

## BUSCA DE NOVAS MUTAÇÕES NO GENE NR5A1 EM UM GRUPO DE HOMENS INFÉRTEIS.

Lizandra M. Sousa\* (SAE), Helena C. Fabbri (PG), Maricilda P. de Mello (PQ)

### Resumo

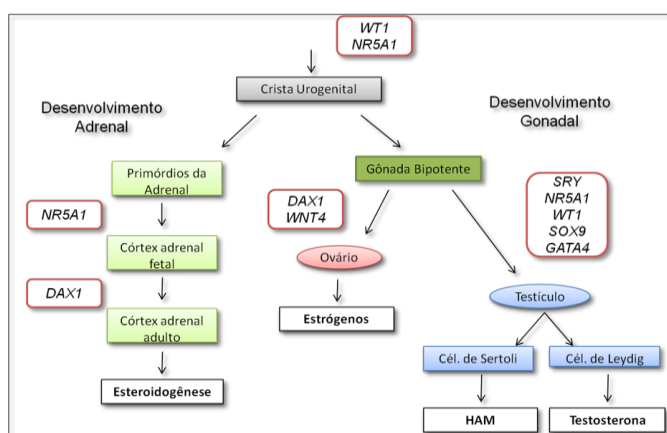
O gene NR5A1, que codifica a proteína SF-1, é fundamental para no desenvolvimento adrenal e gonadal, além de estar envolvido na diferenciação e determinação do sexo. Mutações nesse gene podem estar relacionadas a diferentes fenótipos de Distúrbios da Diferenciação do Sexo (DDS) e infertilidade masculina. Deste modo, o objetivo desse estudo é a triagem molecular do gene NR5A1 em 14 pacientes com infertilidade masculina.

### Palavras-chave:

Gene NR5A1, proteína SF-1, infertilidade masculina.

### Introdução

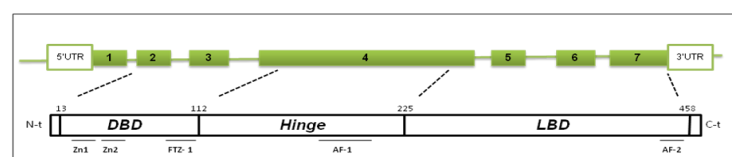
O gene NR5A1 (*Nuclear Receptor Subfamily 5, Group A, member 1*), mapeado no cromossomo 9, tem tamanho de 30 kb e é formado por 7 exons, sendo que o exon 1 é transcrito, mas não é traduzido, uma vez que o primeiro ATG está localizado no exon 2. É um dos genes envolvidos na cascata de diferenciação e determinação sexual e codifica para a proteína SF-1 (*Steroidogenic factor 1*) que é expressa principalmente nos tecidos esteroidogênicos (gônadas, adrenais e placenta). Mutações no gene NR5A1, podem levar aos Distúrbios da Diferenciação do Sexo (DDS), que se caracterizam pelo desenvolvimento genital ou gonadal incompleto, levando a uma discordância entre o sexo genético, gonadal e fenotípico do indivíduo afetado<sup>1</sup>. Atualmente mais de 68 mutações já foram reportadas no gene NR5A1, estando associadas à anorquia bilateral, amenorréia primária, falência ovariana precoce, hipospádia e infertilidade masculina<sup>2</sup>. Devido ao grande espectro fenotípico que mutações nesse gene podem causar, o objetivo desse estudo foi realizar a análise molecular do gene NR5A1 em um grupo de homens inférteis, buscando por mutações que possam explicar o fenótipo apresentado pelos pacientes.



**Figura 1.** Genes envolvidos na cascata de determinação e diferenciação gonadal e no processo de desenvolvimento adrenal. O gene NR5A1 participa de ambas as vias.

### Resultados e Discussão

Para a obtenção dos resultados (atualmente ainda em andamento), os 7 exons e as regiões 5' UTR e 3'UTR, foram amplificados pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciados pelo método Sanger. Após a análise, pode-se compará-la com um banco de dados ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)), para poder identificar possíveis variantes. Até o momento 14 pacientes estão sendo analisados e apenas uma variante conhecida foi encontrada em um paciente. Se trata do polimorfismo p.Gli146Ala (rs1110062), que está relacionado com uma maior susceptibilidade a doenças adrenais, podendo ocasionar o comprometimento da produção de alguns hormônios esteróides<sup>3</sup>. O papel dessa variante em um grupo de pacientes inférteis, ainda é muito incerto. Apenas após a triagem completa de todo o gene em todos os pacientes, poderemos aferir se, na nossa casuística, o gene NR5A1 pode estar relacionado com o fenótipo desses indivíduos.



**Figura 2.** Ilustração mostrando a posição de cada um dos exons do gene NR5A1 em relação aos domínios da proteína SF-1.

### Conclusões

Após a análise parcial dos 14 pacientes, até o momento, não foi identificada nenhuma alteração que possa estar relacionada com o fenótipo dos indivíduos.

### Agradecimentos

CBMEG, SAE, FAPESP

<sup>1</sup>Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J. Pediatr. Urol.* 2006;2(3):148–62.

<sup>1</sup> Pedace L, Laino L, Preziosi N, Valentini MS, et al. Longitudinal hormonal evaluation in a patient with disorder of sexual development, 46,XY karyotype and one NR5A1 mutation. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2014;164(August):2938–2946.

<sup>3</sup>Wuqiang, F.; Yanase, T.; Wei, L.; Oba, K.; et al. Functional characterization of a new human Ad4BP/SF-1 variation, G146A. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 311(4):987–994, 2003.