

Carolina Rauffus Vilela da Silva

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Ataxias Espinocerebelares Dominantes
por Mutação de Ponto: Separando o Joio do Trigo**

**Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxias by
Point Mutation: Separating the Wheat from the Chaff**

SÃO PAULO

2024

Carolina Rauffus Vilela da Silva

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

**Ataxias Espinocerebelares Dominantes
por Mutação de Ponto: Separando o Joio do Trigo**

**Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxias by
Point Mutation: Separating the Wheat from the Chaff**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Mestre em Aconselhamento Genético e Genômica Humana. Área: Biologia (Genética).

Orientador: Prof. Dr. Fernando Kok

SÃO PAULO

2024

Rauffus Vilela da Silva, Carolina
Ataxias Espinocerebelares Dominantes por Mutação
de Ponto: Separando o Joio do Trigo / Rauffus
Vilela da Silva Carolina ; orientador Fernando
Kok -- São Paulo, 2024.
75 p.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Instituto
de Biociências da Universidade de São Paulo.
Mestrado Profissional em Aconselhamento Genético e
Genômica Humana.

1. Ataxias espinocerebelares. 2. Bancos
genômicos. 3. Associação genótipo-fenótipo. I. ,
Fernando Kok, orient. Título.

Bibliotecária responsável pela catalogação:
Elisabete da Cruz Neves - CRB - 8/6228

Comissão Julgadora:

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof. Dr. Fernando Kok
Orientador

*“A inteligência é o maior filtro:
a sua função, mais que compreender,
é a de não compreender demasiado.”*

Ramón J. Sender

*“velho e relho, foi um quiprocó,
separar o joio do trigo,
que ideia de jerico!”*

Os anos – Annie Ernoux

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Fernando Kok pela orientação, inúmeros aprendizados, visitas ao Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, e por todo o apoio tanto na vida acadêmica quanto profissional fora da universidade.

À minha mãe, pai e família por sempre terem me apoiado, incentivado e comemorado cada conquista.

Ao Lucas Bello, por me acompanhar nessa e em todas as outras jornadas, todos os dias.

Ao Prof. Bruno Garcia Stranghetti por ainda no ensino médio ter me mostrado o encanto da biologia por meio das suas aulas e ter auxiliado na escolha da minha profissão.

À Prof. Dra. Regina Mingroni por suas aulas brilhantes desde a graduação, sua importância na difusão do conhecimento do aconselhamento genético no Brasil e não medir esforços para ajudar os alunos sempre que necessário.

Aos doutores e professores Rodrigo Fock, Marco Antônio de Paula Ramos, Thomas Gollop (*in memoriam*), Maria Rita Passos-Bueno, Ana Cristiana Girardi, todos os residentes e fellows do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital São Paulo, por me permitir aprender convosco durante todas as horas dos estágios em aconselhamento genético.

A todos os funcionários e professores do Instituto de Biociências e do Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo.

RESUMO

As ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes (SCA) são um grupo de doenças raras com ampla heterogeneidade genética. Muitos dos genes associados ao fenótipo de SCA foram descritos anteriormente ao surgimento dos bancos populacionais de variantes e, portanto, em alguns casos, variantes com presença de grande número de indivíduos em bancos populacionais foram consideradas para associação genótipo-fenótipo. Apesar de existirem SCAs de início em idade jovem ou mesmo consideradas congênitas, no geral, elas são consideradas doenças de início na idade adulta e assim, para variantes patogênicas associadas ao fenótipo, não são esperados muitos indivíduos em bancos populacionais. Dessa forma, esse trabalho buscou revisar e reavaliar os genes e variantes de ponto inicialmente descritos para esse fenótipo, considerando os novos bancos de dados genômicos, estudos de segregação das variantes e outros achados moleculares. Foram considerados 26 genes OMIM, bem como 93 variantes reportadas nos artigos de associação ao fenótipo, que tiveram sua classificação de patogenicidade revista. Destas, 24 (25,8%) foram identificadas em bancos populacionais de variantes. Os genes foram categorizados considerando sua associação ao fenótipo de SCA, sendo que 17 tiveram a associação considerada “definitiva”, quatro como “possível” e cinco como “duvidosa”. Esse trabalho demonstra a contribuição dos bancos populacionais e outros bancos de dados genômicos na classificação de variantes e na associação genótipo-fenótipo.

Palavras-chave: ataxias espinocerebelares, bancos genômicos, genótipo-fenótipo.

ABSTRACT

Autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of rare diseases characterized by significant genetic heterogeneity. A considerable number of genes associated with the SCA phenotype were described prior to the emergence of population variant database and, therefore, in certain instances, variants present in a substantial number of individuals within these population databases were considered for genotype-phenotype associations. While some SCAs manifest in early childhood or even congenitally, they typically onset in adulthood, and therefore, for pathogenic variants associated with the phenotype, many individuals are not expected in population database. This study aims to revisit and reassess the genes and point variants initially associated with this phenotype, taking into account new genomic databases, variant segregation studies, and other molecular findings. Twenty-six genes (OMIM) were selected, along with 93 variants described in the original articles that linked these genes to the phenotype. The pathogenicity classification of these variants was thoroughly reviewed. Notably, 24 (25.8%) of these variants were identified in population variant databases. The genes were categorized based on their association with the SCA phenotype, with 17 classified as "definite," four as "possible," and five as "doubtful". Here we demonstrate the contribution of population and other genomic databases in refining the classification of variants and enhancing our understanding of genotype-phenotype associations.

Keywords: spinocerebellar ataxias, genomic databases, genotype-phenotype.

SIGLAS E ABREVIações

ABraOM - Arquivo Brasileiro Online de Mutações

ACMG – *American College of Medical Genetics*

AF – Ataxia de Friedereich

AVC – Acidente vascular cerebral

CNV – *Copy Number Variation* (Variação no número de cópias)

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

ExAC - *Exome Aggregation Consortium*

gnomAD – *Genome Aggregation Database*

GUS - *Gene of uncertain significance* (Gene de significado incerto)

LP – *Likely pathogenic* (provavelmente patogênica)

MIM - *Mendelian Inheritance in Man*

OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man*

P – *Pathogenic* (Patogênica)

SCA – Ataxia Espinocerebelar Autossômica Dominante

SCAR – Ataxia Espinocerebelar Autossômica Recessiva

SCAX – Ataxia Espinocerebelar Ligada Ao X

TOPMed - *Trans-Omics for Precision Medicine*

VUS - *Variant of Uncertain Significance* (Variante de significado incerto)

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Principais alelos associados a SCAs causadas por expansão.....	18
Tabela 2: Dados de pLI e Z-score dos genes	38
Tabela 3: Genes selecionados para análise da associação genótipo-fenótipo de SCA.....	41
Tabela 4: Variantes OMIM	43
Tabela 5: Variantes OMIM com frequência de heterozigotos em bancos populacionais	48
Tabela 6: Estudos de segregação das variantes OMIM	49
Tabela 7: Classificação inicial dos genes associados a SCAs por variantes de ponto	54
Tabela 8: Variantes ClinVar	55
Tabela 9: Frequência das variantes ClinVar em bancos populacionais	57
Tabela 10: Classificação das variantes OMIM.....	58
Tabela 11: Classificação final dos genes associados a SCAs por variantes de ponto.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação das principais alterações clínicas identificadas em pacientes com ataxia. Adaptado de: <https://www.ataxia.org/what-is-ataxia/> 14

Figura 2: Esquema de um gene representando a localização das expansões de diversas formas de SCAs Adaptado de Klockgether. et al (2019)..... 17

Figura 3: Diagrama indicando como foi realizada a filtragem dos genes associados ao fenótipo de ataxia espinocerebelar autossômica dominante no OMIM. 37

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Ataxia	14
1.1.1. Ataxia Espinocerebelar	15
1.1.1.1. Ataxia Espinocerebelar Autossômica Dominante (SCA).....	15
1.1.1.1.1. Mecanismos de patogenicidade	17
1.1.1.2. Ataxia Espinocerebelar Autossômica Recessiva (SCAR).....	19
1.1.1.3. Ataxia Espinocerebelar Ligada ao X (SCAX).....	20
1.1.1.4. Ataxia Mitocondrial.....	20
1.2. Bases de dados genômicos.....	20
1.2.1. OMIM	21
1.2.2. ClinVar	21
1.2.3. gnomAD.....	21
1.2.4. TOPMed (BRAVO).....	22
1.2.5. ABraOM.....	23
1.3. Genes OMIM associados ao fenótipo de SCA por variante de ponto	23
1.3.1. <i>TMEM240</i> - Definitivo.....	23
1.3.2. <i>PUM1</i> - Definitivo	24
1.3.3. <i>KCND3</i> - Definitivo	24
1.3.4. <i>PNPT1</i> - Definitivo.....	24
1.3.5. <i>ITPR1</i> - Definitivo	25
1.3.6. <i>MME</i> - Possível	26
1.3.7. <i>TRPC3</i> - Duvidoso.....	26
1.3.8. <i>FAT2</i> - Duvidoso.....	26
1.3.9. <i>ELOVL5</i> - Definitivo	26
1.3.10. <i>ELOVL4</i> - Definitivo.....	27
1.3.11. <i>GRM1</i> - Definitivo.....	27
1.3.12. <i>SAMD9L</i> - Possível	27
1.3.13. <i>SPTBN2</i> - Definitivo	28
1.3.14. <i>FGF14</i> - Definitivo.....	28
1.3.15. <i>CCDC88C</i> - Duvidoso.....	28
1.3.16. <i>TTBK2</i> - Definitivo.....	29
1.3.17. <i>CACNA1G</i> - Definitivo.....	29

1.3.18.	<i>NPTX1</i> - Definitivo	29
1.3.19.	<i>AFG3L2</i> - Definitivo	30
1.3.20.	<i>EEF2</i> - Possível	30
1.3.21.	<i>CACNA1A</i> - Definitivo	30
1.3.22.	<i>PLD3</i> - Possível	30
1.3.23.	<i>KCNC3</i> - Definitivo	31
1.3.24.	<i>PRKCG</i> - Definitivo	31
1.3.25.	<i>PDYN</i> - Duvidoso	31
1.3.26.	<i>TGM6</i> - Duvidoso	32
2.	<i>JUSTIFICATIVA</i>	33
3.	<i>OBJETIVOS</i>	34
4.	<i>MATERIAL E MÉTODOS</i>	35
4.1.	pLI e Z-score.....	38
4.2.	Categorização dos genes	39
4.3.	Classificação das variantes	40
5.	<i>RESULTADOS</i>	41
5.1.	Genes	41
5.2.	Variantes	43
5.2.1.	Variantes OMIM	43
5.2.1.1.	Frequência populacional – Variantes OMIM	48
5.2.1.2.	Estudos de segregação – Variantes OMIM	49
5.2.2.	Classificação inicial dos genes	54
5.2.3.	Variantes ClinVar	54
5.2.3.1.	Frequência populacional das variantes ClinVar	57
5.3.	Classificação das variantes OMIM	57
5.4.	Classificação final dos genes	62
6.	<i>DISCUSSÃO</i>	64
7.	<i>CONCLUSÕES</i>	67
8.	<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	68

9. ANEXOS	76
ANEXO A - Genes e transcritos de referência	76
ANEXO B – Variantes OMIM com frequência populacional no gnomAD v4 comparadas ao gnomAD v2.....	77

1. INTRODUÇÃO

1.1. Ataxia

Ataxia, palavra derivada do grego "ataxis" (ατάξις), significa incapacidade de coordenação. Isoladamente o termo se refere a um conjunto de sintomas e não a um grupo de doenças. Esses sintomas afetam principalmente os movimentos voluntários, como andar, engolir e pegar objetos (Figura 1). Ao longo dos anos, doenças que possuem como principal manifestação a presença de ataxia foram também nomeadas utilizando o mesmo termo.

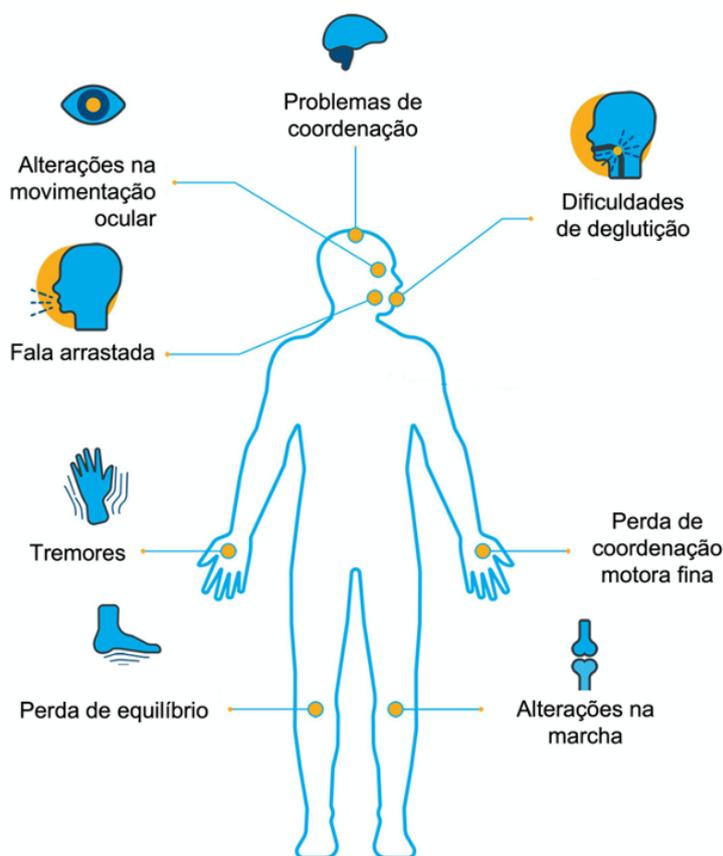


Figura 1: Representação das principais alterações clínicas identificadas em pacientes com ataxia. Adaptado de: <https://www.ataxia.org/what-is-ataxia/>

A ataxia pode ter um caráter progressivo, como é o caso da grande parte das ataxias geneticamente determinadas; ocorrer como um evento agudo, como por exemplo em vigência de um acidente vascular cerebral (AVC), ser episódica (presença de variantes patogênicas em genes como *KCNA1*, *CACNA1A*, entre outros)

ou crônica. Ela pode ser adquirida, devido a presença de infecções por patógenos, doenças autoimunes, ingestão contínua e em excesso de álcool, traumatismo craniano, entre outros; ou ser geneticamente determinada.

As ataxias também podem ser classificadas a depender da via afetada:

- ataxia cerebelar, danos a via cerebelar, levando a alterações na coordenação motora (ROSENTHAL, 2022);
- ataxia vestibular, danos a via vestibulo-ponto-cerebelar, resultando em perda de equilíbrio;
- ataxia sensorial, danos às vias aferentes e posteriores, resultando na perda de propriocepção (TEIVE; ASHIZAWA, 2015).

1.1.1. Ataxia Espinocerebelar

O termo *hérédo-ataxie cérébelleuse* foi utilizado pela primeira vez em 1893, quando o Dr Pierre Marie analisou os relatos realizados anteriormente por médicos de quatro famílias com formas de ataxia diferentes da já descrita à época, Ataxia de Friedreich, para então descrevê-las (MARIE, 1893). Os sintomas da doença tinham início mais tardio, eram variáveis, e existiam membros afetados em todas as gerações (um padrão sugestivo de herança autossômica dominante, diferente da Ataxia de Friedreich que possuía padrão de herança autossômico recessivo). Surgiu assim, derivado ao português, e ainda utilizado nos dias de hoje, o termo ataxias espinocerebelares.

Em decorrência das primeiras citações, o termo ataxia espinocerebelar é principalmente associado às formas autossômicas dominantes, mas, na verdade, elas podem ter padrão de herança autossômico dominante (conhecidas como SCAs), autossômico recessivo (SCARs), ligadas ao X (SCAX) e mitocondriais.

1.1.1.1. Ataxia Espinocerebelar Autossômica Dominante (SCA)

O mapeamento da região crítica da primeira ataxia espinocerebelar autossômica dominante (SCA1) ocorreu apenas em 1993, com a identificação da região crítica no braço curto do cromossomo 6 (6p). Posteriormente, no mesmo ano,

foi estabelecida a relação entre o tamanho da região de repetição (CAG)_n na região exônica do gene *ATXN1* e a ocorrência de SCA1 (ORR et al, 1993). Esta foi a primeira caracterização molecular de uma ataxia espinocerebelar dominante. Nos anos seguintes, muitas foram caracterizadas molecularmente e outras ainda são constantemente estabelecidas.

Em 2014, a prevalência estimada de SCAs na população geral foi de 0 a 5,6 casos a cada 100.000 indivíduos, uma média de 2,7/100.000 (RUANO et al, 2014). As SCAs mais prevalentes são aquelas causadas por expansões, como a SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 e SCA17. Destas, a mais comum é a SCA3, também conhecida como doença de Machado-Joseph, em que 20-50% das famílias com alguma forma de SCA recebem o diagnóstico de SCA3, seguida pela SCA2 (de 13 a 18%) e a SCA6 (de 13 a 15%). Ressalta-se que esses números podem ser maiores em determinadas populações devido a efeitos fundadores, como é o caso de Portugal, em que até 74% das famílias com SCA têm SCA3, ou a SCA1 na Polônia (68% das famílias com SCA) (HERSHESON et al, 2012).

Apesar de existirem casos de manifestação jovem da doença, a grande parte dos pacientes com SCAs desenvolvem sintomas a partir dos 30 anos, podendo o início dos sintomas passar de forma despercebida, apenas com um aumento de quedas e desequilíbrios. Com a progressão da doença e a depender da forma de SCA, os sintomas evoluem para dificuldade de caminhar, disartria, tremores e alterações oculares, como nistagmo - sintomas esses que ocorrem principalmente devido a atrofia cerebelar. A depender das manifestações, evolução clínica e histórico familiar é possível associar o fenótipo a uma determinada SCA, contudo, em muitos casos, apenas com exames moleculares pode-se realizar uma associação genótipo-fenótipo conclusiva.

O grupo das ataxias espinocerebelares dominantes possui uma grande heterogeneidade genotípica, possuindo, até agosto de 2023, mais de 45 entradas associadas ao fenótipo no OMIM, em que o mecanismo de patogenicidade pode ser explicado tanto pela presença de variantes de ponto, expansões patogênicas, variações no número de cópias, entre outros, a depender do tipo da SCA.

1.1.1.1.1. Mecanismos de patogenicidade

As expansões patogênicas, usualmente repetições de trinca nucleotídicas CAG, são o mecanismo de patogenicidade associados às ataxias espinocerebelares mais conhecidas como SCA1 (gene *ATXN1*), SCA2 (*ATXN2*), SCA3 (*ATXN3*), SCA6 (*CACNA1A*) e SCA7 (*ATXN7*). Essas repetições de nucleotídeos podem estar localizadas nas diferentes regiões dos genes, como região 5'-não traduzida, intrônica, exônica e região 3'-não traduzida (Figura 2).

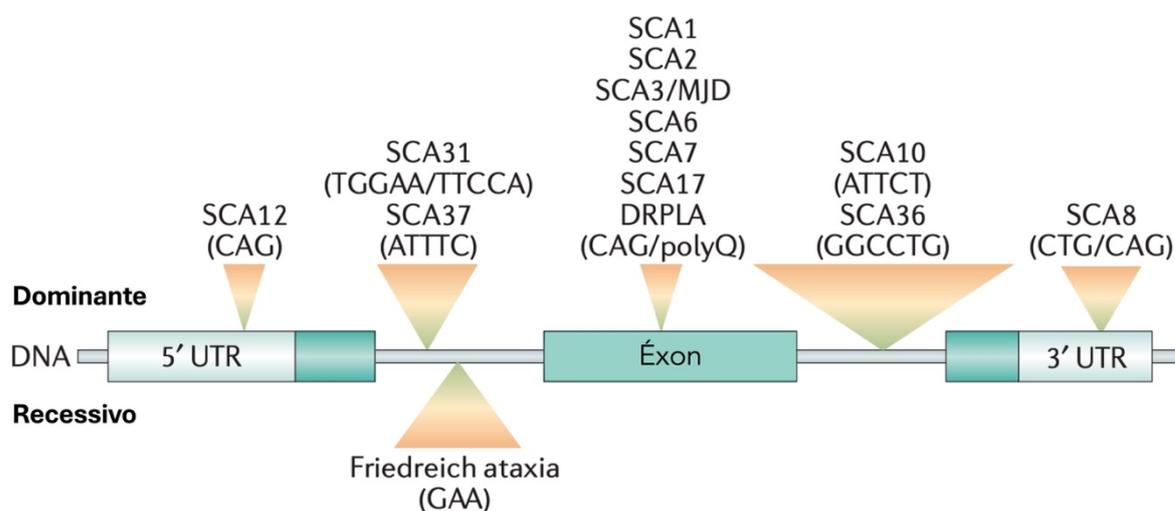


Figura 2: Esquema de um gene representando a localização das expansões de diversas formas de SCAs. Adaptado de Klockgether. et al (2019).

O número de repetições para ser considerado um alelo patogênico de penetrância completa varia de acordo com o gene, existindo alelos de penetrância incompleta e inclusive de significado ainda incerto. No gene *ATXN3*, alelos com mais de 60 repetições da trinca CAG são considerados patogênicos de penetrância completa, sendo então associados à SCA3 ou como também é conhecida, doença de Machado-Joseph; alelos com até 44 repetições são considerados normais; alelos intermediários podem estar associados a alterações clínicas diferentes das já bem estabelecidas, sendo o menor alelo associado à penetrância completa da doença ainda desconhecido (PAULSOL; SHAKKOTTAI, 2020). O número de repetições associados aos alelos de penetrância completa e normais podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1: Principais alelos associados a SCAs causadas por expansão

SCA	Gene	Alelo normal	Alelo intermediário/ significado incerto	Alelo de penetrância incompleta	Alelo de penetrância completa
SCA1	<i>ATXN1</i>	<36	36-38	-	>38
SCA2	<i>ATXN2</i>	<32	32	33-34	>34
SCA3	<i>ATXN3</i>	12-44	45	?	~60-87
SCA6	<i>CACNA1A</i>	<19	19	-	>19
SCA7	<i>ATXN7</i>	<28	28-33	34-36	>36
SCA10	<i>ATXN10</i>	10-32	-	33-850	~800-4500
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	7-32	?	?	55-78
SCA36	<i>NOP56</i>	3-14	?	>650	?

Repetições CAG: *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*; repetições ATTCT: *ATXN10*, *PPP2R2B*; repetições GGCCTG: *NOP56*

Associado às SCAs causadas por expansões, podemos observar um fenômeno denominado de antecipação, em que, a cada geração, pacientes mais jovens começam a apresentar os sintomas. Isso pode ocorrer pois durante a gametogênese a região de repetição dos nucleotídeos tende a expandir ainda mais devido a erros da polimerase, gerando alelos com maior número de repetições e assim, pacientes com início dos sintomas mais precoce. Esse fenômeno é principalmente conhecido na SCA7, em que pacientes com mais de 55 repetições CAG podem manifestar os sintomas antes dos 10 anos e de forma mais grave, muitas vezes antes de outros familiares virem a manifestar sintomas (ALBUQUERQUE et al, 2015; ANSORGE et al, 2004).

Além do mecanismo das expansões patogênicas, as SCAs também podem ser causadas por variantes de ponto em diversos genes, muitas das quais associadas a genes ainda pouco estudados quando comparados aos associados as ataxias

causadas por expansões. Além disso, muitas das associações foram realizadas utilizando um número reduzido de pacientes, devido à raridade das condições. Assim como nas SCAs causadas por expansões, existem descrições de penetrância incompleta também nas SCAs por variantes de ponto, o que dificulta os estudos populacionais e o estabelecimento assertivo das associações genótipo-fenótipo.

1.1.1.2. Ataxia Espinocerebelar Autossômica Recessiva (SCAR)

As ataxias espinocerebelares autossômicas recessivas, mais conhecidas como SCARs, têm na maior parte dos pacientes manifestações clínicas de início antes dos 40 anos e, devido ao mecanismo de herança associado, usualmente são casos isolados dentro de uma mesma família.

Considerando todas as SCARs, a prevalência estimada é de 3-6 a cada 100.000 indivíduos (SYNOFZIK et al, 2018), sendo a ataxia de Friedreich (AF) a mais comum entre as SCARs, tendo uma prevalência de cerca de 1 a cada 40.000 nascimentos (WILLIAMS; DE JESUS, 2023). O início da doença usualmente ocorre antes dos 25 anos e tem progressão lenta, sendo caracterizada pela presença, além da ataxia, de fraqueza muscular, disartria, espasticidade e acometimento sensitivo (BIDICHANDANI; DELATYCKI, 2017). Estima-se que a AF esteja associada a 25% das suspeitas de SCAR, porém, aproximadamente 50% de todos os casos com diagnóstico molecular são associados à AF, uma vez que muitos genes ainda não foram identificados (SYNOFZIK et al, 2018).

A identificação do gene associado com as manifestações clínicas dos pacientes pode ser extremamente relevante, não apenas para o aconselhamento genético, mas para a identificação de um possível tratamento, uma vez que existem SCARs que são tratáveis, como é o caso da ataxia com deficiência de vitamina E (AVED). No caso da AVED, a suplementação com vitamina E em indivíduos pré-sintomáticos inclusive previne o aparecimento dos sintomas (SCHUELKE, 2023).

1.1.1.3. Ataxia Espinocerebelar Ligada ao X (SCAX)

As ataxias espinocerebelares ligadas ao X (SCAX) são um grupo de ataxias com apresentação clínica variável, como hipotonia, atraso do desenvolvimento, deficiência intelectual, além da ataxia e outros sinais cerebelares. Devido a presença de muitos homens com ataxia, é possível que o número de indivíduos com o diagnóstico de formas de SCAX seja subestimado.

A primeira forma de ataxia ligada ao X foi descrita em 1996 a partir de um estudo em uma família de origem mongol em que sete homens de três gerações eram sintomáticos (ILLARIOSHKIN et al, 1996). Em 2016 a partir do sequenciamento do exoma, Protasova e colaboradores conseguiram identificar que o fenótipo da família estava associado a uma variante no gene *ABCB7*. Posteriormente, outros genes foram identificados e associados ao fenótipo de ataxia ligada ao X, como *ATP7A* e o *FMR1*, que está associado à síndrome do X-frágil, mas também está relacionado à síndrome de tremor/ataxia associada ao X-frágil (ZANNI; BERTINI, 2018).

1.1.1.4. Ataxia Mitocondrial

As ataxias mitocondriais ocorrem por alterações no cerebelo e suas conexões, por alterações na propriocepção (ataxia sensorial); ou uma combinação de ambos (espinocerebelar). Nas doenças mitocondriais a ataxia pode ser um dos principais sintomas, mas raramente é o único (VERNON; BINDOFF, 2018). Outros sintomas como fraqueza muscular, surdez, retinopatia, cardiomiopatia também ocorrem com frequência.

Elas são principalmente associadas a mutações no DNA mitocondrial, mas mutações que ocorrem no DNA nuclear e impactem diretamente o funcionamento das mitocôndrias também podem ser responsáveis pela doença e, portanto, a depender do gene (mitocondrial ou nuclear) o padrão pode não ser de herança exclusivamente materno.

1.2. Bases de dados genômicos

Existem muitas ferramentas disponíveis atualmente na Internet que podem auxiliar no levantamento de dados para análises genômicas e assim contribuir com a

interpretação de variantes e diagnóstico molecular.

1.2.1. OMIM

Entre 1966 e 1998 foram publicadas 12 edições de uma série de livros chamada de Mendelian Inheritance in Man (MIM), desenvolvida inicialmente pelo Dr. Victor A. McKusick, que catalogava os genes e as respectivas doenças mendelianas associadas. Em 1985, a partir de uma colaboração entre a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Welch Medical Library (Johns Hopkins), foi desenvolvida uma versão online do catálogo; surgiu assim o Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM (AMBERGER et al, 2015). Atualmente, existem na base cerca de 17 mil genes descritos e mais de 6700 entradas com associação genótipo-fenótipo.

1.2.2. ClinVar

O ClinVar é um repositório de variantes que teve sua primeira versão pública disponibilizada em 2013. Atualmente, ele recebe dados de diversos laboratórios de análise genômica do mundo, sejam eles comerciais ou de pesquisa, e disponibiliza as informações a respeito da classificação de variantes identificadas no genoma humano. Até 2023, mais de 3 milhões de variantes receberam algum depósito a respeito de sua patogenicidade de um dos mais de 2500 laboratórios que contribuem com o repositório.

É importante ressaltar que, apesar de receber informações de diversas fontes diferentes, o ClinVar não realiza uma curadoria própria na maior parte desses dados, de forma que cabe a cada visitante da base avaliar as informações disponíveis.

1.2.3. gnomAD

O Genome Aggregation Database, mais conhecido como gnomAD, foi lançado em 2014, ainda sob o nome de Exome Aggregation Consortium (ExAC). A ideia dos pesquisadores era compilar sequenciamentos de exomas e genomas de diversas populações do mundo, tornando-o um banco de frequência populacional de variantes.

Apesar de realmente possuir dados de europeus, asiáticos, afro-americanos, latinos, judeus Ashkenazi, entre outros, muitas dessas populações estão sub-representadas, que é o caso dos latino-americanos.

A base de dados é separada em v2, v3.1 e structural variant (SV). A v2 é composta por mais de 125 mil exomas e 15 mil genomas, alinhados na versão GRCh37 do genoma humano, enquanto a v3.1 possui mais de 76 mil genomas (versão GRCh38 do genoma humano). Já o gnomAD SV possui mais de 10 mil genomas (GRCh37), funcionando como uma base de variantes estruturais.

Em dezembro de 2023, o gnomAD recebeu a atualização para o v4, sendo ele composto de mais de 730 mil exomas e 76 mil genomas. No entanto, ele possui indivíduos não apenas da população geral, mas também de estudos doença-específico, o que dificulta a utilização da frequência populacional para a interpretação de determinadas variantes, uma vez que até a finalização deste trabalho (janeiro de 2024) os grupos de indivíduos ainda não haviam sido completamente caracterizados. Desta forma, as informações obtidas com os dados do v4 não foram utilizadas para a classificação das variantes e categorização dos genes deste trabalho devido a limitação de informações.

1.2.4. TOPMed (BRAVO)

O TOPMed, abreviação para *Trans-Omics for Precision Medicine*, teve início em 2014. Ele é um banco que integra dados de sequenciamento de genoma completo de aproximadamente 180.000 indivíduos, de mais de 85 estudos diferentes. A maior parte dos indivíduos (~60%) têm origem predominantemente não europeia, sendo 29% de ancestralidade africana e 19% de hispânicos/latinos.

A plataforma BRAVO utiliza dos dados do TOPMed para disponibilizar os dados de frequência das variantes, distribuição populacional, entre outros, com versões que variam desde o TOPMed Freeze 3, que utiliza a versão do genoma GRCh37 (hg19) com dados de 14.559 indivíduos, até o mais recente TOPMed Freeze 10 (GRCh38), com dados de mais de 150.000 genomas humanos.

Ressalta-se que há uma sobreposição nos dados disponibilizados entre TOPMed (BRAVO) e gnomAD, que pode variar de 6.000 a 36.000 indivíduos, a depender da versão do gnomAD utilizada e da variante analisada.

1.2.5. ABraOM

O ABraOM (Arquivo Brasileiro Online de Mutações) é um repositório brasileiro de variantes que surgiu em 2020. Ele contém dados do sequenciamento do exoma e do genoma de 1171 indivíduos da população brasileira com idade entre 63 e 80 anos (NASLAVSKY et al, 2022) na versão hg38 do genoma humano e 609 indivíduos na versão hg19. Entre as duas versões, há uma sobreposição de 574 indivíduos.

1.3. Genes OMIM associados ao fenótipo de SCA por variante de ponto

Existem 26 genes associados ao fenótipo de SCA com variantes de ponto descritas no OMIM (agosto, 2023). As associações genótipo-fenótipo são constantemente atualizadas conforme o surgimento de novas informações.

A seguir, por ordem de locus, estão descritos os genes e, para fins de auxiliar na compreensão geral, as respectivas categorias de associação gene-fenótipo finais consideradas por esse trabalho.

1.3.1. *TMEM240* - Definitivo

O gene *TMEM240* (transmembrane protein 240, OMIM* 616101) foi associado ao fenótipo de ataxia espinocerebelar 21 (SCA21) a partir do estudo de uma família francesa com quatro gerações de indivíduos afetados, totalizando um total de 17 indivíduos com manifestações clínicas. Inicialmente a região candidata de associação ao fenótipo foi localizada em 7p21.3-p15.1, contudo Delplanque e colaboradores (2014), a partir da inclusão de 12 novos familiares no estudo, conseguiram identificar por meio de estudo de ligação, que o gene associado estava localizado na região 1p36.33-p36.32. A partir do sequenciamento de variantes na região e estudo de segregação em 32 indivíduos da família, os pesquisadores identificaram a variante

p.Pro170Leu no *TMEM240*. Para confirmar a associação gene-fenótipo, outras famílias com indivíduos com formas de ataxia espinocerebelar tiveram o gene sequenciado, tendo sido identificadas então outras variantes, inclusive pelo estabelecimento de variantes de novo (DELPLANQUE et al, 2014). Usualmente, os indivíduos com SCA21 têm idade de aparecimento dos sintomas variando de 1 a 30 anos.

1.3.2. *PUM1* - Definitivo

O gene *PUM1* (pumilio RNA binding family member 1, OMIM* 607204) foi inicialmente associado ao fenótipo de ataxia espinocerebelar 47 (SCA47) em 2018 por Gennarino e colaboradores (2018), a partir da identificação de duas variantes de novo (p.Arg1139Trp e p.Arg1147Trp) em pacientes com fenótipo de ataxia de início precoce e atraso do desenvolvimento. Além disso, uma terceira variante (p.Thr1035Ser) foi identificada em uma família com nove indivíduos com ataxia de início tardio, contudo, a variante foi identificada em familiar do sexo feminino de 80 anos sem manifestações clínicas. Dessa forma, os autores associaram o fenótipo de ataxia espinocerebelar a um padrão de herança autossômico dominante com penetrância incompleta.

1.3.3. *KCND3* - Definitivo

O gene *KCND3* (potassium voltage-gated channel subfamily D member 3, OMIM* 605411) foi associado a ataxia espinocerebelar 19 (SCA19) em 2012 após a identificação por Lee e colaboradores de variante em uma família chinesa que havia sido descrita originalmente por Chung e colaboradores em 2003. Posteriormente, a mesma variante também foi identificada em uma família de origem francesa.

Este gene também foi associado à síndrome de Brugada 9, de herança autossômica dominante (OMIM # 616399).

1.3.4. *PNPT1* - Definitivo

O gene *PNPT1* (polyribonucleotide nucleotidyltransferase 1, OMIM * 610316) foi associado a ataxia espinocerebelar 25 (SCA25) em 2022 (BARBIER et al, 2022). Previamente, em 2004, o fenótipo já havia sido associado a região do braço curto do cromossomo 2 (STEVANIN et al, 2004), por meio da realização de estudo de ligação

em uma família com seis indivíduos afetados, contudo sem definição do gene o qual o fenótipo estaria associado. Nesse estudo, realizado por Stevanin e colaboradores, um indivíduo do sexo feminino de 61 anos, sem manifestações clínicas até o momento da publicação, foi identificado, tendo sido atribuída então a existência de penetrância incompleta ou possibilidade de manifestação bem tardia dos sintomas. Entre os seis indivíduos reportados na família, uma mulher com idade de início dos sintomas aos 39 anos foi considerada a de início mais tardio, enquanto quatro indivíduos tiveram o início dos sintomas ainda na infância (≤ 10 anos).

Adicionalmente, o *PNPT1* também está associado aos fenótipos de surdez, autossômica recessiva 70, com ou sem neurodegeneração de início na idade adulta (OMIM # 614934) e deficiência combinada de oxidação fosforilativa 13 (OMIM # 614932), ambos de herança autossômica recessiva.

1.3.5. *ITPR1* - Definitivo

O gene *ITPR1* (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1, OMIM* 147265) foi associado a duas formas de ataxia espinocerebelar. Uma, considerada congênita e não progressiva, denominada ataxia espinocerebelar 29 (SCA29); e outra, de início mais tardio e de progressão lenta, chamada SCA15. A SCA15 foi inicialmente associada ao *ITPR1* por Van de Leemput e colaboradores em 2007 após a identificação de famílias com deleções envolvendo vários éxons do gene. Nos anos seguintes, outras famílias com o fenótipo de ataxia e deleções no *ITPR1* também foram identificadas (SYNOFZIK et al, 2011; MARELLI et al, 2011). A SCA29 foi mapeada no cromossomo 3 ainda em 2004 (DUDDING et al, 2004), mas apenas em 2012, Huang e colaboradores identificaram uma variante em heterozigose no gene (p.Val1553Met) na família originalmente descrita por Dudding, e também uma segunda variante (p.Asn602Asp) em uma família canadense com quadro similar.

Adicionalmente, o *ITPR1* também está associado a síndrome de Gillespie (OMIM # 206700), usualmente de herança autossômica recessiva, mas também reportada associada a herança dominante.

1.3.6. **MME** - Possível

O gene *MME* (membrane metalloendopeptidase, OMIM* 120520) foi associado a ataxia espinocerebelar 43 (SCA43) por Depondt e colaboradores em 2016, após a identificação de variante (p.Cys143Tyr) em heterozigose em uma família belga com 5 gerações de indivíduos com quadro de ataxia de início na vida adulta.

Além disso, este gene também está associado a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2T, de herança usualmente autossômica recessiva.

1.3.7. **TRPC3** - Duvidoso

O gene *TRPC3* (transient receptor potential cation channel subfamily C member 3, OMIM* 602345) foi inicialmente associado à ataxia espinocerebelar 41 (SCA41) após Fogel e colaboradores (2015) identificarem a variante p.Arg762His em heterozigose em um indivíduo com ataxia de marcha e perda de equilíbrio. Apesar da variante não ter sido herdada da mãe, o material do genitor não estava disponível para investigação da origem da variante e dessa forma, os pesquisadores concluíram que eram necessários estudos adicionais para estabelecer a associação da variante ao fenótipo.

1.3.8. **FAT2** - Duvidoso

Em uma família com cinco indivíduos afetados com uma forma de ataxia espinocerebelar de início após os 40 anos, Nibbeling e colaboradores (2017) identificaram a variante p.Lys3586Asn, no gene *FAT2* (FAT atypical cadherin 2, OMIM* 604269). Adicionalmente, indivíduo com ataxia lentamente progressiva e disartria teve outra variante identificada no gene (p.Arg3649Gln), contudo estudos de segregação da variante não foram possíveis na família. Atualmente o *FAT2* encontra-se associado ao fenótipo de ataxia espinocerebelar 45 (SCA45) no OMIM.

1.3.9. **ELOVL5** - Definitivo

O gene *ELOVL5* (ELOVL fatty acid elongase 5, OMIM* 611805) foi inicialmente associado ao fenótipo de ataxia espinocerebelar 38 (SCA38) por Di Gregorio e colaboradores (2014) a partir de estudo de ligação em uma família italiana com indivíduos com ataxia de início adulto. Posteriormente, a variante p.Gly230Val

identificada na família foi também identificada em outras duas famílias italianas não relacionadas, que também apresentavam indivíduos com o fenótipo, totalizando 19 indivíduos sintomáticos com a variante entre as três famílias.

1.3.10. *ELOVL4* - Definitivo

O gene *ELOVL4* (*ELOVL* fatty acid elongase 4, OMIM* 605512) foi associado ao fenótipo de ataxia espinocerebelar 34 (SCA34) após Cadieux-Dion e colaboradores identificarem, em 2014, a variante p.Leu168Phe em heterozigose em uma grande família franco-canadense que foi inicialmente descrita por Giroux e Barbeau em 1972. Contudo, quatro indivíduos jovens não afetados da família eram portadores da variante, informação esta que foi atribuída a uma penetrância incompleta. Posteriormente, outra variante (p.Trp246Gly) foi identificada por Ozaki e colaboradores (2015) em duas famílias japonesas não relacionadas.

Adicionalmente, o *ELOVL4* também é associado aos fenótipos de doença de Stargardt 3 (OMIM # 600110) e Ictiose, tetraplegia espástica e comprometimento do desenvolvimento intelectual (OMIM # 614457).

1.3.11. *GRM1* - Definitivo

O gene *GRM1* (glutamate metabotropic receptor 1, OMIM* 604473) foi associado a ataxia espinocerebelar 44 (SCA44) a partir da identificação de variantes em duas famílias não relacionadas descritas por Watson e colaboradores em 2017. Foram identificados sete indivíduos que apresentavam ataxia progressiva de início na vida adulta. Em uma terceira família, foi identificada uma variante de novo em uma criança com manifestação precoce dos sintomas (p.Gly1056Argfs*49).

Adicionalmente, variantes em homozigose ou heterozigose composta no *GRM1* estão associadas a ataxia espinocerebelar autossômica recessiva 13 (OMIM # 614831).

1.3.12. *SAMD9L* - Possível

O gene *SAMD9L* (sterile alpha motif domain containing 9 like, OMIM* 611170) foi associado a ataxia espinocerebelar 49 (SCA49) após Corral-Juan e colaboradores (2022) reportarem uma família com cinco gerações de indivíduos sintomáticos, totalizando 11 pacientes. Destes, seis foram incluídos no estudo de ligação no qual a

variante p.Ser626Leu foi identificada em heterozigose; outros seis indivíduos saudáveis da família foram testados e a variante não foi identificada.

Adicionalmente, esse gene foi também associado aos fenótipos de síndrome ataxia-pancitopenia (OMIM # 159550) e monossomia 7 - síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda (OMIM # 252270).

1.3.13. *SPTBN2* - Definitivo

O gene *SPTBN2* (spectrin beta, non-erythrocytic 2, OMIM* 604985) foi associado a ataxia espinocerebelar 5 (OMIM # 600224) a partir de um estudo realizado por Ikeda e colaboradores (2006) na família descendente do presidente estadunidense Abraham Lincoln com 11 gerações de indivíduos portadores de ataxia progressiva (90 indivíduos), além de duas outras famílias. Posteriormente outras variantes, inclusive de novo, foram descritas também em indivíduos com manifestações precoces do fenótipo (JACOB et al, 2012; PAROLIN SCHNEKENBERG et al, 2015).

Adicionalmente, esse gene está associado a ataxia espinocerebelar autossômica recessiva 13 (OMIM # 614831).

1.3.14. *FGF14* - Definitivo

O gene *FGF14* (fibroblast growth factor 14, OMIM* 601515) foi inicialmente associado a ataxia espinocerebelar 27A (SCA27A) a partir de um estudo em uma família holandesa por van Swieten e colaboradores em 2003 que identificou uma variante (p.Phe145Ser) em três gerações de indivíduos afetados. Posteriormente, outras famílias com quadros de ataxia espinocerebelar também tiveram outras variantes de ponto identificadas no *FGF14*. Em 2023, o gene também foi associado a forma de SCA27B, de início tardio, após um estudo com 128 pacientes (PELLERIN et al, 2023) identificar uma região de expansão de trinucleotídeos (GAA) no íntron 1 do gene.

1.3.15. *CCDC88C* - Duvidoso

O gene *CCDC88C* (coiled-coil domain containing 88C, OMIM* 611204) foi associado à ataxia espinocerebelar 40 (SCA40) por Tsoi e colaboradores em 2014, a

partir da identificação de uma variante (p.Arg464His) que segregou com cinco indivíduos de uma família chinesa com ataxia de início tardio.

Além do fenótipo de ataxia espinocerebelar, o *CCDC88C* também foi associado a hidrocefalia congênita 1 (OMIM #236600), de herança autossômica recessiva.

1.3.16. *TTBK2* - Definitivo

O gene *TTBK2* (tau tubulin kinase 2, OMIM* 611695) foi associado a ataxia espinocerebelar 11 (SCA11) por Houlden e colaboradores (2008) após análise de 54 genes em duas famílias, uma com oito gerações de indivíduos e outra com três gerações de indivíduos com o fenótipo de ataxia progressiva, atrofia cerebelar e alterações oculares. Foram identificadas, respectivamente, as variantes p.Arg444Thrfs*7 e p.Glu429Aspfs*21 em heterozigose no gene.

1.3.17. *CACNA1G* - Definitivo

O gene *CACNA1G* (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 G, OMIM* 604065) foi associado a ataxia espinocerebelar 42 (SCA42) após Coutelier e colaboradores e Morino e colaboradores identificarem por volta da mesma época em 2015, famílias francesas e japonesas com a variante p.Arg1715His. Posteriormente, em 2018, o gene foi também associado a SCA42 de início precoce com déficit do neurodesenvolvimento (CHEMIM et al, 2018).

1.3.18. *NPTX1* - Definitivo

O gene *NPTX1* (neuronal pentraxin 1, OMIM* 602367) foi associado à ataxia espinocerebelar 50 (SCA50) em 2022 em um trabalho de Coutelier e colaboradores que identificou 2 variantes (p.Gly389Arg e p.Glu327Gly) em heterozigose em 6 famílias não relacionadas que apresentavam o fenótipo. As variantes segregaram com a presença de manifestações clínicas nas famílias. Variantes de novo foram posteriormente descritas (DEPPE et al, 2022), inclusive em indivíduo com início dos sintomas ainda na primeira infância (SCHOGGL et al, 2022).

1.3.19. **AFG3L2** - Definitivo

O gene *AFG3L2* (AFG3 like matrix AAA peptidase subunit 2, OMIM* 604581) foi associado ao fenótipo de ataxia espinocerebelar 28 (SCA28) após Cagnoli, Di Bella e colaboradores identificarem mais de seis variantes diferentes em famílias de europeus caucasianos em 2010.

Adicionalmente este gene também foi associado ao fenótipo de atrofia óptica 12 (OMIM # 618977), de herança autossômica dominante, e a ataxia espástica 5 (OMIM # 614487), de herança autossômica recessiva.

1.3.20. **EEF2** - Possível

A ataxia espinocerebelar 26 (SCA26) foi associada ao gene *EEF2* (eukaryotic translation elongation factor 2, OMIM* 130610) por Hekman e colaboradores em 2012. Eles identificaram uma variante em uma família norueguesa com seis gerações de indivíduos acometidos que havia sido descrita em 2005 por Yu e colaboradores. Os indivíduos apresentavam uma forma pura, lentamente progressiva e de início na vida adulta de ataxia cerebelar com atrofia de cerebelo visível na neuroimagem.

1.3.21. **CACNA1A** - Definitivo

O gene *CACNA1A* (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A, OMIM * 601011) está associado a uma das formas de SCAs mais conhecidas, a SCA6. O principal mecanismo descrito é a expansão de repetições CAG no éxon 47 do gene (KORDASIEWICZ; GOMEZ, 2007), no entanto ainda em 1997, mesmo ano da associação inicial, Yue e colaboradores identificaram uma variante de ponto em uma paciente com perda de coordenação e equilíbrio com atrofia cerebelar na ressonância magnética.

Adicionalmente, o *CACNA1A* está associado aos fenótipos de encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento 42 (OMIM # 617106), ataxia episódica tipo 2 (OMIM #108500) e enxaqueca hemiplégica (OMIM # 141500), todos de herança autossômica dominante.

1.3.22. **PLD3** - Possível

Nibbeling e colaboradores identificaram, em 2017, uma variante no gene *PLD3* (phospholipase D family member 3, OMIM* 615698) em oito membros afetados de

uma família holandesa descrita por Van Dijk e colaboradores em 1995 e descreveram assim a ataxia espinocerebelar 46 (SCA46). Os familiares tiveram início dos sintomas na idade adulta e lentamente progressivos, em um primeiro momento apresentando dificuldades para andar no escuro. A maior parte dos pacientes apresenta neuropatia sensorial e apenas alguns apresentam atrofia cerebelar na neuroimagem.

1.3.23. *KCNC3* - Definitivo

Em 2006, Waters e colaboradores associaram o gene *KCNC3* (potassium voltage-gated channel subfamily C member 3, OMIM* 176264) a ataxia espinocerebelar 13 (SCA13), após duas variantes serem identificadas em indivíduos sintomáticos em duas famílias, uma de origem filipina e outra francesa. O início dos sintomas ocorreu de forma mais tardia e branda na família filipina, enquanto na família francesa, além da ataxia, os pacientes possuíam algum grau de deficiência intelectual.

1.3.24. *PRKCG* - Definitivo

O gene *PRKCG* (protein kinase C gamma, OMIM* 176980) foi associado a ataxia espinocerebelar 14 (SCA14) por Chen e colaboradores em 2003 após a identificação de variantes no gene em três famílias com formas de ataxia cerebelar, uma delas na família já anteriormente descrita por Brkanac e colaboradores (2002), em que o locus foi mapeado na região 19q13.4. Também em 2003, Yabe e colaboradores identificaram uma variante em 11 membros de uma família, contudo a variante estava presente em dois portadores assintomáticos, um de 76 anos, indicando a possibilidade de penetrância incompleta. Posteriormente, em 2005, Chen e colaboradores identificaram outras três variantes em indivíduos com ataxia espinocerebelar.

1.3.25. *PDYN* - Duvidoso

O gene *PDYN* (prodynorphin, OMIM* 131340) foi associado a ataxia espinocerebelar 23 (SCA23) quando em 2010, Bakalkin e colaboradores identificaram a variante p.Arg138Ser em uma família holandesa com uma forma de início tardio de ataxia, descrita originalmente por Verbeek e colaboradores (2004). No trabalho, foi realizado um estudo de ligação com controles familiares e indivíduos sintomáticos, sendo identificada a região localizada em 20p13-p12.3. Logo após a identificação da

variante por Bakalkin, outras famílias holandesas também de indivíduos adultos com sinais de ataxia foram rastreadas e novas variantes foram identificadas no *PDYN*.

1.3.26. TGM6 - Duvidoso

O gene *TGM6* (transglutaminase 6, OMIM* 613900) foi associado a ataxia espinocerebelar 35 (SCA35) após Wang e colaboradores (2010) identificarem no gene uma variante (p.Leu517Trp) em heterozigose que segregou completamente em uma família chinesa com quatro gerações de indivíduos com uma forma de ataxia de início adulto e lentamente progressiva. Adicionalmente, no mesmo trabalho, outra variante (p.Asp327Gly) foi descrita em duas irmãs também de origem chinesa. A penetrância da doença foi estimada em 95%.

2. JUSTIFICATIVA

Os bancos de dados genômicos são ferramentas importantíssimas para auxiliar na interpretação da associação gene-fenótipo e no diagnóstico molecular. Considerando que muitos desses bancos foram estabelecidos nos últimos dez anos, e que muitas das associações dos genes às SCAs foram estabelecidas antes disso, é relevante revisitarmos e reavaliarmos os genes e variantes inicialmente descritos para esse fenótipo.

3. OBJETIVOS

Considerando o grupo de SCAs associadas a variantes de ponto, esse estudo tem como objetivos:

(1) Reavaliar a associação dos genes com o fenótipo, considerando a consistência dos dados publicados em relação à clínica e achados moleculares;

(2) Revisar a classificação da patogenicidade de variantes previamente publicadas, considerando sua frequência em bancos populacionais e estudos de segregação;

(3) Categorizar a associação do gene com o fenótipo como definitiva, possível ou duvidosa, a partir dos dados obtidos em (1) e (2)

4. MATERIAL E MÉTODOS

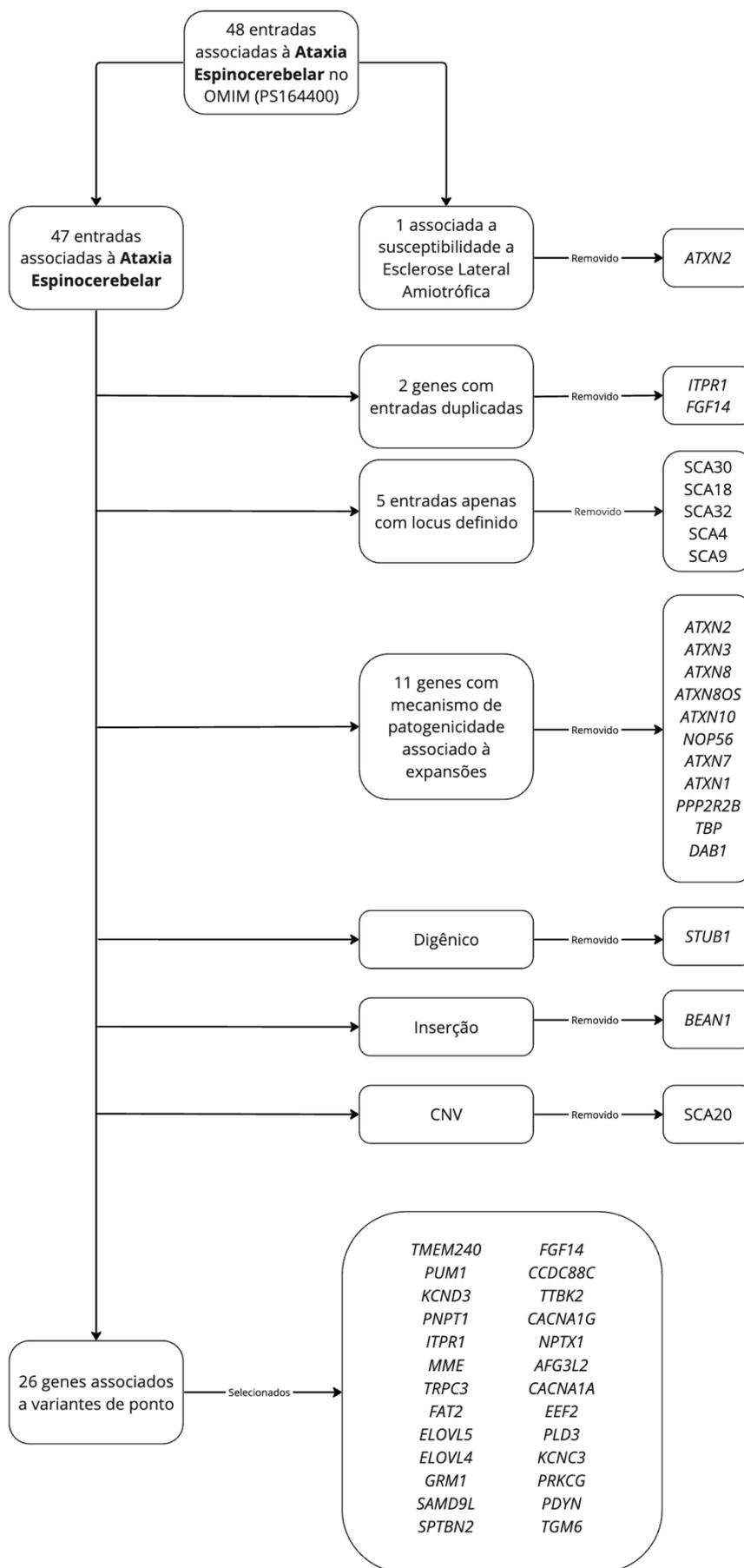
Para execução do trabalho aqui desenvolvido foram levantadas todas as entradas associadas à Ataxia Espinocerebelar (PS164400) no OMIM. Até agosto de 2023 foram identificadas 48 entradas, uma a qual estava associada a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), sendo desta forma desconsiderada da análise inicial.

As 47 entradas e genes associados à Ataxia Espinocerebelar foram então individualmente analisados considerando o mecanismo de patogenicidade associado, sendo selecionados apenas aqueles com variantes de ponto já descritas e reportadas na literatura, resultando em 26 genes a serem considerados neste trabalho. Foram desconsiderados genes que possuem como mecanismo de patogenicidade apenas expansões, CNVs, possível associação digênica e grandes inserções. Os detalhes da seleção podem ser observados na Figura 3.

Após identificação dos 26 genes, foram levantadas todas as variantes no OMIM associadas ao fenótipo de SCA de cada um dos 26 genes. Essas variantes foram pesquisadas nos bancos de dados genômicos gnomAD (v2 e v3), TOPMed (BRAVO - TOPMed Freeze 10) e ABraOM (hg19 e hg38) para análise de suas frequências populacionais, bem como, por meio dos trabalhos na literatura que as identificaram, foi verificada a existência de estudos de segregação. Em virtude da falta de caracterização dos estudos doença-específico englobados no gnomAD v4 até a finalização deste trabalho, as variantes com frequência neste banco foram analisadas mas não contribuem diretamente para os resultados aqui apresentados.

Uma classificação inicial da associação do gene com o fenótipo de SCA foi realizada (ver seção 4.4). Para os genes nas categorias “Possível” e “Duvidosa” foram então consideradas as variantes presentes no repositório ClinVar que diferem das já descritas no OMIM. Para aqueles em que não há associação com outro fenótipo que não o de SCA, foram levantadas todas as variantes classificadas como provavelmente patogênica ou patogênica. Para os genes com mais de um fenótipo OMIM, as variantes provavelmente patogênica ou patogênica foram filtradas e foram consideradas apenas aquelas em que, no depósito no ClinVar, a condição de SCA estivesse associada diretamente a variante.

Assim, considerando as variantes identificadas no OMIM, ClinVar, sua frequência populacional e estudos de segregação, foi realizada a classificação final dos 26 genes OMIM.



miro

Figura 3: Diagrama indicando como foi realizada a filtragem dos genes associados ao fenótipo de ataxia espinocerebelar autossômica dominante no OMIM.

4.1. pLI e Z-score

Os dados de intolerância a perda de função (pLI) e a intolerância a variações (Z-score) (LEK et al, 2016) dos genes também foram obtidos no gnomAD v2 e considerados para as análises dos genes e suas variantes (Tabela 2).

Tabela 2: Dados de pLI e Z-score dos genes

Gene	pLI	Z-score
<i>AFG3L2</i>	0	1,99
<i>CACNA1A</i>	1	5,78
<i>CACNA1G</i>	1	4,64
<i>CCDC88C</i>	0	0,71
<i>EEF2</i>	1	4,88
<i>ELOVL4</i>	0,83	1,19
<i>ELOVL5</i>	0,93	1,52
<i>FAT2</i>	0	0,72
<i>FGF14</i>	0,91	1,76
<i>GRM1</i>	0,14	2,58
<i>ITPR1</i>	1	5,6
<i>KCNC3</i>	0,21	3,04
<i>KCND3</i>	0,99	3,85
<i>MME</i>	0	0,36
<i>NPTX1</i>	0,63	1,87
<i>PDYN</i>	0	-0,53
<i>PLD3</i>	0	1
<i>PNPT1</i>	0	0,42
<i>PRKCG</i>	1	3,06
<i>PUM1</i>	1	4,42
<i>SAMD9L</i>	0	1,63

Gene	pLI	Z-score
<i>SPTBN2</i>	0	2,63
<i>TGM6</i>	0	-0,82
<i>TMEM240</i>	0,23	1,55
<i>TRPC3</i>	0	3,84
<i>TTBK2</i>	1	1,39

4.2. Categorização dos genes

Foram estabelecidas três categorias para classificação da associação do gene com o fenótipo de SCA. São elas:

- **Definitiva:** associação gene-fenótipo indiscutível considerando a frequência populacional das variantes e estudos de segregação. Foram considerados nessa categoria genes com pelo menos três variantes ausentes em bancos populacionais e com estudo de segregação compatível com manifestações clínicas. Genes com apenas duas variantes, desde que estas apresentem mais de uma família descrita na literatura, também foram considerados;
- **Possível:** genes nos quais a frequência populacional das variantes é compatível, mas poucas variantes descritas para a associação ser considerada definitiva. Foram considerados nessa categoria genes com uma ou duas variantes ausentes ou em frequência extremamente baixa em bancos populacionais e com estudo de segregação compatível com manifestações clínicas;
- **Duvidosa:** genes com variantes com frequência e/ou estudo de segregação incompatível com o fenótipo de SCA. Foram consideradas nessa categoria genes em que, independente do número de variantes, estas possuem alta frequência populacional, não compatível com uma doença autossômica dominante usualmente de início tardio, mesmo que considerando a possibilidade de penetrância incompleta.

4.3. Classificação das variantes

Para classificação das variantes reportadas no OMIM e no repositório de variantes ClinVar em patogênica, provavelmente patogênica, VUS, provavelmente benigna e benigna foram utilizados os *guidelines* publicados pelo *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (RICHARDS et al, 2015). Entre os critérios utilizados para a execução desse trabalho destacam-se:

- PM2: Variante ausente em indivíduos controles de bancos populacionais;
- PM6: Variante considerada de novo, mas sem confirmação de paternidade e maternidade;
- PP3: Múltiplos fatores computacionais indicam um efeito deletério da variante no gene ou em seu produto (ex: conservação, evolução, impacto no splicing, etc);
- PP1/PP1_M/PP1_S: Segregação da variante em múltiplos indivíduos sintomáticos da família, em um gene em que a associação com a doença é considerada definitiva. Ressalta-se então, que esse critério só foi considerado para variantes em genes em que a associação gene-fenótipo foi considerada definitiva por esse trabalho.

5. RESULTADOS

5.1. Genes

O trabalho compreendeu a análise de 26 genes associados a SCAs por variantes de ponto no OMIM até agosto de 2023 (Tabela 3).

Tabela 3: Genes selecionados para análise da associação genótipo-fenótipo de SCA

Gene	Fenótipo SCA (OMIM #)	Ano da associação inicial*	Autor/ Referência
<i>TMEM240</i>	SCA21 (# 607454)	2014	Delplanque et al. (2014)
<i>PUM1</i>	SCA47 (# 617931)	2018	Gennarino et al. (2018)
<i>KCND3</i>	SCA19 (# 607346)	2012	Lee et al. (2012)
<i>PNPT1</i>	SCA25 (# 608703)	2022	Barbier et al. (2022)
<i>ITPR1</i>	SCA15 (# 606658)	2007	Van de Leemput et al. (2007)
	SCA29 (# 117360)	2012	Huang et al. (2012)
<i>MME</i>	SCA43 (# 617018)	2016	Depondt et al. (2016)
<i>TRPC3</i>	SCA41 (# 616410)	2015	Fogel et al. (2015)
<i>FAT2</i>	SCA45 (# 617769)	2017	Nibbeling et al. (2017)
<i>ELOVL5</i>	SCA38 (# 615957)	2014	Di Gregorio et al. (2014)
<i>ELOVL4</i>	SCA34 (# 133190)	2014	Cadieux-Dion et al. (2014)
<i>GRM1</i>	SCA44 (# 617691)	2017	Watson et al. (2017)

Gene	Fenótipo SCA (OMIM #)	Ano da associação inicial*	Autor/ Referência
<i>SAMD9L</i>	SCA49 (# 619806)	2022	Corral-Juan et al. (2022)
<i>SPTBN2</i>	SCA5 (# 600224)	2006	Ikeda et al. (2006)
<i>FGF14</i>	SCA27A (# 193003)	2003	van Swieten et al. (2003)
	SCA27B (# 620174)	2023	Pellerin et al. (2023)
<i>CCDC88C</i>	SCA40 (# 616053)	2014	Tsoi et al. (2014)
<i>TTBK2</i>	SCA11 (# 604432)	2007	Houlden et al. (2007)
<i>CACNA1G</i>	SCA42 (# 616795)	2015	Coutelier et al. (2015)
<i>NPTX1</i>	SCA50 (# 620158)	2022	Coutelier et al. (2022)
<i>AFG3L2</i>	SCA28 (# 610246)	2010	Di Bella et al. (2010)
<i>EEF2</i>	SCA26 (# 609306)	2012	Hekman et al. (2012)
<i>CACNA1A</i>	SCA6 (# 183086)	1997	Ishikawa et al. (1997)
<i>PLD3</i>	SCA46 (# 617770)	2017	Nibbeling et al. (2017)
<i>KCNC3</i>	SCA13 (# 605259)	2006	Waters et al. (2006)
<i>PRKCG</i>	SCA14 (# 605361)	2003	Chen et al. (2003)
<i>PDYN</i>	SCA23 (# 610245)	2010	Bakalkin et al. (2010)
<i>TGM6</i>	SCA35 (# 613908)	2010	Wang et al. (2010)

* Foi considerada associação inicial o trabalho que estabeleceu a primeira correlação do gene com o fenótipo em questão.

5.2. Variantes

5.2.1. Variantes OMIM

Foram identificadas 93 variantes de ponto descritas no OMIM associadas aos 26 genes. As variantes estão identificadas na Tabela 4. Nove variantes não estavam reportadas no OMIM, mas foram descritas nos artigos de associação do gene ao fenótipo de SCA. Os genes e respectivos transcritos de referência estão indicados no Anexo A.

Os genes *AFG3L2*, *PRKCG* e *KCND3* possuem, respectivamente, 11, 10 e 7 variantes descritas, enquanto os genes *EEF2*, *PLD3*, *CCDC88C*, *SAMD9L* e *MME* possuem apenas 1 variante descrita no OMIM associada ao fenótipo de SCA.

Tabela 4: Variantes OMIM

Gene	p.	c.	Posição GRCh38
<i>TMEM240</i>	p.Pro170Leu	c.509C>T	1-1535372-G-A
<i>TMEM240</i>	p.Tyr163*	c.489C>G	1-1535392-G-C
<i>TMEM240</i>	p.Arg116Cys	c.346C>T	1-1535616-G-A
<i>TMEM240</i>	p.Thr80Met	c.239C>T	1-1535723-G-A
<i>TMEM240</i>	p.Arg171Trp	c.511C>T	1-1535370-G-A
<i>TMEM240</i>	p.Glu149Lys▲	c.445G>A	1-1535436-C-T
<i>PUM1</i>	p.Arg1139Trp	c.3415C>T	1-30936663-G-A
<i>PUM1</i>	p.Arg1147Trp	c.3439C>T	1-30933339-G-A
<i>PUM1</i>	p.Thr1035Ser	c.3103A>T	1-30942015-T-A
<i>KCND3</i>	p.Phe227del	c.680_682del	1-111982044-CAGA-C

Gene	p.	c.	Posição GRCh38
<i>KCND3</i>	p.Gly345Val▲	c.1034G>T	1-111981693-C-A
<i>KCND3</i>	p.Val338Glu▲	c.1013T>C	1-111981714-A-G
<i>KCND3</i>	p.Thr377Met▲	c.1130C>T	1-111787083-G-A
<i>KCND3</i>	p.Thr352Pro	c.1054A>C	1-111981673-T-G
<i>KCND3</i>	p.Met373Ile	c.1119G>A	1-111787094-C-T
<i>KCND3</i>	p.Ser390Asn	c.1169G>A	1-111787044-C-T
<i>PNPT1</i>	-	c.2069+3A>G	2-55643155-T-C
<i>PNPT1</i>	-	c.2014-3C>G	2-55643216-G-C
<i>PNPT1</i>	p.Lys697Asnfs*6▲	c.2091delA	2-55640683-AT-A
<i>ITPR1</i>	p.Pro1059Leu	c.3176C>T	3-4683472-C-T
<i>ITPR1</i>	p.Val1553Met	c.4657G>A	3-4706193-G-A
<i>ITPR1</i>	p.Asn602Asp	c.1804A>G	3-4667467-A-G
<i>ITPR1</i>	p.Arg36Cys	c.106C>T	3-4521037-C-T
<i>MME</i>	p.Cys143Tyr	c.428G>A	3-155116548-G-A
<i>TRPC3</i>	p.Arg762His	c.2285G>A	4-121903030-C-T
<i>FAT2</i>	p.Lys3586Asn	c.10758G>C	5-151521835-C-G
<i>FAT2</i>	p.Arg3649Gln	c.10946G>A	5-151521647-C-T
<i>ELOVL5</i>	p.Gly230Val	c.689G>T	6-53270660-C-A
<i>ELOVL5</i>	p.Leu72VAL	c.214C>G	6-53291808-G-C
<i>ELOVL4</i>	p.Leu168Phe	c.504G>C	6-79921662-C-G
<i>ELOVL4</i>	p.Trp246Gly	c.736T>G	6-79916817-A-C

Gene	p.	c.	Posição GRCh38
<i>GRM1</i>	p.Tyr792Cys	c.2375A>G	6-146399414-A-G
<i>GRM1</i>	p.Tyr262Cys	c.785A>G	6-146159432-A-G
<i>GRM1</i>	p.Gly1056Argfs*49	c.3165dup	6-146434372-G-GC
<i>SAMD9L</i>	p.Ser626Leu	c.1877C>T	7-93134095-G-A
<i>SPTBN2</i>	p.Glu532_Met544del	c.1596_1634del	11-66707534-
<i>SPTBN2</i>	p.Leu629_Arg634 delinsTrp	c.1886_1900del	11-66705375-CGCCGCGCC GCTGCCA-C
<i>SPTBN2</i>	p.Leu253Pro	c.758T>C	11-66713645-A-G
<i>SPTBN2</i>	p.Arg480Trp	c.1438C>T	11-66707731-G-A
<i>FGF14</i>	p.Phe145Ser	c.434T>C	13-101726785-A-G
<i>FGF14</i>	p.Arg163Aspfs*13	c.487del	13-101726731-CT-C
<i>FGF14</i>	p.Lys177*	c.529A>T	13-101726690-T-A
<i>FGF14</i>	p.Ile71Asnfs*27	c.211dup	13-101875278-A-AT
<i>FGF14</i>	p.Glu147*	c.439G>T	13-101726780-C-A
<i>FGF14</i>	p.Tyr162*▲	c.486_487del	13-101726732-TGT-T
<i>CCDC88C</i>	p.Arg464His	c.1391G>A	14-91321256-C-T
<i>TTBK2</i>	p.Arg444Thrfs*7	c.1329dup	15-42777110-G-GT
<i>TTBK2</i>	p.Glu429Aspfs*21	c.1287_1288del	15-42777151-ATC-A
<i>CACNA1G</i>	p.Arg1715His	c.5144G>A	17-50617560-G-A
<i>CACNA1G</i>	p.Ala961Thr	c.2881G>A	17-50592063-G-A
<i>CACNA1G</i>	p.Met1531Val	c.4591A>G	17-50607905-A-G

Gene	p.	c.	Posição GRCh38
<i>NPTX1</i>	p.Gly389Arg	c.1165G>A	17-80470947-C-T
<i>NPTX1</i>	p.Glu327Gly	c.980A>G	17-80471829-T-C
<i>NPTX1</i>	p.Arg143Leu	c.428G>T	17-80476019-C-A
<i>NPTX1</i>	p.Gln370Arg	c.1109A>G	17-80471003-T-C
<i>AFG3L2</i>	p.Glu691Lys	c.2071G>A	18-12337445-C-T
<i>AFG3L2</i>	p.Ser674Leu	c.2021_2022delinsTA	18-12337494-GG-TA
<i>AFG3L2</i>	p.Ala694Glu	c.2081C>A	18-12337435-G-T
<i>AFG3L2</i>	p.Arg702Gln	c.2105G>A	18-12337411-C-T
<i>AFG3L2</i>	p.Asn432Thr	c.1295A>C	18-12353028-T-G
<i>AFG3L2</i>	p.Met666Val	c.1996A>G	18-12337520-T-C
<i>AFG3L2</i>	p.Met666Arg	c.1997T>G	18-12337519-A-C
<i>AFG3L2</i>	p.Met666Thr▲	c.1997T>C	18-12337519-A-G
<i>AFG3L2</i>	p.Gly671Arg	c.2011G>A	18-12337505-C-T
<i>AFG3L2</i>	p.Gly671Glu▲	c.2012G>A	18-12337504-C-T
<i>AFG3L2</i>	p.Thr654Ile	c.1961C>T	18-12340220-G-A
<i>EEF2</i>	p.Pro596His	c.1787C>A	19-3978099-G-T
<i>CACNA1A</i>	p.Gly293Arg	c.877G>A	19-13359707-C-T
<i>CACNA1A</i>	p.Arg582Gln	c.1745G>A	19-13308452-C-T
<i>CACNA1A</i>	p.Ile1708Thr	c.5123T>C	19-13235219-A-G
<i>PLD3</i>	p.Leu308Pro	c.923T>C	19-40374524-T-C
<i>KCNC3</i>	p.Arg420His	c.1259G>A	19-50323694-C-T

Gene	p.	c.	Posição GRCh38
<i>KCNC3</i>	p.Phe448Leu	c.1344C>A	19-50323609-G-T
<i>KCNC3</i>	p.Thr428Ile	c.1283C>T	19-50323670-G-A
<i>PRKCG</i>	p.His101Tyr	c.301C>T	19-53889653-C-T
<i>PRKCG</i>	p.Ser119Pro	c.355T>C	19-53889707-T-C
<i>PRKCG</i>	p.Gly128Asp	c.383G>A	19-53889735-G-A
<i>PRKCG</i>	p.Gly118Asp	c.353G>A	19-53889705-G-A
<i>PRKCG</i>	p.Gln127Arg	c.380A>G	19-53889732-A-G
<i>PRKCG</i>	p.Phe643Leu	c.1927T>C	19-53906728-T-C
<i>PRKCG</i>	p.Ser361Gly	c.1081A>G	19-53898100-A-G
<i>PRKCG</i>	p.Arg41Pro▲	c.122G>C	19-53882616-G-C
<i>PRKCG</i>	p.His101Gln	c.303C>G	19-53889655-C-G
<i>PRKCG</i>	p.Asp480Tyr	c.1438G>T	19-53900612-G-T
<i>PDYN</i>	p.Arg138Ser	c.414G>T	20-1980674-C-A
<i>PDYN</i>	p.Arg215Cys	c.643C>T	20-1980445-G-A
<i>PDYN</i>	p.Leu211Ser	c.632T>C	20-1980456-A-G
<i>PDYN</i>	p.Arg212Trp	c.634C>T	20-1980454-G-A
<i>TGM6</i>	p.Leu517Trp	c.1550T>G	20-2417445-T-G
<i>TGM6</i>	p.Asp327Gly	c.980A>G	20-2400435-A-G
<i>TGM6</i>	p.Asp510His	c.1528G>C	20-2417423-G-C
<i>TGM6</i>	p.Arg111Cys	c.331C>T	20-2395343-C-T
<i>TGM6</i>	p.Glu574del	c.1722_1724del	20-2430484-AAAG-A

▲ = variante não reportada no OMIM, mas descrita em artigo de associação do gene ao fenótipo de SCA.

5.2.1.1. Frequência populacional – Variantes OMIM

Na Tabela 5 podem ser observadas as frequências das variantes OMIM nos bancos populacionais. Foram adicionadas apenas as variantes com pelo menos 1 heterozigoto em um dos bancos populacionais pesquisados, todas as demais variantes OMIM estavam ausentes nos bancos. Nenhuma das variantes foi identificada no ABraOM hg19.

As variantes com frequência no gnomAD v4 estão identificadas no Anexo B. Ressalta-se que, para variantes já com frequência populacional nos demais bancos, o número de indivíduos foi elevado. Sete variantes OMIM que não haviam sido identificadas nos demais bancos estão presentes, no geral, em baixa frequência populacional no gnomAD v4. Devido a limitação de caracterização dos grupos doença-específico, essas informações não foram utilizadas para a classificação das variantes e categorização dos genes deste trabalho.

Tabela 5: Variantes OMIM com frequência de heterozigotos em bancos populacionais

Gene	Variante	gnomAD v2	V2 - Non-TOPMed	gnomAD v3	V3 - Non-TOPMed	TOP Med	ABraOM hg38
<i>TMEM240</i>	p.Arg116Cys - c.346C>T	4	4	6	2	6	0
<i>TMEM240</i>	p.Thr80Met - c.239C>T	7	6	6	3	11	0
<i>TMEM240</i>	p.Arg171Trp - c.511C>T	0	-	3	2	4	1
<i>TMEM240</i>	p.Glu149Lys▲ - c.445G>A	3	3	4	3	5	0
<i>PUM1</i>	p.Thr1035Ser - c.3103A>T	2	2	0	-	0	0
<i>KCND3</i>	p.Thr377Met▲ - c.1130C>T	0	-	0	-	1	0
<i>MME</i>	p.Cys143Tyr - c.428G>A	0	-	0	-	3	0
<i>TRPC3</i>	p.Arg762His - c.2285G>A	3	3	2	1	4	0
<i>FAT2</i>	p.Lys3586Asn - c.10758G>C	2	2	2	0	3	0
<i>FAT2</i>	p.Arg3649Gln - c.10946G>A	2	2	4	2	5	0
<i>CCDC88C</i>	p.Arg464His - c.1391G>A	62	61	19	13	52	0
<i>NPTX1</i>	p.Gly389Arg - c.1165G>A	1	1	1	0	1	0
<i>AFG3L2</i>	p.Arg702Gln - c.2105G>A	1	1	1	0	2	0
<i>CACNA1A</i>	p.Arg582Gln - c.1745G>A	1	1	0	-	0	0
<i>PLD3</i>	p.Leu308Pro - c.923T>C	2	1	2	1	1	0

Gene	Variante	gnomAD v2	V2 - Non-TOPMed	gnomAD v3	V3 - Non-TOPMed	TOP Med	ABraOM hg38
<i>PDYN</i>	p.Arg138Ser - c.414G>T	17	15	12	6	24	1
<i>PDYN</i>	p.Arg215Cys - c.643C>T	3	3	2	1	3	0
<i>PDYN</i>	p.Leu211Ser - c.632T>C	6	5	2	0	4	0
<i>PDYN</i>	p.Arg212Trp - c.634C>T	11	10	4	3	2	0
<i>TGM6</i>	p.Leu517Trp - c.1550T>G	41	41	9	6	12	0
<i>TGM6</i>	p.Asp327Gly - c.980A>G	24	24	3	3	2	0
<i>TGM6</i>	p.Asp510His - c.1528G>C	42	42	10	8	20	0
<i>TGM6</i>	p.Arg111Cys - c.331C>T	7	7	4	2	11	0
<i>TGM6</i>	p.Glu574del - c.1722_1724del	1	1	0	-	0	0

▲ = variante não reportada no OMIM, mas descrita em artigo de associação do gene ao fenótipo de SCA.

5.2.1.2. Estudos de segregação – Variantes OMIM

As variantes descritas no OMIM com informações de estudos de segregação disponíveis encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Estudos de segregação das variantes OMIM

Gene	Variante	Estudo de segregação	Controles familiares
<i>TMEM240</i>	c.509C>T	1ª família: ND 2ª família: de novo e mais um sintomático	- -
<i>TMEM240</i>	c.489C>G	2 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>TMEM240</i>	c.346C>T	De novo	-
<i>TMEM240</i>	c.239C>T	1 indivíduo sintomático	Sim
<i>TMEM240</i>	c.511C>T	1 indivíduo sintomático	Sim
<i>TMEM240</i>	c.445G>A	ND	-
<i>PUM1</i>	c.3415C>T	De novo	-
<i>PUM1</i>	c.3439C>T	De novo	-
<i>PUM1</i>	c.3103A>T	4 indivíduos sintomáticos 1 portador assintomático	Sim
<i>KCND3</i>	c.680_682del	1ª família: 13 indivíduos sintomáticos 2ª família: 8 indivíduos sintomáticos	Sim Sim

Gene	Variante	Estudo de segregação	Controles familiares
<i>KCND3</i>	c.1034G>T	1ª família: 4 indivíduos sintomáticos 1 portador assintomático	Sim -
<i>KCND3</i>	c.1013T>C	ND	-
<i>KCND3</i>	c.1130C>T	3 indivíduos sintomáticos	Não
<i>KCND3</i>	c.1054A>C	12 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>KCND3</i>	c.1119G>A	2 indivíduos sintomáticos 1 portador assintomático	Sim
<i>KCND3</i>	c.1169G>A	ND	-
<i>PNPT1</i>	c.2069+3A>G	7 indivíduos sintomáticos 1 portador assintomático	Sim
<i>PNPT1</i>	c.2014-3C>G	8 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>PNPT1</i>	c.2091delA	1 indivíduo sintomático 1 portador assintomático aos 86 anos	Sim
<i>ITPR1</i>	c.3176C>T	Sim (sem informações adicionais)	Sim
<i>ITPR1</i>	c.4657G>A	12 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>ITPR1</i>	c.1804A>G	ND	-
<i>ITPR1</i>	c.106C>T	3 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>MME</i>	c.428G>A	7 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>TRPC3</i>	c.2285G>A	ND	-
<i>FAT2</i>	c.10758G>C	5 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>FAT2</i>	c.10946G>A	ND	-
<i>ELOVL5</i>	c.689G>T	8 indivíduos sintomáticos	Sim
		3 indivíduos sintomáticos	Sim
		8 indivíduos sintomáticos testados	Sim
<i>ELOVL5</i>	c.214C>G	ND	-
<i>ELOVL4</i>	c.504G>C	12 indivíduos sintomáticos (SCA com ou sem EKV) e 3 EKV - jovens 4 portadores assintomáticos (jovens)	Sim
<i>ELOVL4</i>	c.736T>G	7 indivíduos sintomáticos	Sim
		2 indivíduos sintomáticos testados	Não

Gene	Variante	Estudo de segregação	Controles familiares
<i>GRM1</i>	c.2375A>G	3 indivíduos sintomáticos	ND
<i>GRM1</i>	c.785A>G	3 indivíduos sintomáticos	Não
<i>GRM1</i>	c.3165dup	De novo (parantesco confirmado)	-
<i>SAMD9L</i>	c.1877C>T	7 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>SPTBN2</i>	c.1596_1634del	90 indivíduos sintomáticos 35 carriers (considerados pré-sintomáticos)	Sim
<i>SPTBN2</i>	c.1886_1900del	6 indivíduos sintomáticos 1 pré-sintomático (24 anos)	ND
<i>SPTBN2</i>	c.758T>C	ND	-
<i>SPTBN2</i>	c.1438C>T	ND ND	- -
<i>FGF14</i>	c.434T>C	14 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>FGF14</i>	c.487del	ND	-
<i>FGF14</i>	c.529A>T	ND	-
<i>FGF14</i>	c.211dup	4 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>FGF14</i>	c.439G>T	7 indivíduos sintomáticos	Não
<i>FGF14</i>	c.486_487del	ND	-
<i>CCDC88C</i>	c.1391G>A	5 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>TTBK2</i>	c.1329dup	Sim (>10 sintomáticos - sem detalhes de número de testados)	ND
<i>TTBK2</i>	c.1287_1288del	Sim (4 sintomáticos - sem detalhes de número de testados)	ND
<i>CACNA1G</i>	c.5144G>A	1ª família: 5 indivíduos sintomáticos 2ª família: 8 indivíduos sintomáticos	Sim Sim
<i>CACNA1G</i>	c.2881G>A	De novo (3 pacientes diferentes)	-
<i>CACNA1G</i>	c.4591A>G	De novo	-

Gene	Variante	Estudo de segregação	Controles familiares
<i>NPTX1</i>	c.1165G>A	5 famílias diferentes:	
		9 indivíduos sintomáticos	Sim
		1 indivíduos sintomáticos	Não
		1 indivíduos sintomáticos	Não
		2 indivíduos sintomáticos	Não
		3 indivíduos sintomáticos	Não
<i>NPTX1</i>	c.980A>G	ND	-
<i>NPTX1</i>	c.428G>T	De novo	-
<i>NPTX1</i>	c.1109A>G	De novo	-
<i>AFG3L2</i>	c.2071G>A	12 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>AFG3L2</i>	c.2021_2022del insTA	2 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>AFG3L2</i>	c.2081C>A	ND	-
<i>AFG3L2</i>	c.2105G>A	3 sintomáticos (2 sem sinais clínicos visíveis, mas atrofia cerebelar em RM)	Sim
<i>AFG3L2</i>	c.1295A>C	6 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>AFG3L2</i>	c.1996A>G	2 sintomáticos testados e um indivíduo ainda assintomático	Sim Sim
<i>AFG3L2</i>	c.1997T>G	ND	-
<i>AFG3L2</i>	c.1997T>C	ND	-
<i>AFG3L2</i>	c.2011G>A	1ª família: 3 sintomáticos 2ª família: 7 sintomáticos	Sim Sim
<i>AFG3L2</i>	c.2012G>A	ND	-
<i>AFG3L2</i>	c.1961C>T	2 sintomáticos testados 1 sintomático testado	Não Não
<i>EEF2</i>	c.1787C>A	24 indivíduos sintomáticos 2 considerados pré-sintomáticos	ND
<i>CACNA1A</i>	c.877G>A	4 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>CACNA1A</i>	c.1745G>A	2 indivíduos sintomáticos (ataxia) 2 com enxaqueca 1 portador assintomático (jovem)	Sim

Gene	Variante	Estudo de segregação	Controles familiares
<i>CACNA1A</i>	c.5123T>C	2 indivíduos sintomáticos 2 sintomáticos sem a variante foi de novo em um paciente que tinha enxaqueca hemiplégica, mas sem ataxia	Sim
<i>PLD3</i>	c.923T>C	8 indivíduos sintomáticos 1 sem variante com sintomas leves	Sim
<i>KCNK3</i>	c.1259G>A	11 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>KCNK3</i>	c.1344C>A	ND	-
<i>KCNK3</i>	c.1283C>T	De novo	-
<i>PRKCG</i>	c.301C>T	10 indivíduos sintomáticos dois considerados pré-sintomáticos ~20 anos)	Sim
<i>PRKCG</i>	c.355T>C	3 indivíduos sintomáticos	Não
<i>PRKCG</i>	c.383G>A	ND	-
<i>PRKCG</i>	c.353G>A	13 sintomáticos 1 portador assintomático	Sim
<i>PRKCG</i>	c.380A>G	11 indivíduos sintomáticos 2 indivíduos assintomáticos (76 e 44 anos)	ND
<i>PRKCG</i>	c.1927T>C	16 indivíduos Desses, 4 tinham sintomas mais leves	Sim
<i>PRKCG</i>	c.1081A>G	4 indivíduos sintomáticos	ND
<i>PRKCG</i>	c.122G>C	4 indivíduos sintomáticos 1 portador assintomático aos 66 anos	ND
<i>PRKCG</i>	c.303C>G	2 indivíduos sintomáticos 1 apenas com alteração de imagem 1 portador assintomático	Sim
<i>PRKCG</i>	c.1438G>T	ND	-
<i>PDYN</i>	c.414G>T	10 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>PDYN</i>	c.643C>T	2 indivíduos sintomáticos	Não
<i>PDYN</i>	c.632T>C	ND	-
<i>PDYN</i>	c.634C>T	ND	-
<i>TGM6</i>	c.1550T>G	9 indivíduos sintomáticos 2 considerados pré-sintomáticos	Sim
<i>TGM6</i>	c.980A>G	2 indivíduos sintomáticos	Sim

Gene	Variante	Estudo de segregação	Controles familiares
<i>TGM6</i>	c.1528G>C	1ª família: 4 indivíduos sintomáticos 2ª família: 1 indivíduo sintomático	Sim Sim
<i>TGM6</i>	c.331C>T	2 indivíduos sintomáticos	Sim
<i>TGM6</i>	c.1722_1724del	ND	-

ND: não disponível; EKV: erythrokeratoderma variabilis; RM: ressonância magnética

5.3. Classificação inicial dos genes

Após a análise inicial utilizando apenas as variantes disponíveis no OMIM, sua frequência nos bancos populacionais e estudos de segregação foi realizada uma classificação inicial dos genes (Tabela 7).

Tabela 7: Classificação inicial dos genes associados a SCAs por variantes de ponto

Definitiva	Possível	Duvidosa
<i>TMEM240</i>	<i>PUM1</i>	<i>TRPC3</i>
<i>KCND3</i>	<i>PNPT1</i>	<i>FAT2</i>
<i>ITPR1</i>	<i>MME</i>	<i>CCDC88C</i>
<i>GRM1</i>	<i>ELOVL4</i>	<i>PDYN</i>
<i>SPTBN2</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>TGM6</i>
<i>FGF14</i>	<i>TTBK2</i>	
<i>CACNA1G</i>	<i>EEF2</i>	
<i>NPTX1</i>	<i>PLD3</i>	
<i>AFG3L2</i>		
<i>CACNA1A</i>		
<i>KCNC3</i>		
<i>PRKCG</i>		
<i>ELOVL5</i>		

5.4. Variantes ClinVar

Para os genes em que a associação inicial foi considerada possível ou duvidosa foram também levantadas as variantes ClinVar (Tabela 8) como provavelmente

patogênica, patogênica ou com conflito de patogenicidade (entre VUS/provavelmente patogênica/patogênica) que diferem das já identificadas no OMIM (Tabela 4). Para os genes com mais de um fenótipo associado, as variantes foram também filtradas pela associação ao fenótipo de SCA. Os genes *PLD3*, *SAMD9L*, *FAT2* e *ELOVL4* não tiveram variantes que preenchessem esses critérios. Foram identificadas 33 variantes.

Tabela 8: Variantes ClinVar

Gene	p.	c.	Classificação ClinVar
<i>PUM1</i>	p.Arg580*	c.1738C>T	Provavelmente patogênica
<i>PUM1</i>	p.Ala323Leufs*40	c.962_965dup	Patogênica
<i>PUM1</i>	p.Ser175fs	c.523_527del	Provavelmente patogênica
<i>PUM1</i>	p.Ala72Cysfs*20	c.213dup	Patogênica
<i>PUM1</i>	p.Arg1010*	c.3028C>T	Patogênica
<i>PUM1</i>	p.Arg74His	c.221G>A	Provavelmente patogênica
<i>PUM1</i>	p.Tyr784*	c.2352C>G	Patogênica
<i>PUM1</i>	p.Asp16Tyr	c.46G>T	Provavelmente patogênica
<i>PUM1</i>	p.Ser592Glnfs*32	c.1773del	Provavelmente patogênica
<i>PUM1</i>	p.Arg840Trp	c.2518C>T	Provavelmente patogênica
<i>PNPT1</i>	-	c.1441+2T>A	Provavelmente patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Gln559Argfs*12	c.1675del	Provavelmente patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Gln108*	c.322C>T	Provavelmente patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Arg1156*	c.3466C>T	Provavelmente patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Leu995Serfs*9	c.2983del	Patogênica

Gene	p.	c.	Classificação ClinVar
<i>TTBK2</i>	p.Asn412Lysfs*39	c.1232dup	Patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Phe80Tyr	c.239T>A	Provavelmente patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Ser817*	c.2450C>G	Patogênica
<i>TTBK2</i>	p.Asp436Tyrfs*14	c.1306_1307del	Patogênica
<i>CCDC88C</i>	p.Glu665Lys	c.1993G>A	Provavelmente patogênica
<i>PDYN</i>	p.Trp220Glyfs*33	c.658_659del	Conflito de patogenicidade: LP (1) VUS (4)
<i>TGM6</i>	-	c.425_435del11	Conflito de patogenicidade: LP (1) VUS (2)
<i>TGM6</i>	p.Arg342Trp	c.1024C>T	Provavelmente patogênica
<i>TGM6</i>	-	c.1336+1G>T	Patogênica
<i>TGM6</i>	p.Gly477Valfs*28	c.1429_1430insTCTCT	Patogênica
<i>TGM6</i>	p.Trp335*	c.1005G>A	Provavelmente patogênica
<i>TGM6</i>	-	c.1093+1G>A	Provavelmente patogênica
<i>TGM6</i>	p.Gly477Valfs*23	c.1430_1439del	Conflito de patogenicidade: LP (1) VUS (1)
<i>TRPC3</i>	p.Val474Cysfs*29	c.1419del	Patogênica
<i>MME</i>	-	c.1095-2A>C	Provavelmente patogênica
<i>MME</i>	p.Val199Serfs*4	c.594dup	Patogênica
<i>EEF2</i>	p.Glu772Lys	c.2314G>A	Provavelmente patogênica
<i>EEF2</i>	p.Gln145*	c.433C>T	Provavelmente patogênica

5.4.1. Frequência populacional das variantes ClinVar

Apenas sete das variantes reportadas no ClinVar foram observadas em bancos populacionais (vide Tabela 9). Nenhuma das variantes foi identificada no ABraOM.

Tabela 9: Frequência das variantes ClinVar em bancos populacionais

Gene	Variante	gnomAD v2	gnomAD v3	TOPMed (Bravo)
<i>PUM1</i>	p.Arg580* - c.1738C>T	0	0	1
<i>CCDC88C</i>	p.Glu665Lys - c.1993G>A	1	1	0
<i>PDYN</i>	p.Trp220GlyfsTer33 - c.658_659del	0	0	47
<i>TGM6</i>	c.425_435del11	0	0	5
<i>TGM6</i>	p.Arg342Trp - c.1024C>T	46	17	21
<i>TGM6</i>	p.Gly477Valfs*28 - c.1429_1430insTCTCT	96	73	0
<i>TGM6</i>	p.Trp335* - c.1005G>A	3	0	4

5.5. Classificação das variantes OMIM

As variantes identificadas no OMIM foram classificadas utilizando os critérios ACMG. A comparação entre a classificação informada no ClinVar e a estabelecida por esse trabalho pode ser observada na Tabela 10.

Tabela 10: Classificação das variantes OMIM

Gene	Variante	Critérios ACMG	Classificação	ClinVar (número de submissões)
<i>TMEM240</i>	c.509C>T	PM2, PM6, PP3, PP1_M, PP5	LP	P(8)/LP(3)
<i>TMEM240</i>	c.489C>G	PM2, PP1	VUS	P (1)
<i>TMEM240</i>	c.346C>T	PM6, PP3	VUS	P (1)
<i>TMEM240</i>	c.239C>T	PP3, PP5	VUS	P (2)
<i>TMEM240</i>	c.511C>T	PP3, PP5	VUS	P(1)/VUS(1)
<i>TMEM240</i>	c.445G>A	-	VUS	VUS(1)
<i>PUM1</i>	c.3415C>T	PM2, PM6, PP3	VUS	P(1)/LP(1)
<i>PUM1</i>	c.3439C>T	PS3, PS4_M, PM2, PP3, PP5	P	P(6)/LP(2)
<i>PUM1</i>	c.3103A>T	PS3, PM2	LP	P(1)/LP(2)
<i>KCND3</i>	c.680_682del	PS3, PM2, PP1_S, PP5	P	P(4)
<i>KCND3</i>	c.1034G>T	PM2, PP1, PP3	VUS	P(1)
<i>KCND3</i>	c.1013T>C	PM2, PP3	VUS	-
<i>KCND3</i>	c.1130C>T	PS3, PM2, PP1_M, PP3, PP5	P	P(6)
<i>KCND3</i>	c.1054A>C	PM2, PP1_S, PP3	LP	P(3)
<i>KCND3</i>	c.1119G>A	PM2, PP1, PP3	VUS	VUS
<i>KCND3</i>	c.1169G>A	PM2, PP3	VUS	P(1)/VUS(1)
<i>PNPT1</i>	c.2069+3A>G	PS3, PM2, PP1	LP	P(1)
<i>PNPT1</i>	c.2014-3C>G	PS3, PM2, PP1, PP3	LP	LP(1)/P(1)
<i>PNPT1</i>	c.2091delA	PM2	VUS	-
<i>ITPR1</i>	c.3176C>T	PM2, PP1	VUS	P(1)
<i>ITPR1</i>	c.4657G>A	PM2, PP1_S, PP5	LP	P(7)

Gene	Variante	Cr�terios ACMG	Classifica�o	ClinVar (número de submiss�es)
<i>ITPR1</i>	c.1804A>G	PM2, PP3	VUS	P(1)
<i>ITPR1</i>	c.106C>T	PS3, PM2, PM6, PP1, PP3	P	P(3)/VUS(1)
<i>MME</i>	c.428G>A	PM2	VUS	P(1)
<i>TRPC3</i>	c.2285G>A	PS3, PP3	VUS	P(1)
<i>FAT2</i>	c.10758G>C	PP5	VUS	P(2)/VUS(1)
<i>FAT2</i>	c.10946G>A	-	VUS	P(1)/VUS(1)
<i>ELOVL5</i>	c.689G>T	PS3, PM2, PP1_M, PP3	LP	P(1)
<i>ELOVL5</i>	c.214C>G	PS3, PM2, PP3	LP	P(1)
<i>ELOVL4</i>	c.504G>C	PM2, PP1_M, PP3, PP5	LP	P (2)
<i>ELOVL4</i>	c.736T>G	PS3, PM2, PP1_M	LP	P (2)
<i>GRM1</i>	c.2375A>G	PS3, PM2, PP3, PP5	LP	P(2)/VUS(2)
<i>GRM1</i>	c.785A>G	PS3, PM2, PP3	LP	P(1)
<i>GRM1</i>	c.3165dup	PS2, PS3, PM2	P	P(1)
<i>SAMD9L</i>	c.1877C>T	PS3, PM2	LP	P(2)/VUS(2)
<i>SPTBN2</i>	c.1596_1634del	PS3, PM2, PP1_S	P	P(5)
<i>SPTBN2</i>	c.1886_1900del	PM2	VUS	P(1)
<i>SPTBN2</i>	c.758T>C	PS3, PM2, PP3	LP	P(2)
<i>SPTBN2</i>	c.1438C>T	PM2, PM6, PP3, PP5	LP	P(5)/VUS(1)
<i>FGF14</i>	c.434T>C	PS3, PM2, PP1_S	P	P(1)
<i>FGF14</i>	c.487del	PVS1, PM2	P	P(1)
<i>FGF14</i>	c.529A>T	PVS1, PM2	LP	P(2)
<i>FGF14</i>	c.211dup	PVS1, PM2, PP1	P	P(1)
<i>FGF14</i>	c.439G>T	PVS1, PM2	LP	P(2)

Gene	Variante	Cr�terios ACMG	Classifica�o	ClinVar (número de submiss�es)
<i>FGF14</i>	c.486_487del	PVS1, PM2	LP	-
<i>CCDC88C</i>	c.1391G>A	PP3	VUS	P(2)/VUS(1)
<i>TTBK2</i>	c.1329dup	PVS1, PM2, PP5	P	P(5)
<i>TTBK2</i>	c.1287_1288del	PVS1, PM2	LP	P(1)
<i>CACNA1G</i>	c.5144G>A	PS3, PM2, PP1_S, PP3	P	P(7)
<i>CACNA1G</i>	c.2881G>A	PS3, PS4, PM2, PP3	P	P(4)/VUS(1)
<i>CACNA1G</i>	c.4591A>G	PS3, PM2, PM6, PP3	LP	P(2)
<i>NPTX1</i>	c.1165G>A	PS4, PM2	LP	P(1)/LP(1)
<i>NPTX1</i>	c.980A>G	PS3, PM2	LP	P(1)
<i>NPTX1</i>	c.428G>T	PM2, PM6	VUS	P(1)
<i>NPTX1</i>	c.1109A>G	PM2, PM6	VUS	P(1)
<i>AFG3L2</i>	c.2071G>A	PS3, PM2, PP1_S	P	P (2)
<i>AFG3L2</i>	c.2021_2022del insTA	PM2, PP1	VUS	P (1)
<i>AFG3L2</i>	c.2081C>A	PM2, PP3	VUS	P (1)
<i>AFG3L2</i>	c.2105G>A	PS3, PM2, PP1, PP5	LP	P(3)/LP(2)
<i>AFG3L2</i>	c.1295A>C	PS3, PM2, PP1_M, PP3	LP	P (1)
<i>AFG3L2</i>	c.1996A>G	PM2, PP1_M, PM5, PP3	LP	P(2)/LP(2)
<i>AFG3L2</i>	c.1997T>G	PM2, PP3	VUS	P (1)
<i>AFG3L2</i>	c.1997T>C	PM2, PM5, PP3	VUS	-
<i>AFG3L2</i>	c.2011G>A	PM2, PP1_S, PP3, PP5	LP	P (2)
<i>AFG3L2</i>	c.2012G>A	PM2, PP3, PM5	VUS	-
<i>AFG3L2</i>	c.1961C>T	PM2, PP3	VUS	LP(1)/P(1)

Gene	Variante	Cr�terios ACMG	Classifica�o	ClinVar (número de submiss�es)
<i>CACNA1A</i>	c.877G>A	PS3, PM2, PP1, PP5	LP	P (3)
<i>CACNA1A</i>	c.1745G>A	PS3, PS4, PM2	P	P (14)
<i>CACNA1A</i>	c.5123T>C	PM2, PM6, PP3, PP5	LP	LP(1)/P(6)
<i>EEF2</i>	c.1787C>A	PS3, PM2	LP	P (2)
<i>PLD3</i>	c.923T>C	PM2	VUS	P(1)/VUS(1)
<i>KCNC3</i>	c.1259G>A	PS3, PM2, PP1_M, PP3, PP5	P	P (9)
<i>KCNC3</i>	c.1344C>A	PS3, PM2, PP3	LP	P (1)
<i>KCNC3</i>	c.1283C>T	PS3, PM2, PM6, PP3	LP	P (1)
<i>PRKCG</i>	c.301C>T	PM2, PP1_M, PS3, PP3, PP5	P	P (3)
<i>PRKCG</i>	c.355T>C	PM2, PS3, PP3, PP5	LP	P (3)
<i>PRKCG</i>	c.383G>A	PM2, PS3, PP3	LP	P (1)
<i>PRKCG</i>	c.353G>A	PS3, PM2, PP3_M, PP5	LP	P(3)/LP(1)
<i>PRKCG</i>	c.380A>G	PS4_M, PM2, PP3, PP5	LP	P(3)
<i>PRKCG</i>	c.1927T>C	PS3, PM2, PP1_M, PP3	LP	P(1)
<i>PRKCG</i>	c.1081A>G	PS3, PM2	LP	P(2)/LP(1)
<i>PRKCG</i>	c.122G>C	PM2, PP3	VUS	P(1)
<i>PRKCG</i>	c.303C>G	PM2, PM5, PP1, PP3	LP	P(1)
<i>PRKCG</i>	c.1438G>T	PM2, PP3	VUS	P(1)
<i>PDYN</i>	c.414G>T	PS3, PP5	VUS	P(3)/LP(2)/VUS(2)
<i>PDYN</i>	c.643C>T	PP3	VUS	P(1)
<i>PDYN</i>	c.632T>C	PP3, PP5	VUS	P(2)/VUS
<i>PDYN</i>	c.634C>T	PS3, PP3	VUS	P(1)

Gene	Variante	Crêterios ACMG	Classifica�o	ClinVar (número de submissões)
<i>TGM6</i>	c.1550T>G	PP3	VUS	P(3)/VUS(1)/LB(2)
<i>TGM6</i>	c.980A>G	PP3	VUS	P(1)/VUS(1)
<i>TGM6</i>	c.1528G>C	PS3	VUS	P(1)/VUS(2)
<i>TGM6</i>	c.331C>T	PS3, PP3	VUS	P(1)
<i>TGM6</i>	c.1722_1724del	PM2, PM4	VUS	P(1)

5.6. Classifica o final dos genes

Após avalia o da frequência das variantes nos bancos populacionais, estudos de segregaa o das variantes publicadas no OMIM e considerando os dados de pLI e Z-score foi realizada a categoriza o dos genes, resultando em 17 genes na categoria definitiva, 4 na categoria possível e 5 na categoria duvidosa (Tabela 11).

Considerando os novos dados, os genes *PUM1*, *TTBK2* e *PNPT1* puderam então ter a associa o genótipo-fenótipo de SCA considerada como definitiva. Além disso, as duas variantes reportadas na literatura para o gene *ELOVL4* foram também depositadas no ClinVar como LP/P, após serem identificadas em indivíduos por outros laboratórios. Dessa forma, foi possível considerar a associa o do gene como definitiva.

Tabela 11: Classifica o final dos genes associados a SCAs por variantes de ponto.

Definitiva	Possível	Duvidosa
<i>TMEM240</i>	<i>MME</i>	<i>CCDC88C</i>
<i>KCND3</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>FAT2</i>
<i>ITPR1</i>	<i>EEF2</i>	<i>PDYN</i>
<i>GRM1</i>	<i>PLD3</i>	<i>TGM6</i>
<i>SPTBN2</i>		<i>TRPC3</i>
<i>FGF14</i>		
<i>CACNA1G</i>		(continua)

Definitiva	Possível	Duvidosa
<i>NPTX1</i>		
<i>AFG3L2</i>		
<i>CACNA1A</i>		
<i>KCNC3</i>		
<i>PRKCG</i>		
<i>PUM1</i>		
<i>TTBK2</i>		
<i>PNPT1</i>		
<i>ELOVL4</i>		
<i>ELOVL5</i>		

6. DISCUSSÃO

As SCAs são um grupo de doenças com uma ampla heterogeneidade genética, em que a cada ano novos genes têm sido descritos. Associações genótipo-fenótipo mais recentes utilizam do grande número de ferramentas disponíveis atualmente para análise dos dados, como os bancos populacionais de variantes. É o caso, por exemplo, do *NPTX1* associado em 2022 a SCA50 e que teve a associação genótipo-fenótipo considerada *definitiva*. Contudo, associações estabelecidas anteriormente ao desenvolvimento desses bancos levaram em conta um número baixo de indivíduos considerados como controles da população geral, sendo um dos fatores que, após verificação das variantes nos bancos populacionais disponíveis, contribuiu para que a associação genótipo-fenótipo de SCA fosse considerada *duvidosa*. Dos cinco genes nessa categoria, três (*TGM6*, *PDYN* e *CCDC88C*) foram associados ao fenótipo antes de 2014, ano esse que marca o aparecimento dos grandes bancos populacionais de variantes.

Das variantes consideradas como ausentes na população geral no momento da associação inicial com o fenótipo de SCA, 25,8% (24/93) são identificadas em indivíduos considerados hígidos nos bancos populacionais. Mesmo considerando a SCA como uma doença que têm início tardio em grande parte dos casos, ainda assim os números de indivíduos adultos nos bancos se mantêm, o que torna a associação duvidosa em genes como *PDYN*, *CCDC88C*, *FAT2*, *TRPC3* e *TGM6*. Não é possível, contudo, estabelecer um limite entre a presença de indivíduos hígidos na população geral e a possibilidade de penetrância incompleta sem maiores estudos populacionais. Esse conceito, apesar de bem conhecido, é de difícil avaliação e cálculo, especialmente considerando doenças tão raras.

Das 69 variantes que estão depositadas apenas como patogênica ou provavelmente patogênica no ClinVar e que tiveram sua classificação revista, 22 (31,8%) foram consideradas como VUS por esse trabalho. Ressalta-se, portanto, que apesar do uso universal, plataformas como o OMIM e ClinVar também necessitam de cautela no momento de sua utilização, especialmente quando consideramos associações e variantes com poucos dados disponíveis.

Os exames genéticos cresceram e continuam a crescer significativamente como uma forma efetiva de ferramenta de diagnóstico na prática clínica, que é comumente chamado de diagnóstico molecular. Quando se trata de um exame diagnóstico, ele deve ser guiado pela certeza. Infelizmente, isso nem sempre é possível e, tratando-se da genética, ainda existem genes também considerados de significado incerto, os chamados GUS. Os GUS, neste trabalho, seriam os genes das categorias *possível* e *duvidosa*, aqueles em que ainda não se têm certeza da associação genótipo-fenótipo. Mas então como prosseguir frente a identificação de uma variante em um gene ainda de significado incerto em um exame diagnóstico? Apesar de não haver uma resposta 100% correta, nesse caso, o resultado e a laudagem do exame devem ser guiados pela cautela.

Os resultados de categorização e classificação neste trabalho reforçam a importância de uma curadoria de genes e variantes, uma vez que existem laboratórios de exames genéticos que não realizam uma curadoria manual das variantes previamente a sua liberação em um laudo. Desta forma, não está sendo considerado o impacto significativo, e mesmo danoso, que pode ocorrer frente a liberação de uma variante em um GUS a depender de como realizado; de uma variante com classificação incorreta; ou de variante com mecanismo associado a um fenótipo diferente do reportado, levando a danos não apenas para o próprio paciente, mas para toda sua família, tanto em termos de diagnóstico quanto de aconselhamento genético e manejo clínico.

A etapa de análise das variantes e mesmo da associação já previamente estabelecida de um gene deve fazer parte fundamental no processo quando falamos em diagnóstico genético. No caso dos genes, essa etapa deveria estar presente não somente durante a liberação de um exame específico, mas também durante a criação de um painel e a seleção de genes que o compõem. Isso evitaria também a visualização de achados que a depender do contexto seriam indesejados, como por exemplo em genes de manifestações tardias, mesmo que com associação fenotípica considerada definitiva.

Esse trabalho reforça a contribuição dos bancos populacionais e outros bancos genômicos na classificação de variantes, na associação genótipo-fenótipo e

consequentemente no diagnóstico molecular; e a necessidade de uma curadoria precisa de genes e variantes para que os pacientes e seus familiares tenham um diagnóstico e aconselhamento genético precisos.

7. CONCLUSÕES

Utilizando os bancos de dados genômicos para auxiliar na interpretação da associação genótipo-fenótipo e no diagnóstico molecular, foram revisitados e reavaliados os genes e variantes de ponto inicialmente descritos para as SCAs:

- Dos 26 genes associados a SCAs por variantes de ponto no OMIM: 17 genes tiveram a associação gene-fenótipo considerada *definitiva*, 4 *possível* e 5 *duvidosa*;
- 25,8% das variantes descritas nos artigos de associação inicial dos genes ao fenótipo de SCA estão presentes em bancos populacionais;
- 31,8% das variantes consideradas LP/P no ClinVar, associadas as diferentes formas de SCAs, foram consideradas VUS por este trabalho.

Esses dados demonstram a importância dos bancos populacionais e outros bancos genômicos na classificação de variantes e na associação genótipo-fenótipo, informações extremamente necessárias para realização de um diagnóstico molecular preciso e que impactam diretamente no aconselhamento genético de pacientes e familiares.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M. et al. Phenotype variability and early onset ataxia symptoms in spinocerebellar ataxia type 7: comparison and correlation with other spinocerebellar ataxias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 1, p. 18–21, jan. 2015.

AMBERGER, J. S. et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. D1, p. D789–D798, jan. 2015.

ANSORGE, O. et al. Ataxin-7 aggregation and ubiquitination in infantile SCA7 with 180 CAG repeats. **Annals of Neurology**, v. 56, n. 3, p. 448–452, set. 2004.

BAKALKIN, G. et al. Prodynorphin mutations cause the neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23. **The American Journal of Human Genetics**, v. 87, n. 5, p. 593–603, nov. 2010.

BARBIER, M. et al. Heterozygous PNPT1 variants cause spinocerebellar ataxia type 25. **Annals of Neurology**, v. 92, n. 1, p. 122–137, jul. 2022.

BRKANAC Z. et al. A new dominant spinocerebellar ataxia linked to chromosome 19q13.4-qter. **Archives of Neurology**, v. 59, n. 8, p.1291-1295, ago. 2002.

CADIEUX-DION, M. et al. Expanding the clinical phenotype associated with ELOVL4 mutation. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 4, p. 470, abr. 2014.

CAGNOLI, C. et al. Missense mutations in the AFG3L2 proteolytic domain account for ~1.5% of European autosomal dominant cerebellar ataxias. **Human Mutation**, v. 31, n. 10, p. 1117–1124, set. 2010.

CHEMIN, J. et al. De novo mutation screening in childhood-onset cerebellar atrophy identifies gain-of-function mutations in the CACNA1G calcium channel gene. **Brain**, v. 141, n. 7, p. 1998–2013, jul. 2018.

CHEN, D.-H. et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC γ : A new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. **The American Journal of Human Genetics**, v. 72, n. 4, p. 839–849, abr. 2003.

CHEN, D. -H. et al. The clinical and genetic spectrum of spinocerebellar ataxia 14. **Neurology**, v. 64, n. 7, p. 1258–1260, abr. 2005.

CHUNG, M. et al. A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA22) linked to chromosome 1p21-q23. **Brain**, v. 126, n. 6, p. 1293–1299, jun. 2003.

CORRAL-JUAN, M. et al. New spinocerebellar ataxia subtype caused by SAMD9L mutation triggering mitochondrial dysregulation (SCA49). **Brain Communications**, v. 4, n. 2, mar. 2022.

COUVELIER, M. et al. A recurrent mutation in CACNA1G alters Cav3.1 t-type calcium-channel conduction and causes autosomal-dominant cerebellar ataxia. **The American Journal of Human Genetics**, v. 97, n. 5, p. 726–737, nov. 2015.

COUVELIER, M. et al. NPTX1 mutations trigger endoplasmic reticulum stress and cause autosomal dominant cerebellar ataxia. **Brain**, v. 145, n. 4, p. 1519–1534, maio 2022.

DELPLANQUE, J. et al. TMEM240 mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. **Brain**, v. 137, n. 10, p. 2657–2663, out. 2014.

DEPONDT, C. et al. MME mutation in dominant spinocerebellar ataxia with neuropathy (SCA43). **Neurology Genetics**, v. 2, n. 5, out. 2016.

DEPPE, J. et al. A novel NPTX1 de novo variant in a Late-Onset ataxia patient. **Movement Disorders**, v. 37, n. 6, p. 1319–1321, jun. 2022.

DI BELLA, D. et al. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. **Nature Genetics**, v. 42, n. 4, p. 313–321, abr. 2010.

DI GREGORIO, E. et al. ELOVL5 mutations cause spinocerebellar ataxia 38. **The American Journal of Human Genetics**, v. 95, n. 2, p. 209–217, ago. 2014.

DUDDING, T. E. et al. Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus. **Neurology**, v. 63, n. 12, p. 2288–2292, dez. 2004.

FOGEL, B. L.; HANSON, S. M.; ESTHER. Do mutations in the murine ataxia gene TRPC3 cause cerebellar ataxia in humans? **Movement Disorders**, v. 30, n. 2, p. 284–286, fev. 2015.

GENNARINO, V. A. et al. A mild PUM1 mutation is associated with adult-onset ataxia, whereas haploinsufficiency causes developmental delay and seizures. **Cell**, v. 172, n. 5, p. 924-936.e11, fev. 2018.

GIROUX, J. M.; BARBEAU, A. Erythrokeratodermia with ataxia. **Arch Dermatol**, v. 106, n. 2, p. 183–8, ago. 1972.

HEKMAN, K. E. et al. A conserved eEF2 coding variant in SCA26 leads to loss of translational fidelity and increased susceptibility to proteostatic insult. **Human Molecular Genetics**, v. 21, n. 26, p. 5472–5483, dez. 2012.

HERSHESON, J.; HAWORTH, A.; HOULDEN, H. The inherited ataxias: Genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. **Human Mutation**, v. 33, n. 9, p. 1324–1332, set. 2012.

HOULDEN, H. et al. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. **Nature Genetics**, v. 39, n. 12, p. 1434–1436, dez. 2007.

HUANG, L. et al. Missense mutations in ITPR1 cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 7, n. 1, p. 67, dez. 2012.

IKEDA, Y. et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. **Nature Genetics**, v. 38, n. 2, p. 184–190, fev. 2006.

ILLARIOSHKIN, S. N. et al. X-linked nonprogressive congenital cerebellar hypoplasia: Clinical description and mapping to chromosome Xq. **Annals of Neurology**, v. 40, n. 1, p. 75–83, jul. 1996.

JACOB, F.-D. et al. Case of infantile onset spinocerebellar ataxia type 5. **Journal of Child Neurology**, v. 28, n. 10, p. 1292–1295, out. 2013.

KLOCKGETHER, Thomas; MARIOTTI, Caterina; PAULSON, Henry L. Spinocerebellar ataxia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 24, 2019.

KORDASIEWICZ, H. B.; GOMEZ, C. M. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 6. **Neurotherapeutics**, v. 4, n. 2, p. 285–294, abr. 2007.

LEE, Y. et al. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 859–869, dez. 2012.

LEK, M. et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. **Nature**, v. 536, n. 7616, p. 285–291, ago. 2016.

MARELLI, C. et al. SCA15 due to large ITPR1 deletions in a cohort of 333 white families with dominant ataxia. **Archives of Neurology**, v. 68, n. 5, maio 2011.

MARIE, P. Sur l'heredoataxia cerebelleuse. **Sem. Med.**, v. 13, p. 444–447, 1893.

MORINO, H. et al. A mutation in the low voltage-gated calcium channel CACNA1G alters the physiological properties of the channel, causing spinocerebellar ataxia. **Molecular Brain**, v. 8, n. 1, p. 89, dez. 2015.

NASLAVSKY, M. S. et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from Brazil. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1004, mar. 2022.

NIBBELING, E. A. R. et al. Exome sequencing and network analysis identifies shared mechanisms underlying spinocerebellar ataxia. **Brain**, v. 140, n. 11, p. 2860–2878, nov. 2017.

ORR, H. T. et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. **Nature Genetics**, v. 4, n. 3, p. 221–226, jul. 1993.

OZAKI, K. et al. A novel mutation in ELOVL4 leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma. **JAMA Neurology**, v. 72, n. 7, p. 797, jul. 2015.

PAROLIN SCHNEKENBERG, P et al. De novo point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. **Brain**, v. 138, n. 7, p. 1817–1832, jul. 2015.

PELLERIN, D. et al. Deep intronic FGF14 GAA repeat expansion in late-onset cerebellar ataxia. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 2, p. 128–141, jan. 2023.

PROTASOVA, M. S. et al. Whole-genome sequencing identifies a novel ABCB7 gene mutation for X-linked congenital cerebellar ataxia in a large family of Mongolian ancestry. **European Journal of Human Genetics**, v. 24, n. 4, p. 550–555, abr. 2016.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405–424, maio 2015.

ROSENTHAL, L. S. Neurodegenerative cerebellar ataxia. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 28, n. 5, p. 1409–1434, out. 2022.

RUANO, L. et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. **Neuroepidemiology**, v. 42, n. 3, p. 174–183, 2014.

SCHÖGGL, J. et al. A de novo missense NPTX1 variant in an individual with infantile-onset cerebellar ataxia. **Movement Disorders**, v. 37, n. 8, p. 1774–1776, ago. 2022.

STEVANIN, G. et al. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. **Annals of Neurology**, v. 55, n. 1, p. 97–104, jan. 2004.

SYNOFZIK, M.; NÉMETH, A. H. Recessive ataxias. **Handb Clin Neurol**, v. 155, p. 73–89, 2018.

SYNOFZIK, M. et al. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. **Journal of Medical Genetics**, v. 48, n. 6, p. 407–412, jun. 2011.

TEIVE, H. A.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. **Current Opinion in Neurology**, v. 28, n. 4, p. 413–422, ago. 2015.

TSOI, H. et al. A novel missense mutation in CCDC88C activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. **Journal of Medical Genetics**, v. 51, n. 9, p. 590–595, set. 2014.

VAN DE LEEMPUT, J. et al. Deletion at ITPR1 underlies ataxia in mice and spinocerebellar ataxia 15 in humans. **PLoS Genetics**, v. 3, n. 6, p. e108, jun. 2007.

VAN DIJK, G. W. et al. A new variant of sensory ataxic neuropathy with autosomal dominant inheritance. **Brain**, v. 118, n. 6, p. 1557–1563, 1995.

VAN SWIETEN, J. C. et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebral ataxia. **The American Journal of Human Genetics**, v. 72, n. 1, p. 191–199, jan. 2003.

VERBEEK, D. S. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. **Brain**, v. 127, n. 11, p. 2551–2557, ago. 2004.

VERNON, H. J.; BINDOFF, L. A. Mitochondrial ataxias. **Handb Clin Neurol**, v. 155, p. 129–141, 2018.

WANG, J. L. et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. **Brain**, v. 133, n. 12, p. 3510–3518, dez. 2010.

WATERS, M. F. et al. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. **Nature Genetics**, v. 38, n. 4, p. 447–451, abr. 2006.

WATSON, L. M. et al. Dominant mutations in GRM1 cause spinocerebellar ataxia type 44. **The American Journal of Human Genetics**, v. 101, n. 3, p. 451–458, set. 2017.

YABE, I. et al. Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a mutation in protein kinase c γ . **Archives of Neurology**, v. 60, n. 12, p. 1749, dez. 2003.

YU, G. et al. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6. **Annals of Neurology**, v. 57, n. 3, p. 349–354, mar. 2005.

YUE, Q. et al. Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene. **The American Journal of Human Genetics**, v. 61, n. 5, p. 1078–1087, nov. 1997.

ZANNI, G.; BERTINI, E. X-linked ataxias. **Handb Clin Neurol**. V. 155, p. 175–189, 2018.

Acessos online:

ABraOM: Brazilian genomic variants. Disponível em: <<https://abraom.ib.usp.br/>>. Acesso em nov. 2023.

BIDICHANDANI SI, DELATYCKI MB. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>>. Acesso em set. 2023.

BRAVO. Disponível em: <https://bravobeta.sph.umich.edu/>. Acesso em dez. 2023.

Clinvar. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>>. Acesso em jan. 2024.

gnomAD browser - Genome Aggregation Database. Disponível em: <<https://gnomad.broadinstitute.org/>>. Acesso em jan. 2024.

National Ataxia Foundation. Disponível em: <<https://www.ataxia.org/what-is-ataxia/>>. Acesso em ago. 2023.

NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed). Disponível em: <<https://topmed.nhlbi.nih.gov/>>. Acesso em out. 2023.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), World Wide Web URL: <https://omim.org/> Phenotypic Series PS164400. Disponível em: <<https://omim.org/phenotypicSeries/PS164400>>. Acesso em jun. 2023.

PAULSON H, SHAKKOTTAI V. Spinocerebellar Ataxia Type 3. 1998 Oct 10 [Updated 2020 Jun 4]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>>. Acesso em set. 2023.

SCHUELKE M. Ataxia with Vitamin E Deficiency. 2005 May 20 [Updated 2023 Mar 16]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1241/>>. Acesso em jan. 2024.

WILLIAMS CT, DE JESUS O. Friedreich Ataxia. [Updated 2023 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/>>. Acesso em set. 2023.

9. ANEXOS

ANEXO A - Genes e transcritos de referência

Gene	Transcrito Referência
<i>TMEM240</i>	ENST00000378733
<i>PUM1</i>	ENST00000426105
<i>KCND3</i>	ENST00000302127
<i>PNPT1</i>	ENST00000447944
<i>ITPR1</i>	ENST00000357086
	p.Pro1059Leu ENST00000456211
<i>MME</i>	ENST00000360490
<i>TRPC3</i>	ENST00000379645
<i>FAT2</i>	ENST00000261800
<i>ELOVL5</i>	ENST00000304434
<i>ELOVL4</i>	ENST00000369816
<i>GRM1</i>	ENST00000282753
<i>SAMD9L</i>	ENST00000318238
<i>SPTBN2</i>	ENST00000533211
<i>FGF14</i>	ENST00000376143
<i>CCDC88C</i>	ENST00000389857
<i>TTBK2</i>	ENST00000267890
<i>CACNA1G</i>	ENST00000359106
<i>NPTX1</i>	ENST00000306773
<i>AFG3L2</i>	ENST00000269143
<i>CACNA1A</i>	ENST00000360228
<i>EEF2</i>	ENST00000309311
<i>PLD3</i>	ENST00000409735
<i>KCNC3</i>	ENST00000477616
<i>PRKCG</i>	ENST00000263431
<i>PDYN</i>	ENST00000217305
<i>TGM6</i>	ENST00000202625

ANEXO B – Variantes OMIM com frequência populacional no gnomAD v4 comparadas ao gnomAD v2

Gene	Variante	gnomAD v2	gnomAD v4
<i>TMEM240</i>	p.Pro170Leu - c.509C>T	0	1
<i>TMEM240</i>	p.Arg116Cys - c.346C>T	4	23
<i>TMEM240</i>	p.Thr80Met - c.239C>T	7	97
<i>TMEM240</i>	p.Arg171Trp - c.511C>T	0	14
<i>TMEM240</i>	p.Glu149Lys▲ - c.445G>A	3	76
<i>PUM1</i>	p.Arg1139Trp - c.3415C>T	0	2
<i>PUM1</i>	p.Thr1035Ser - c.3103A>T	2	3
<i>KCND3</i>	p.Gly345Val▲ - c.1034G>T	0	2
<i>KCND3</i>	p.Thr377Met▲ - c.1130C>T	0	1
<i>MME</i>	p.Cys143Tyr - c.428G>A	0	3
<i>TRPC3</i>	p.Arg762His - c.2285G>A	3	18
<i>FAT2</i>	p.Lys3586Asn - c.10758G>C	2	6
<i>FAT2</i>	p.Arg3649Gln - c.10946G>A	2	17
<i>ELOVL5</i>	p.Leu72Val - c.214C>G	0	1
<i>GRM1</i>	p.Tyr262Cys - c.785A>G	0	1
<i>CCDC88C</i>	p.Arg464His - c.1391G>A	62	166
<i>NPTX1</i>	p.Gly389Arg - c.1165G>A	1	6
<i>AFG3L2</i>	p.Arg702Gln - c.2105G>A	1	4
<i>AFG3L2</i>	p.Met666Val - c.1996A>G	0	2
<i>CACNA1A</i>	p.Arg582Gln - c.1745G>A	1	2
<i>PLD3</i>	p.Leu308Pro - c.923T>C	2	11
<i>PRKCG</i>	p.His101Gln - c.303C>G	0	1
<i>PDYN</i>	p.Arg138Ser - c.414G>T	17	84
<i>PDYN</i>	p.Arg215Cys - c.643C>T	3	19
<i>PDYN</i>	p.Leu211Ser - c.632T>C	6	53
<i>PDYN</i>	p.Arg212Trp - c.634C>T	11	30
<i>TGM6</i>	p.Leu517Trp - c.1550T>G	41	53
<i>TGM6</i>	p.Asp327Gly - c.980A>G	24	73
<i>TGM6</i>	p.Asp510His - c.1528G>C	42	51
<i>TGM6</i>	p.Arg111Cys - c.331C>T	7	24
<i>TGM6</i>	p.Glu574del - c.1722_1724del	1	1

▲ = variante não reportada no OMIM, mas descrita em artigo de associação do gene ao fenótipo de SCA.