

Esclerose Lateral Amiotrófica familiar ligada aos genes SOD1 e VAPB: frequência e correlação genótipo-fenótipo.

Maria Luísa Boldim Vaggione*, Marcondes Cavalcante França Junior.

Resumo

O objetivo do presente estudo foi contribuir com a melhor compreensão do perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com ELA familiar na região Sudeste. Para isso, foram investigadas as mutações presentes no gene SOD1 e a mutação P56S do gene VAPB, buscando constatar as frequências destas e correlacionar o genótipo com fenótipo.

Palavras-chave:

ELA familiar, VAPB, SOD1.

Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda seletiva de neurônios motores na medula espinal, tronco encefálico e córtex motor. Dentre os casos relatados de ELA, aproximadamente 5-10% são classificados como familiares. A partir do estudo desses casos, diversas mutações em genes distintos foram relatadas, dentre eles SOD1 (Superoxide dismutase 1) e VAPB (VAMP associated protein B and C), os quais foram os focos do presente estudo. As mutações em SOD1 foram inicialmente descritas em 1993 e, atualmente, são responsáveis por cerca de 20% dos casos familiar¹. Com relação a VAPB, a primeira mutação associada à ELA familiar foi mapeada em 2004, em pacientes brasileiros, em que foi detectada a troca de uma prolina por uma serina na posição 56 (P56S)².

Devido à variabilidade fenotípica observada nos casos clínicos associados à ELA, é relevante determinar quais variações são mais significativas na região Sudeste, assim como associar as mutações identificadas com penetrância idade de início, progressão, prognóstico e manifestações clínicas. O gene SOD1 foi selecionado para o estudo devido a sua relevância no cenário mundial da doença, enquanto VAPB aparenta ter participação significativa nos casos diagnosticados em pacientes brasileiros. Portanto, o objetivo é melhor definir o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com a forma familiar de ELA na região Sudeste.

Resultados e Discussão

Para identificação da mutação C→T (P56S) do gene VAPB foi utilizada a enzima de restrição HaeIII (Figura 1A), e os resultados obtidos foram confirmados por meio de sequenciamento.

De 30 casos índice disponíveis para análise, 5 pacientes (16,67%) apresentaram genótipo heterozigoto para a mutação estudada (Figura 1B), enquanto os demais foram homozigotos para o alelo normal.

A partir desses dados, foi investigada a correlação genótipo-fenótipo. A Tabela 1 sumariza as informações relativas aos 5 pacientes diagnosticados como heterozigotos para o alelo mutante de VAPB.

Figura 1. (A) Sítios de clivagem da enzima HaeIII para diagnóstico da mutação P56S do gene VAPB. (B) Sequenciamento de paciente com genótipo heterozigoto

para o alelo mutante do gene VAPB.

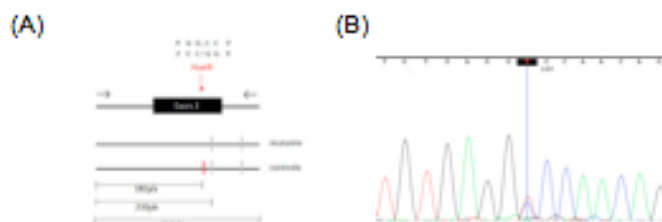


Tabela 1. Dados referentes aos pacientes heterozigotos para o alelo mutante de VAPB.

	Sexo	Idade de Início	Forma (bulbar x espinal)	Acometimento neurônio motor
Paciente A	M	56,6	espinal	2º NM
Paciente B	F	52	espinal	2º NM
Paciente C	M	45	espinal	2º NM
Paciente D	F	50	espinal	2º NM
Paciente E	F	42	espinal	1º e 2º NM

Com relação ao gene SOD1, 36 casos índice foram analisados por meio de sequenciamento, com objetivo de verificar a presença de variantes nos cinco exons do gene. Nenhum dos pacientes estudados apresentou mutações.

Conclusões

Em conjunto, os dados obtidos revelaram incidência de 16,67% da mutação P56S do gene VAPB, e ausência de variantes no gene SOD1. Ao comparar este resultado com pesquisas conduzidas em outras localidades, a prevalência da mutação P56S em VAPB aparenta ser restrita ao Brasil. Da mesma forma, a ausência de variantes em SOD1 verificada nos pacientes estudados é contrastante com dados divulgados. Com relação ao fenótipo, os pacientes heterozigotos para o alelo mutante de VAPB apresentam idade média de início dos sintomas como 49 anos, com prevalência da forma de início espinal, assim como comprometimento apenas do 2º neurônio motor.

Agradecimentos

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq)

(1) Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993 Mar;362(6415):59–62.

(2) Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HCA, Richieri-Costa A, Middleton S, Cascio D, et al. A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Hum Genet [Internet]*. 2004 Nov 15;75(5):822–31.