Busca de novas variantes no gene HSD17B3 em pacientes com Distúrbios da Diferenciação do Sexo.

Thalia F. M. Silva*, Prof. Dra. Maricilda Palandi de Mello, Dra. Helena Fabbri Scallet.

Resumo

Os Distúrbios da Diferenciação do Sexo (DDS) se caracterizam pelo desenvolvimento genital ou gonadal incompleto ou desordenado, que podem levar a uma discordância entre o sexo genético, gonadal e fenotípico do indivíduo afetado. A ambiguidade genital, é uma característica muito comum entre os DDS, e tal fator pode estar relacionado a defeitos em vias de síntese de hormônios esteróides. O HSD17B3 é um gene de grande importância na via de diferenciação sexual masculina, uma vez que participa da conversão da androstenediona em testosterona, através da expressão da enzima 17 β -HSD3. O presente trabalho, portanto, caracterizou-se em analisar seis pacientes identificados com DDS 46 XY de fenótipos sugestivos à deficiência da enzima 17 β , no intuito de encontrar possíveis variantes no gene HSD17B3. Para isso, foram utilizadas técnicas de PCR, eletroforese, purificação das amostras de DNA, sequenciamento de Sanger e consequente análise das sequências dos pacientes. Ao final das análises, não encontramos variações que fossem consideradas patogênicas no gene, apenas polimorfismos, em sua maioria, intrônicos. Por essa razão a relação fenótipo-genótipo no nosso caso ainda se torna elusiva, sendo necessário a análise molecular de outros genes envolvidos na via de diferenciação sexual para elucidar o fenótipo dos pacientes estudados.

Palavras-chave:

Distúrbios da Diferenciação do Sexo, DDS, HSD17B3, ambiguidade genital, polimorfismos..

Introdução

O desenvolvimento sexual se caracteriza como uma fase muito importante para a continuidade genética entre diferentes espécies (ARBOLEDA et al., 2015). Em humanos, esse processo pode ser dividido em duas principais etapas: a de determinação e a de diferenciação sexual. A determinação sexual permitirá que o indivíduo seja classificado cromossomicamente como XX ou XY e levará o organismo a sintetizar uma concentração de hormônios de acordo com esse sexo. Já a diferenciação sexual ocorre em resposta a esses hormônios e será responsável por induzir a virilização das genitálias em resposta ao sexo anteriormente estabelecido. Desse modo, quaisquer falhas em alguma dessas etapas - por mau desenvolvimento de gônadas ou por defeito na ação dos hormônios sexuais - podem levar o paciente à Distúrbios da Diferenciação do Sexo (DDS). Esse diagnóstico ocorre em virtude da discrepância entre o sexo genético, gonadal e fenotípico (HUGHES et al., 2006) e pode variar de acordo com as características específicas de cada paciente. A genitália ambígua, todavia, é uma característica que se mostra presente na maioria dos pacientes com DDS, sendo originada por defeitos na síntese de hormônios testiculares (ou hipofisários), pela ligação destes hormônios aos receptores das células-alvo, ou ainda pelo seu próprio metabolismo (MACIEL-GUERRA; GUERRA JÚNIOR, 2010). O gene HSD17B3 é um gene muito importante para a correta produção e ação androgênica na via da diferenciação sexual do cariótipo XY, pois através da expressão da enzima 17 β -HSD3, converte a androstenediona em testosterona. Variações nesse gene podem estar relacionadas ao diagnóstico de DDS. O objetivo do trabalho, portanto, foi a busca de variações

neste gene que pudessem explicar o fenótipo apresentado pelos pacientes.

Resultados e Discussão

Não foram encontradas variações que fosse consideradas patogênicas nos indivíduos analisados. Todos eles, entretanto, apresentavam diversos polimorfismos, sendo a maioria encontrados em regiões intrônicas do gene HSD17B3. Foram totalizados 18 polimorfismos, sendo um deles compartilhado entre todos os pacientes e dois localizados em região codificante.

Conclusões

De acordo com os resultados apresentados não foi possível correlacionar variações no gene HSD17B3 com o diagnóstico de Distúrbios da Diferenciação do Sexo dos pacientes analisados. Contudo, considerando a importância deste gene na via de diferenciação sexual masculina, maiores estudos são necessários, principalmente em uma maior casuística.

ARBOLEDA, V. A. et al. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 10, n. 10, p. 603–615, 2015.

HUGHES, I. A. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of pediatric urology*, v. 2, n. 3, p. 148–62, jun. 2006. MACIEL-GUERRA, A.; GUERRA JÚNIOR, G. Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. 2nd. ed. São Paulo: [s.n.].