

ANÁLISE DAS EXPANSÕES TRINUCLEOTÍDICAS CAG NOS GENES DE SCA1, SCA2 E SCA6. Trott A , Carvalho TS , Jardim LB , Giugliani R , Pereira MLS . Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Depart. de Bioquímica e Depart. de Genética - UFRGS, Porto Alegre, RS. HCPA - UFRGS.

As ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes (SCAs) são doenças neurodegenerativas que atingem o cerebelo e suas principais conexões. As mutações associadas à SCA1, SCA2 e SCA6 são expansões do trinucleotídeo CAG na região codificante dos seus respectivos genes levando, no caso de alelos mutados, à síntese de proteínas com uma expansão de poliglutaminas. O objetivo deste trabalho foi o estabelecimento de um método não radioativo para detecção e quantificação de alelos normais e expandidos nos genes de SCA1, SCA2 e SCA6 em pacientes que apresentavam uma suspeita clínica de um tipo de SCA. O protocolo laboratorial consistiu inicialmente da amplificação por PCR da seqüência nucleotídica dos respectivos genes contendo a repetição CAG e posterior análise do produto de PCR por eletroforese em gel de agarose, permitindo a determinação qualitativa da presença ou não da expansão trinucleotídica. Posteriormente, os mesmos produtos foram submetidos à análise por eletroforese em gel de poliacrilamida para a determinação do número de repetições em cada alelo da amostra analisada. No total, 64 indivíduos foram analisados, os quais tinham sido previamente testados para a doença de Machado-Joseph (DMJ ou SCA3), apresentando resultado negativo. O protocolo proposto foi padronizado e alguns pacientes testados apresentaram alelos com número de repetições alterado para as três SCAs estudadas. Um paciente apresentou resultado positivo para SCA1 com um alelo mutado contendo 47 repetições CAG. Quanto à análise dos alelos para o gene de SCA2, foram detectados sete pacientes com alelos alterados. Quatro apresentaram um alelo expandido com 38 repetições CAG, um outro paciente apresentou um alelo expandido com 41 repetições e no sexto paciente observamos um alelo mutado com 42 repetições CAG. Além desses 6 pacientes confirmados, um outro paciente apresentou alelos com números de repetições em uma faixa intermediária entre a faixa normal e a faixa de expansão (32 e 33 repetições CAGs) sendo considerado positivo, pois 33 repetições podem levar à doença. Os resultados de SCA2 permitiram a observação do fenômeno de antecipação, onde quanto maior a expansão CAG, mais cedo iniciam as manifestações clínicas da doença. A análise dos pacientes para SCA6 demonstrou a ocorrência de quatro pacientes positivos. Todos eles apresentaram um alelo alterado com 24 repetições CAG. Portanto, os resultados obtidos permitiram o diagnóstico de pacientes positivos para as três SCAs aqui estudadas. Apesar do número limitado de amostras analisadas, os resultados obtidos até o momento confirmam a hipótese de que casos de uma SCA, além de MJD, ocorrem em nossa população, porém com uma freqüência bem mais baixa. Apoio: CAPES, FIPE-HCPA, CNPq, PRONEX/MCT.