



Trabalhos Científicos

Título: Mutações No Gene Nr5a1 Em Pacientes Com Distúrbios Da Diferenciação Sexo

Autores: FABBRI HC (UNICAMP); GUERRA-JÚNIOR G (UNICAMP); MACIEL-GUERRA AT (UNICAMP); MELLO MP (UNICAMP); ANDRADE JGR ()

Resumo: Neste trabalho foi realizada a análise molecular do gene NR5A1 em 93 pacientes com DDS 46,XY, incluindo-se disgenesia gonadal completa (n = 13), disgenesia gonadal parcial (n = 16), DDS 46,XY idiopático (n = 56) e outros (n = 8). Doze alterações foram identificadas neste trabalho, sendo: cinco na região codificante (p.Ser32Asn, p.Arg39Cis, p.Cis65Tir, p.Cis247* e p.Asp364Trefs*18), uma em sítio de splicing (c.1138+1G>T), duas no exon 1 não-codificante (c.-133G>A e c.-156_-136ins18pb), três na região 5'UTR (c.-413G>A, c.-208C>A, e c.-762C>T) e uma na região 3'UTR (c.*1286C>T). Dentre as missenses, as primeiras encontram-se no domínio de ligação ao DNA, envolvendo resíduos importantes para a formação dos dedos de zinco 1 e 2. As mutações p.Cis247* e p.Asp364Trefs*18 são dos tipos nonsense e framshift, respectivamente, ambas produzindo putativamente proteínas truncadas. As mutações na região 5'UTR e exon 1 não traduzido afetam sítios de ligação de proteínas reguladoras, como por exemplo a Sp1. As variações aqui descritas, não foram identificadas em controles saudáveis. As análises in silico demonstraram o possível efeito deletério de cada alteração e, suas relações com o fenótipo dos indivíduos. Vinte polimorfismos foram identificados em homo ou heterozigose e, com exceção de quatro, todos se mostraram em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Embora estes resultados demonstrem a importância de cada alteração para o fenótipo, haverá ainda a necessidade de se investigar os efeitos funcionais in vitro. As alterações com potencial deletério foram identificadas em maior frequência nos casos de disgenesia gonadal parcial (19%) e DDS 46,XY idiopático (14%).