

# **FCT** **Fundação para a Ciência e a Tecnologia**

Acrónimo: JPCOFUND/0002/2015

Centro de Custos: 567

Título: ESMI (Iniciativa Europeia para a Ataxia Espinocerebelosa do tipo 3/doença de Machado-Joseph)

Início-Fim: 01-05-2016 - 31-03-2020

Entidade Beneficiária Principal: Fundação Gaspar Frutuoso

Gestores da FGF: [Lúcia Cláudio](#), [Ricardo Figueira](#)

Investigador Responsável: [Maria Manuela de Medeiros Lima](#)

Unidades Orgânicas: [FCT - Faculdade de Ciências e Tecnologia](#)

ENTIDADE	MONTANTE
Fundação para a Ciência e Tecnologia (100.0 %)	175.000,00 €

## **Principais Objetivos:**

ESMI - Iniciativa Europeia para a ataxia espinocerebelosa do tipo 3/doença de Machado-Joseph

Os objetivos deste projeto são

- estabelecer a maior coorte do mundo de portadores de mutação SCA3 pré-clínica e levemente atáxica, reunindo e ampliando as coortes SCA3 existentes,
- desenvolver um modelo de evolução da doença na SCA3 que conceba o estágio pré-clínico (pré-ataxia) e o estágio de ataxia como a manifestação gradual de um processo de doença,
- desenvolver novos testes funcionais baseados no registro de movimentos que complementem as escalas clínicas e possam detectar e quantificar déficits sutis de coordenação,
- estudar os efeitos do estilo de vida e gênero na evolução da doença,
- desenvolver marcadores de ressonância magnética facilmente extraíveis que indiquem patologia cerebral antes do início da ataxia clinicamente manifesta e reflitam a progressão da doença,
- desenvolver novos marcadores bioquímicos de doença e progressão baseados em perfis de RNA e medição de ataxina-3.

## **Descrição do Projeto:**

ESMI - Iniciativa Europeia para a ataxia espinocerebelosa do tipo 3/doença de Machado-Joseph

A ataxia espinocerebelosa do tipo 3 (SCA3) / doença de Machado-Joseph (DMJ) é a ataxia hereditária dominante mais frequente a

nível mundial. É causada pela expansão de repetições CAG, localizadas no gene ATXN3, que codificam o aminoácido glutamina. Não

existe atualmente qualquer tratamento para a SCA3; o entendimento avançado dos mecanismos moleculares subjacentes à SCA3 potencia, todavia, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, conduzindo a que presentemente, na SCA3, se assista à entrada numa fase de intensa atividade de experimentação. Para que estudos intervencionais sejam possíveis na SCA3, a disponibilidade de grandes grupos de sujeitos, incluindo portadores assintomáticos da mutação e doentes na fase inicial da doença,

afigura-se como obrigatória. Para este efeito, a Iniciativa Europeia para a ataxia espinocerebelosa do tipo 3/doença de Machado-Joseph (ESMI) pretende criar uma coorte extensa que possa ser utilizada em ensaios clínicos, e que reúne 7 coortes europeias e uma coorte dos EUA, representando, no seu conjunto, mais de 800 indivíduos. Os dados existentes serão integrados numa base de dados comum e serão aplicados protocolos de avaliação clínica, imagem (ressonância magnética) e "biobanking" padronizados e de

qualidade controlada. Uma parte importante da ESMI consistirá no desenvolvimento e validação de instrumentos de avaliação inovadores e de biomarcadores da doença, incluindo uma nova bateria altamente sensível de testes motores, medidas de actividade ambulatoria com base em sensores, avaliação volumétrica automatizada (MRI), "diffusion tensor imaging" (DTI) e marcadores de sangue periférico e de CSF, baseados no perfil transcricional e na medição da ataxina-3. Para além disso, o impacto do estilo de vida sobre a evolução da doença será avaliado, utilizando questionários apropriados. Ao explorar os dados obtidos nesta coorte, será desenvolvido um modelo de evolução da doença SCA3, que concebe o estado pré-clínico (pré-ataxia) e a fase com ataxia como a manifestação progressiva de um processo de doença, e que terá os fatores de estilo de vida em conta. A investigação a ser desenvolvida tem impacto não só na viabilidade e conceção de estudos de intervenção, mas também nos cuidados de saúde de rotina, uma vez que os novos instrumentos (tais como a medição da actividade automatizada e análise de ressonância magnética) podem ser usados no diagnóstico e tratamento de rotina de doentes com ataxia. As organizações europeias e nacionais de doentes com ataxia estão diretamente envolvidos na planificação e na gestão deste projeto.

### **Resultados:**

O objetivo será alcançar o mais alto nível possível de conformidade e padronização. Por outro lado, tentaremos garantir a continuidade, sempre que possível, para permitir a análise conjunta de dados existentes e recém-adquiridos. Os elementos centrais do programa de avaliação clínica da ESMI serão a Escala para a Avaliação. Na análise estatística, uma ênfase particular será colocada na análise longitudinal de dados quantitativos com o objetivo final de desenvolver um modelo de evolução da doença que leve em consideração tanto sujeitos pré-clínicos quanto clínicos e corrija o abandono. Além de estudos anteriores, os dados de pacientes e portadores de mutações pré-clínicas não serão analisados separadamente, mas em uma escala de tempo comum, começando com o nascimento.