

## GENÉTICA HISTÓRICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH NOS AÇORES: RECONSTRUÇÃO GENEALÓGICA DAS FAMÍLIAS AFECTADAS DA TERCEIRA E GRACIOSA

M. LIMA<sup>1</sup> & A. ABADE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade dos Açores, Dept. de Biologia, PT-9500 Ponta Delgada (Açores), Portugal.

<sup>2</sup>Departamento de Antropologia, Universidade de Coimbra, PT-3000 Coimbra, Portugal.

### RESUMO

A doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma doença neurodegenerativa hereditária, de início tardio e de transmissão autossómica dominante. Nos Açores a sua prevalência é de 1/2402, sendo conhecidas 34 famílias afectadas. Com o objectivo de compreender a origem do gene mutante nas ilhas Terceira e Graciosa, as genealogias ascendentes das famílias afectadas dessas ilhas foram reconstruídas, utilizando como fonte de base registos paroquiais. Várias medidas de informação genealógica foram calculadas nas ascendências obtidas. Os elos existentes entre a ascendência do proponente da Terceira e as ascendências DMJ dos proponentes das restantes ilhas foram analisados, tendo-se determinado os respectivos coeficientes de parentesco. A família DMJ da Terceira demonstrou estar ligada a três ascendências DMJ das Flores, o que apoia uma origem florentina do gene mutante, na primeira ilha. A presença de ilegitimidade impossibilitou a reconstrução da ascendência DMJ da Graciosa.

### ABSTRACT

Machado-Joseph disease (MJD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder of adult onset, which affects primarily the motor function. In the Azores, where the current estimated prevalence of the disease is 1/2402, 34 affected families have to date been identified. To understand the origin of the mutant gene in the islands of Terceira and Graciosa, the ascending genealogies of the MJD families from these islands were reconstructed, using as main source parish records. Several measures of genealogical information were applied to the genealogies. The links established between the ascending genealogy of the proponent from Terceira and the ascending genealogies of the proponents from the affected families of the other islands were analyzed. The kinship coefficient was determined. The affected family from Terceira proved to be linked to tree MJD families from Flores, thus indicating that the mutation present in the first island originated in Flores. It was not possible to reconstruct the MJD family from Graciosa, due to the presence of illegitimacy.

### INTRODUÇÃO

A doença de Machado-Joseph (DMJ) atinge nos Açores, particularmente na ilha das Flores, valores elevados de prevalência. Nesta última ilha 1 em cada 106 habitantes é doente, 1 em cada 35 é portador da mutação e 1 em cada 21 está em risco de vir a desenvolver a doença (Lima, 1996).

Trata-se de uma doença neurodegenerativa, herdada de um modo autossómico dominante, de início tardio, habitualmente na idade adulta. A DMJ apresenta um complexo quadro clínico (associação do síndrome cerebeloso, manifestações oculares, síndrome piramidal, extrapiramidal e periférico) exibindo, para além disso, uma considerável variabilidade fenotípica intra e inter-familiar (Coutinho, 1992). Em 1993, por análise de ligação genética, o gene da DMJ foi localizado no braço longo do cromossoma 14 (Takyama *et al.*, 1993). Em 1994 Kawaguchi *et al.* identificaram a mutação responsável pela doença, que consiste numa expansão instável de tripletos (CAG).

A elevada representação da doença nas ilhas açorianas justificou a elaboração do projecto de investigação "Epidemiologia Genética da doença de Machado-Joseph nas ilhas dos Açores". Dois objectivos globais estão subjacentes a este projecto: i) esclarecer a origem da DMJ nas ilhas dos Açores, determinando as relações existentes entre as várias famílias afectadas; ii) compreender a elevada prevalência da doença, partindo da análise detalhada da sua representação epidemiológica, e do estudo biodemográfico das famílias DMJ.

O trabalho desenvolvido pela equipa de Antropologia Biológica durante a Expedição Científica "Terceira 94" enquadrou-se na recolha de dados referentes ao projecto anteriormente citado, tendo tido como objectivo principal a reconstrução e análise das ascendências das famílias DMJ das ilhas Terceira e Graciosa.

### MATERIAL E MÉTODOS

A reconstrução das ascendências DMJ teve por base genealogias orais referentes às famílias

afectadas da Terceira e Graciosa (1 família em cada ilha), cedidas pela Prof. Paula Coutinho (Hospital de Santo António, Porto).

A reconstrução genealógica empreendida recorreu essencialmente a registos paroquiais (de nascimento, casamento e óbito). Os assentos consultados encontravam-se disponíveis na Biblioteca Pública e

Arquivo de Angra do Heroísmo.

Na tabela 1 estão indicadas as fontes utilizadas na reconstrução, com indicação da freguesia, da natureza e do período a que se referem. Para além das fontes indicadas na Tabela 1, recorreu-se também à consulta das "Notas dos Tabeliões " da ilha Graciosa (1870-1899).

**Tabela 1** - Principais fontes utilizadas na reconstrução genealógica.

Ilha	Freguesia	Tipo de registo	Período
Terceira	São Pedro	N	1789-1812
	São Mateus	N	1792-1818
	S Bartolomeu	N	1808-1860
	Santa Luzia	N	1835-1845
	Terra Chã	N	1840-1950
	São Pedro	C	1600-1879
	São Mateus	C	1690-1831
	S Bartolomeu	C	1744-1827
	Terra Chã	C	1857-1877
	São Pedro	O	1840-1900
Graciosa	Terra Chã	O	1840-1900
	Guadalupe	N	1974-1872
	"	C	1750-1905
Flores	Santa Cruz	N	1870-1880

N-Nascimento; C-Casamento; O-Óbito.

Os assentos referentes às ilhas Flores e Graciosa foram consultados sob a forma de microfilme. Os registos da freguesia de São Bartolomeu foram igualmente consultados sob a forma de microfilme, uma vez que o estado de deteriorização dos assentos não permitiu a consulta dos originais.

A metodologia utilizada na reconstrução das ascendências encontra-se pormenorizada em Lima (1996) e Lima *et al.* (*in press*).

Os dados constantes das genealogias foram armazenados utilizando o programa ANALYPOP: trata-se de um programa de análise populacional, escrito em Clipper e desenvolvido na Universidade do Quebeque em Montreal, sob a supervisão da Prof. Francine Mayer (para uma descrição detalhada do ANALYPOP ver Lima, 1996).

Uma vez que as conclusões que se podem retirar de um estudo baseado nas genealogias dependem da informação nelas contida, foram aplicadas várias medidas de informação genealógica às ascendências da Terceira e Graciosa: índice de plenitude, entropia e variância (Kouladjian, 1986).

O coeficiente de parentesco, definido como a probabilidade de que um alelo autossómico, tirado ao acaso de um indivíduo X seja idêntico, por descendência, a um alelo homólogo (no mesmo locus), tirado ao acaso do indivíduo Y (Malécot, 1948) foi determinado para os proponentes na base das ascendências da Terceira e Graciosa, relativamente aos proponentes das ascendências DMJ das restantes ilhas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados referentes às medidas de informação genealógica utilizadas constam da tabela 2.

A análise dos resultados obtidos permite concluir que, relativamente à ascendência da Terceira, o número máximo de gerações com um índice de plenitude igual à unidade (nas quais o número de posições que teoricamente se esperavam ver preenchidas corresponde ao número de posições realmente ocupado por ancestrais) é de 3. A profundidade genealógica máxima atingida na ascendência da Terceira foi de 10 gerações, valor que é directamente condicionado pela antiguidade dos registos paroquiais disponíveis para a ilha Terceira. No entanto, apesar da elevada profundidade genealógica, a ascendência da Terceira apresenta um valor elevado de variância, que certifica o desequilíbrio na distribuição dos ancestrais, indicando que tal profundidade apenas foi atingida em alguns ramos da ascendência em causa.

Relativamente à ascendência da Graciosa verifica-se que só na primeira geração se observa o valor 1, que se reduz a 0,25 na geração imediatamente anterior (ou seja, em g2 apenas 1/4 das posições se encontram ocupadas). Tal resultado é explicado pelo facto de apenas ser conhecido 1 dos quatro ancestrais que teoricamente deveriam existir na segunda geração (neste caso específico, o pai do proponente corresponde a um "exposto", sendo a mãe ilegítima).

Tabela 2. Índice de plenitude, entropia e variância da ascendência da Terceira (T1) e da ascendência da Graciosa (G1).

FAMÍLIA	ÍNDICE DE PLENITUDE										ENTROPIA	VARIÂNCIA
	g1	g2	g3	g4	g5	g6	g7	g8	g9	g10		
T1	1	1,00	1,000	0,500	0,5000	0,3594	0,1875	0,0703	0,0156	0,0039	4,6367	3,2860
G1	1	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2500	0,1875

g = geração.

Tabela 3. Coeficiente de parentesco entre o proponente da ascendência DMJ da Terceira (T1) e os proponentes de 3 ascendências DMJ das Flores (F4, F9 e F11).

ASCENDÊNCIAS	COEF. PARENT. (x 10000)	GRAU	CICLOS	ANCEST.
F4-T1	0,07629	8º	1	1
F9-T1	0,61035	7º	2	2
F11-T1	0,03815	8º at. 9º	1	1

Ancest.-número de ancestrais comuns presentes; at.-atingente.

A determinação do coeficiente de parentesco entre os proponentes das ascendências da Terceira (T1) e os proponentes das ascendências das restantes ilhas permitiu concluir (tabela 3) que existem elos entre o proponente da ascendência DMJ da primeira ilha e os proponentes de três ascendências DMJ da ilha das Flores (designadas como F4, F9 e F11).

A presença de tais elos aponta para uma origem florentina do gene mutante que se segrega na família com DMJ da ilha Terceira.

Para o proponente na base da ascendência da Graciosa não foram detectados elos com nenhuma outra ascendência DMJ; tal resultado era já previsível, se atendermos aos valores expressos na Tabela 2, que certificam níveis muito baixos de informação genealógica.

Os trabalhos na área de genética molecular, nomeadamente os resultados da análise dos haplótipos associados ao gene da DMJ, actualmente em curso, afirmam-se como um complemento importante à investigação desenvolvida, permitindo confirmar as relações genealógicas. Neste sentido, a presença do mesmo haplótipo nos doentes das Flores e da Terceira (admitindo, como apontam os resultados preliminares, que existam dois haplótipos distintos, um correspondente aos doentes de S. Miguel e outro aos das Flores), confirmaria a origem florentina da mutação presente na família da Terceira.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer à Doutora Paula Coutinho a cedência das genealogias orais. Desejam ainda expressar o seu agradecimento à Directora da Biblioteca Pública e Arquivo de Angra do Heroísmo e ao Conservador do Registo Civil daquela cidade, pelas facilidades concedidas na recolha de dados.

#### BIBLIOGRAFIA

- Coutinho, P., 1992. *Doença de Machado-Joseph-Tentativa de definição*, 247pp. Dissertação de Doutoramento, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto.
- Kawaguchi, Y., T. Okamoto, M. Taniwaki, M. Aizawa, M. Inoue, S. Katayama, H. Kawakami, S. Nakamura, M. Nishimura, I. Akigushi, J. Kimura, S. Narumiya & A. Kakizuka, 1994. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nature Genetics*, 8: 221-228.
- Kouladjian, K., 1986. *Une mesure d'entropie généalogique*, 4pp. Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi.
- Lima, M., 1996. *Doença de Machado-Joseph nos Açores: estudo epidemiológico, biodemográfico e genético*, 299pp. Dissertação de Doutoramento, Universidade dos Açores, Ponta Delgada.
- Lima, M., F. Mayer, P. Coutinho & A. Abade (*in press*). Prevalence, geographical distribution and genealogical investigation of Machado-Joseph disease in the islands of the Azores (Portugal). *Human Biology*.
- Malécot, G., 1948. *The mathematics of heredity*, 63 pp. Masson et Cie, Paris.
- Takiyama, Y., M. Nishizawa, H. Tanaka, S. Kawashima, H. Sakamoto, Y. Karube, H. Shimazaki, M. Soutome, K. Endo, S. Ohta, Y. Kagawa, I. Kanazawa, Y. Mizuno, M. Yoshida, T. Yuasa, Y. Horikawa, K. Oyanagi, H. Nagai, T. Kondo, T. Inuzuka, O. Onodera & S. Tsuji, 1993. The Gene for Machado-Joseph Disease Maps to Human Chromosome 14q. *Nature Genetics*, 4(3): 300-304.