

## ATAXIAS ESPINOCEREBELARES DOMINANTES POR MUTAÇÃO DE PONTO: SEPARANDO O JOIO DO TRIGO.

RAUFFUS, Carolina<sup>1,2</sup>; DELLA-RIPA, Bruno<sup>3</sup>; PAIVA, Anderson<sup>3</sup>; GUSMÃO, Claudio<sup>3</sup>; KOK, Fernando<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Mestranda em Aconselhamento Genético e Genômica Humana, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (USP)

<sup>2</sup> Analista de Aconselhamento Genético, Mendelics Análise Genômica

<sup>3</sup> Médico Neurologista, Mendelics Análise Genômica

<sup>4</sup> Diretor Médico, Mendelics Análise Genômica

<sup>5</sup> Médico e Pesquisador associado, Centro de Estudos do Genoma Humano e Células Tronco (Genoma-USP)

e-mail: rauffus.vilela@gmail.com/carolina.silva@mendelics.com.br

**Introdução:** As ataxias espinocerebelares dominantes (SCAs) podem ser causadas por expansões de repetições nucleotídicas ou mais raramente por mutações de ponto. A literatura sobre SCAs por mutações de ponto é escassa e muitos genes deste grupo foram descritos antes do surgimento de bancos de variantes populacionais. **Objetivo:** Contribuir para a validação de genes previamente associados a SCAs por mutação de ponto, a partir da verificação da frequência de suas variantes em bancos populacionais e categorizá-los em três diferentes grupos com relação a associação gene-fenótipo: definitiva, possível e duvidosa. **Métodos:** Levantamento e análise da frequência populacional de variantes de ponto em genes OMIM já associados a SCAs, por meio da consulta a bancos de variantes (GnomAD, AbraOM e TopMed). **Resultados:** Foram considerados 24 genes. Em 12 destes é indiscutível a associação de variantes patogênicas ao fenótipo (*TMEM240;KCND3;ITPR1;KCNC3;AFG3L2;GRM1;FGF14;CACNA1G;ELOVL4;SPTBN2;PRKCG;TTBK2*). Em 6 (*ELOVL5;SAMD9L;MME;PNPT1;PUM1;EEF2*) a associação gene-fenótipo é possível, contudo, ainda existem poucas variantes para que seja possível considerar como definitiva. Nos genes *CCDC88C, PDYN, TRPC3, TGM6, PLD3* e *FAT2* a frequência populacional das variantes e/ou segregação entre indivíduos com fenótipo é incompatível com ataxia, tornando-a duvidosa. **Conclusão:** O desenvolvimento de bancos de dados com frequência populacional de variantes permitiu uma reavaliação de variantes previamente interpretadas como causadoras de diversas formas de SCAs. Variantes em determinados genes, mesmo que presentes no OMIM ou depositadas como patogênicas em repositórios de variantes, devem ser reavaliadas e interpretadas a partir da incorporação de novos bancos de dados e informações, reduzindo assim erros no diagnóstico molecular.

**Palavras-chave:** Ataxias espinocerebelares. Bancos populacionais. SCA.