



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

PATRICK DE LIMA REIS

**ANÁLISE DO CARIÓTIPO, EXPRESSÃO E POLIMORFISMO DO GENE *PTPN22*
NA SÍNDROME DE TURNER E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS
AUTOIMUNES E INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS**

RECIFE
2025

PATRICK DE LIMA REIS

**ANÁLISE DO CARIÓTIPO, EXPRESSÃO E POLIMORFISMO DO GENE *PTPN22*
NA SÍNDROME DE TURNER E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS
AUTOIMUNES E INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Neide Santos

Coorientador(a): Msc. Aldianne Milene dos Santos Barbosa

RECIFE
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Reis, Patrick de Lima.

Análise do cariótipo, expressão e polimorfismo do gene PTPN22 na síndrome de Turner e sua associação com doenças autoimunes e inflamatórias crônicas / Patrick de Lima Reis. - Recife, 2025.

57p. : il., tab.

Orientador(a): Neide Santos

Coorientador(a): Aldianne Milene dos Santos Barbosa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. Regulação imune. 2. Expressão gênica. 3. SNP. 4. rs2488457. 5. Síndrome de Turner. I. Santos, Neide. (Orientação). II. Barbosa, Aldianne Milene dos Santos. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

PATRICK DE LIMA REIS

**ANÁLISE DO CARIÓTIPO, EXPRESSÃO E POLIMORFISMO DO GENE *PTPN22*
NA SÍNDROME DE TURNER E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS
AUTOIMUNES E INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina da Universidade Federal
de Pernambuco, Centro de Biociências, como
pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Neide Santos (Orientadora)
Departamento de Genética / Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dra. Vilma Loreto da Silva (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Juliana Vieira de Barros Arcoverde (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho aos meus pais,
Nega Nice e Bitcho, que sempre fizeram
de tudo por mim. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Esses agradecimentos são para todos que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Ninguém cresce sozinho, por isso, meu mais sincero obrigado.

Primeiro gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Prof^a Neide Santos. Segundo o Google, a palavra orientadora refere-se a alguém que guia, direciona ou aconselha em diversas áreas. Essa definição descreve a professora Neide. Na verdade, ela vai além da simples orientação, é realmente amar o que faz. Isso é nítido no seu olhar e na convivência diária. Obrigado por ser a pessoa que me apresentou a ciência na forma prática. Obrigado pelas conversas, fofocas, conselhos e cafés no laboratório. E, principalmente, obrigado por ser esse ser humano iluminado, que alegra aqueles que têm o privilégio de cruzar o seu caminho. Tenho a plena certeza que sua presença fez toda a diferença na minha formação e vou levar isso para a vida.

À Msc. Aldianne Barbosa, minha coorientadora, orientadora, colega de laboratório e, espero, amiga para a vida, gostaria de não apenas agradecer, mas também pedir desculpas, por todas as vezes que te aperreei. Você é uma mulher e cientista incrível. Admiro muito sua garra, força, determinação e a forma como se entrega para ajudar a todos ao seu redor, muitas vezes se desdobrando e até esquecendo de si mesma para fazer isso acontecer. Tenho certeza de que será uma profissional brilhante, porque, na verdade, você já é. Comece a se enxergar do tamanho que você realmente é, de um jeito grandioso. Obrigado por me ajudar com os resumos, artigos, esse trabalho, análises... e com todo o resto. E assim como falei para a professora Neide, sua presença na minha vida acadêmica fez total diferença, obrigado Aldi.

Também, gostaria de agradecer a banca: Dra. Juliana Arcoverde e Prof^a Dra. Vilma Loreto. Duas mulheres cientistas que convivi esses anos no laboratório e admiro muito. Como falei anteriormente, a construção do conhecimento nunca é uma realização única, por isso agradeço pelos seus saberes compartilhados.

Aos meus colegas e amigos do LGCAH, muito obrigado por toda rotina compartilhada. Com toda certeza o dia a dia se tornou algo proveitoso por causa de vocês. Cecília, Julieta e Emilly nos tornamos quase um quarteto fantástico, pois como a professora já frisou diversas vezes, fomos a melhor equipe de iniciação científica

que ela já teve. Obrigado pelas conversas, conselhos, risadas e conhecimentos. Quero levar vocês para a vida.

Ao meu grupo de amigos da faculdade (suados & sofridos) ao qual nos desgradamos apenas no estágio, amo muito vocês. Ana, Kamile, Juliane e Francisco, obrigado por toda a rotina incansável do curso de biomedicina. Não foi fácil, achávamos que Hemato, Bioquímica Clínica e Bacterio iriam arrasar com nossa cara, mas olha aí, vamos ser biomédicos. Obrigado pelas conversas, cachaças e pela amizade de vocês. Contem comigo sempre e espero manter a amizade com vocês.

Desses meus amigos, sem sombra de dúvidas o mais especial é Francisco. Meu amor, sem você não sei como teria levado esse curso de forma leve e proveitosa. Acredito que você é a pessoa que mais me incentiva a continuar. Como ele disse nos seus agradecimentos do TCC, ele é o realista e eu o sonhador que permite com que ele voe. Aqui eu digo que você é quem me mantém com os pés no chão, sem esquecer que depois do sonho e antes do voo, vem a realidade. Obrigado por me amar e por permitir que eu te ame.

Aos meus pais, Eunice e Patrício, mas carinhosamente chamados de Nega Nice e Bitcho. Eu não tenho como descrever em palavras a gratidão que sinto por vocês. Sei de todo o sacrifício que fizeram para proporcionar uma educação de qualidade e uma vida digna para mim. E tudo valeu a pena, porque consegui, na verdade, conseguimos, pois eu sou fruto da imagem e criação de vocês. Duvidaram muito que vocês poderiam criar um filho, sendo tão jovens e desprendidos da vida, mas olha o que a vida mostrou. Espero muito um dia conseguir retribuir tudo que fizeram e ainda fazem por mim. Amo muito vocês.

Para minha irmã, que carinhosamente todos chamam de Ci. Obrigado por compartilhar sua vida comigo. Não sei e não quero saber como seria a vida sem você. Minha outra metade, um amor incondicional que nem cabe em mim e nem sei como descrever. Obrigado por me aturar na convivência sempre, porque sei que sou chato. Obrigado pelas cervejas com espetinho e pela comida que só você sabe fazer. Mesmo que tudo na minha vida ter errado, sei que você vai estar comigo para me apoiar. E saiba que sempre estarei aqui por você. Amo você mona.

Aos amigos que a UPE me deu, Júlia, Bea, Vivian e Nina, obrigado pela amizade. Pareço ser uma pessoa bastante social, mas na verdade não sou muito de manter amizades, mas com vocês é diferente. Quero sempre levar vocês comigo. Em especial Júlia, uma amiga que mesmo não se falando todos os dias, sei que posso

contar com ela e ela comigo, não apenas para aquela cerveja em Olinda, mas para tudo. Amo vocês.

Para todos os meus familiares, vô, padrinhos, madrinhas, tias, tios, primos, sogra, cunhados e agregados (chamados na nossa família de etc.) muito obrigado pela convivência. Amo muito vocês e sem o apoio que proporcionam tudo seria muito diferente. Em especial, gostaria de mencionar duas figuras que não estão mais nessa vida que vivemos. Tia Soininha, que nos deixou de forma tão repentina. Gostaria de agradecer a você e padrinho Grilo que abriram as portas da sua casa para me receber quando decidi estudar na UPE, algo que poucos fariam. Lembro de você em cada detalhe e cada momento grandioso. No preparo de uma feijoada, passando pelo Galo da Madrugada, subindo a serra de Taquaritinga para a procissão de Santo Amaro até chegar naquela cerveja gelada no final de um dia cansativo. Sempre levarei comigo sua força e forma de lutar pelo que acreditava. Para Vó Maria obrigado por realmente ser avó. Obrigado por todo carinho, carões e almoços de domingo que só a senhora sabia fazer. A senhora sempre me chamava de Doutor. Hoje irei finalizar o primeiro passo para tentar atingir esse feito, mas tenho certeza de que a senhora vai me iluminar para que eu consiga me orgulhar dessa maneira. A saudade é algo que aperta o peito, mas sempre depois vem um sorriso, ao lembrar de todos os momentos que passei ao lado de vocês. Eternas Sônia Reis e Maria José.

Para finalizar, agradeço a Universidade Federal de Pernambuco e ao curso de Biomedicina, pelos ensinamentos e conhecimentos técnicos e científicos, adquiridos na minha formação. Aos órgãos de fomento, CNPq e FACEPE, pelo financiamento da pesquisa. Ao Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana, ao qual aprofundei significativamente meus conhecimentos. Ao iLIKA pelos espaços e equipamentos compartilhados para realização da pesquisa. E ao Hospital das Clínicas (EBSERH/UFPE) pela parceria na pesquisa.

REIS, Patrick de Lima. Análise do cariótipo, expressão e polimorfismo do gene *PTPN22* na síndrome de Turner e sua associação com doenças autoimunes e inflamatórias crônicas. 2025. 57 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal De Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) é uma cromossomopatia caracterizada pela ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual, com prevalência estimada de 1:2.500 nascimentos do sexo feminino. O cariótipo mais frequente é o 45,X, embora sejam observadas alterações estruturais do cromossomo X, mosaicismo cromossômico e outros cariótipos variantes. Os achados fenotípicos incluem baixa estatura, pescoço curto e alado e infantilismo sexual. Além disso, pacientes com ST apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver doenças autoimunes (DAIs) e inflamatórias crônicas (DICs), em comparação com a população feminina em geral, possivelmente relacionado a desregulações imunes devido a alterações em genes imunorreguladores. Nesse contexto, o gene *PTPN22* tem sido associado à diversas doenças autoimunes/inflamatórias, por atuar como um regulador negativo da sinalização de receptores de células T, inibindo a ativação espontânea de linfócitos T autorreativos. O presente estudo teve como objetivo definir os cariótipos das pacientes ST, avaliar o perfil de expressão e investigar o polimorfismo rs2488457 do gene *PTPN22*. O diagnóstico citogenético foi realizado a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico, com análise de cerca de 20 metáfases por paciente com bandeamento G. Para o ensaio de expressão gênica, o mRNA foi isolado do sangue total de 20 pacientes com ST e de 20 indivíduos controles saudáveis. Em seguida, foi realizada uma análise adicional comparando pacientes com ST com e sem DAIs/DICs. Para os ensaios de genotipagem, amostras de DNA de 53 pacientes ST com e sem DAIs/DICs foram utilizados. Ambos os ensaios foram realizados por PCR quantitativa em tempo real. Um total de 131 pacientes foram diagnosticadas com cariótipo compatível com ST, com idade média de 12,45 anos. O cariótipo mais prevalente foi o 45,X (52,68%), seguido do 45,X/46,X,i(Xq) (14,50%) e 46,X,i(Xq) (7,63%). Aproximadamente 30,16% das pacientes apresentavam achados clínicos compatíveis com DAIs e DICs, com predominância de disfunções tireoidianas. A análise da expressão revelou uma regulação negativa do gene *PTPN22* nas pacientes com ST em comparação ao grupo controle saudável (FC= -1,64; p=0,00056). Na comparação entre pacientes com ST com e sem DAIs/DICs foi observado uma tendência não significativa de maior expressão em pacientes com DAIs/DICs (FC=1,67; p=0,589). Quanto ao polimorfismo rs2488457, a frequência do alelo variante C e do genótipo CC foi elevada, porém sem significância estatística (*p-value* = 1). Os resultados indicam que a regulação da expressão do gene *PTPN22* pode estar alterada na ST, porém o risco aumentado para DAIs/DICs pode não estar diretamente relacionado à sua expressão ou ao polimorfismo estudado. Sendo assim, estudos adicionais são necessários para elucidar uma possível participação do gene *PTPN22* no contexto imunológico da ST.

Palavras-chave: Regulação imune. Expressão gênica. SNP. rs2488457. Síndrome de Turner.

REIS, Patrick de Lima. Analysis of the karyotype, expression, and polymorphism of the *PTPN22* gene in Turner syndrome and its association with autoimmune and chronic inflammatory diseases. 2025. 57 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal De Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is a chromosomal abnormality characterized by the total or partial absence of the second sexual chromosome, with an estimated prevalence of 1:2500 live female births. The most frequent karyotype is 45,X, although structural alterations on the X chromosome, chromosomal mosaicism and other variant karyotypes are observed. Phenotypic findings include short stature, a short webbed neck and sexual infantilism. Additionally, patients with TS have a twofold increased risk of developing autoimmune (AIDs) and chronic inflammatory diseases (CIDs), compared to the general female population, possibly related to immune dysregulations due to alterations in immunoregulators genes. In this context, the *PTPN22* gene has been associated with several autoimmune/inflammatory diseases, acting as a negative regulator of T cells receptor signaling, inhibiting the spontaneous activation of autoreactive T lymphocytes. The present study aimed to define the karyotypes of TS patients, evaluate the expression profile and investigate the polymorphism rs2488457 of the *PTPN22* gene. Cytogenetic diagnosis was performed using peripheral blood lymphocyte culture, with analysis of approximately 20 metaphases per patient with G-banding. For the gene expression assay, the mRNA was isolated from the whole blood of 20 patients with TS and 20 healthy control individuals. Subsequently, an additional analysis was performed comparing TS patients with and without AID/CIDs. For the genotyping assays, DNA samples of 53 TS patients with and without AID/CIDs were used. Both assays were performed by quantitative real time PCR. A total of 131 patients were diagnosed with a karyotype compatible with TS, with a mean age of 12.45 years. The most prevalent karyotype was 45,X (52.68%), followed by 45,X/46,X,i(Xq) (14.50%) and 46,X,i(Xq) (7.63%). Approximately 30.16% of patients presented clinical finding compatible with AID/CIDs, with a predominance of thyroid dysfunctions. Expression analysis revealed a downregulation of the *PTPN22* gene in TS patients compared to the healthy control group (FC= -1.64; p=0.00056). When comparing TS patients with and without AID/CIDs, a non-significant tendency of higher expression in patients with AID/CIDs was observed (FC= 1.67; p=0.589). Regarding rs2488457 polymorphism, the frequency of the C variant allele and the CC genotype was high, but without statistical significance (*p-value* = 1). The results indicate that the regulation of *PTPN22* gene expression may be altered in TS, but the increased risk of AIDs/CIDs may not be directly related to its expression or the polymorphism studied. Therefore, further studies are needed to elucidate the possible role of *PTPN22* in the immunological context of TS.

Key-words: Immune regulation. Gene expression. SNP. rs2488457. Turner syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Cariótipo 46,XY com bandeamento G	19
Figura 2 -	Formas de ocorrência da meiose. (a) Representação esquemática da divisão meiótica normal, demonstrando que a meiose I e II resultam, após a fertilização, em zigotos com cariótipos 46,XX ou 46,XY. (b) Esquema da não-disjunção cromossômica durante a meiose I paterna, gerando um zigoto com cariótipo 45,X. (c) Esquema da não-disjunção cromossômica durante a meiose II paterna, gerando um zigoto com cariótipo 45,X	20
Figura 3 -	Representação de uma pessoa com mosaicismismo cromossômico na ST	21
Figura 4 -	Cariótipo 45,X de paciente ST	23
Figura 5 -	Alterações estruturais no cromossomo X. (a) Cromossomo X normal. (b) Isocromossomo Xq, (c) Cromossomo X em anel – r(X). (d) Deleção do braço curto do cromossomo X – del (Xp)	24
Figura 6 -	Características fenotípicas de uma criança de 10 anos com ST. (a) Baixa estatura, <i>cubitus valgus</i> , pescoço curto e alado e tórax largo e em escudo. (b) Implantação baixa dos cabelos. (c) Quartos metacarpos curtos	25
Figura 7 -	Modelo representativo das alterações imunológicas na ST	28
Figura 8 -	Localização cromossômica do gene <i>PTPN22</i>	30
Figura 9 -	Estrutura da proteína Lyp. P1-P4: regiões ricas em prolina	31
Figura 10 -	Esquematisação da função da Lyp no receptor TCR, após ligação com o peptídeo-MHC. (a) Processo normal de expressão do gene <i>PTPN22</i> , que codifica a proteína Lyp. Demonstração da regulação negativa do Lyp, por meio da desfosforilação dos resíduos de tirosina do TCR, Zap 70 e Lck. (b) Processo com redução do gene <i>PTPN22</i> , acarretando na diminuição da expressão da proteína Lyp e consequente diminuição da desfosforilação dos resíduos de tirosina do TCR, Zap 70 e Lck	32
Figura 11 -	Idade das pacientes com ST ao diagnóstico, comparando pacientes com cariótipo 45,X e pacientes com outros cariótipos ..	40

Figura 12 -	Frequência de pacientes com ST com doenças autoimunes/inflamatórias crônicas, relacionando com os cariótipos	42
Figura 13 -	Avaliação da expressão do gene <i>PTPN22</i> em pacientes com ST em comparação ao grupo controle saudável. A análise dos dados demonstrou uma redução significativa na expressão na expressão gênica nas pacientes com ST (FC= -1,64; p= 0,00056)	43
Figura 14 -	Avaliação da expressão do gene <i>PTPN22</i> em pacientes com ST, comparando aquelas com e sem doenças autoimunes/inflamatórias crônicas. A análise dos dados demonstrou um aumento na expressão gênica nas pacientes com essas condições, porém sem significância estatística (FC= 1,67; p= 0,589)	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos cariótipos associados à ST	39
Tabela 2 -	Distribuição das características clínicas das pacientes com ST...	41
Tabela 3 -	Análise do polimorfismo rs2488457 do gene <i>PTPN22</i> de pacientes com ST com DAIs/DICs (grupo caso) e pacientes ST (controles)	44

LISTA DE ABREVIACÕES

A	Adenina
APCs	Células apresentadoras de antígenos
C	Citosina
CT	Grupo controle saudável
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4
DAIs	Doenças autoimunes
del(Xp)	Deleção do braço curto do cromossomo X
DICs	Doenças inflamatórias crônicas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FISH	Hibridização <i>in situ</i> fluorescente
FOXP3	Forkhead box P3
G	Guanina
GBY	<i>Locus</i> do gonadoblastoma no cromossomo Y
HC	Hospital das Clínicas
i(Xp)	Isocromossomo do braço curto
i(Xq)	Isocromossomo do braço longo
ISCN	Sistema Internacional para Nomenclatura de Citogenética Humana
KCl	Cloreto de potássio
Lck	Proteína tirosina quinase específica de linfócitos
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LGCAH	Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humano
Lyp	Fosfatase linfoide específica
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NK	Células <i>natural killer</i>
OD	Razão de Odds
OR	Odds Ratio
PAR1 e PAR2	Região pseudoautossômicas
PCR	Reação de cadeia da polimerase
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PEP	Fosfatase enriquecida com prolina

p-MHC	Antígenos peptídicos apresentados pelo complexo de histocompatibilidade principal
<i>PTPN22</i>	Proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22
PTPs	Proteínas tirosina fosfatases
qPCR	Reação de cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
r(X)	Cromossomo X em anel
SD	Síndrome de Down
<i>SHOX</i>	Short stature homeobox-containing
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
ST	Síndrome de Turner
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	Receptor heterodimérico de células T
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
<i>VDR</i>	Receptor de vitamina D
Zap70	Proteína quinase-70 associada à cadeia zeta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	ANEUPLOIDIA DO CROMOSSOMO X	18
2.2	SÍNDROME DE TURNER	22
2.2.1	<i>Etiologia e cariótipos</i>	22
2.2.2	<i>Achados clínicos e fenotípicos</i>	25
2.3	DESREGULAÇÃO IMUNE E AUTOIMUNIDADE EM ST	26
2.4	GENE <i>PTPN22</i>	30
3	OBJETIVOS	34
3.1	Objetivos gerais	34
3.2	Objetivos específicos	34
4	METODOLOGIA	35
4.1	DESENHO DO ESTUDO	35
4.2	CULTURA DE LINFÓCITOS E ANÁLISE CITOGENÉTICA	35
4.2.2	<i>Cultura de linfócitos e preparação cromossômica</i>	35
4.2.3	<i>Bandeamento G</i>	36
4.3	BIOLOGIA MOLECULAR	36
4.3.1	<i>Extração de mRNA e conversão de cDNA</i>	36
4.3.2	<i>Extração de DNA</i>	37
4.3.3	<i>Ensaio de expressão gênica</i>	37
4.3.4	<i>Ensaio de genotipagem</i>	38
4.4	ANÁLISE DE DADOS	38
4.4.1	<i>Análise da expressão gênica</i>	38
4.4.2	<i>Análise dos ensaios de genotipagem</i>	38
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	56

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma alteração cromossômica humana, sendo uma das mais comuns envolvendo os cromossomos sexuais. Sua prevalência é de 1:2.500 nascimentos vivos do sexo feminino (Gravholt *et al.*, 2024). A primeira descrição clínica detalhada da síndrome foi realizada por Henry Turner, em 1938, que identificou características fenotípicas típicas das pacientes, embora sem abordar sua base genética. Somente em 1959 a definição citogenética foi estabelecida, caracterizando a ST como a ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual (X ou Y) (Santos *et al.*, 2018; Gravholt *et al.*, 2023).

O cariótipo clássico da síndrome é o 45,X, sendo encontrado em cerca de 50-60% dos casos de ST. Além desse, outros cariótipos também são encontrados como mosaicismos com linhagens 45,X/46,XX em 15-25% e 45,X/46,XY em 6-9%, alterações estruturais do tipo isocromossomo do braço longo do X [i(Xq)], em 10% e cromossomo em anel r(X) em 10-12% (Kwon *et al.* 2017; Gravholt *et al.*, 2024). A cariotipagem para investigação destes ou de outros cariótipos mais complexos é fundamental não apenas no diagnóstico de síndromes genéticas, como a ST, mas também para correlacionar com as características fenotípicas das pacientes e as diferentes penetrâncias dependendo do cariótipo encontrado (Vida *et al.*, 2025).

Essas manifestações decorrem, na maioria dos casos, da haploinsuficiência de genes presentes no cromossomo X. Entre os sinais fenotípicos mais comuns, destacam-se a baixa estatura, distúrbios endócrinos, atraso no desenvolvimento puberal, baixa implantação dos cabelos, quarto metacarpo curto, orelhas proeminentes, tórax largo em escudo e anormalidades cardiovasculares e renais (Bispo *et al.*, 2013; Donate *et al.*, 2023).

Pacientes com ST possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças autoimunes (DAIs) e inflamatórias crônicas (DICs). A manifestação autoimune mais comum na ST é a tireoidite de Hashimoto, mas também podem ser observadas a doença de Addison, doença celíaca, colite ulcerativa e vitiligo. Estudos, embora ainda limitados, sugerem que alterações imunológicas, epigenéticas e genéticas possam estar envolvidas nesse maior risco, associando alguns genes a essas condições clínicas (Gawlik *et al.*, 2018; Casto *et al.*, 2021; Gravholt *et al.*, 2024).

Entre os genes candidatos ao desenvolvimento de DAIs/DICs, está o gene *PTPN22*, localizado no cromossomo 1p13. Esse gene codifica a proteína Lyp (fosfatase linfóide específica), a qual atua como um importante regulador negativo da sinalização de receptores heterodiméricos de células T (TCR), prevenindo assim a ativação espontânea de células T (Bai *et al.*, 2023).

Alguns estudos destacam o importante papel do gene *PTPN22* na manutenção do equilíbrio e da homeostase do sistema imunológico. Alterações na expressão ou a presença de polimorfismos nesse gene podem causar impactos em seus produtos e funções, causando um desbalanceamento imune (Abbasifard *et al.*, 2020). Dessa forma, este trabalho teve como objetivo definir o cariótipo das pacientes com ST, avaliar o perfil de expressão gênica e o polimorfismo rs2488457 do gene *PTPN22*, visando compreender a relação entre as alterações genéticas na regulação imune e o possível aumento da frequência de doenças autoimunes e inflamatórias crônicas na síndrome de Turner.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANEUPLOIDIA DO CROMOSSOMO X

A divisão celular é o processo fundamental para a geração de novas células, sendo coordenado por moléculas que permitem a transmissão fiel do genoma da célula-mãe para as células-filhas, evitando erros durante a replicação e segregação cromossômica (Kwon *et al.*, 2021; Ha *et al.*, 2024). O genoma humano apresenta um número diploide de cromossomos ($2n=46$), composto por 22 pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais, XX no sexo feminino e XY no sexo masculino (Jackson *et al.*, 2018). Essa informação genética é encontrada nas células somáticas, as quais se dividem por mitose, processo que garante a perpetuação de uma linhagem celular específica (Kwon *et al.*, 2021; Mikhailchenko *et al.*, 2024). Por outro lado, as células gaméticas passam por uma divisão meiótica, na qual o número de cromossomos é reduzido à metade, gerando células com um conjunto haploide ($n=23$ cromossomos) (Saito, Colaiácovo, 2017).

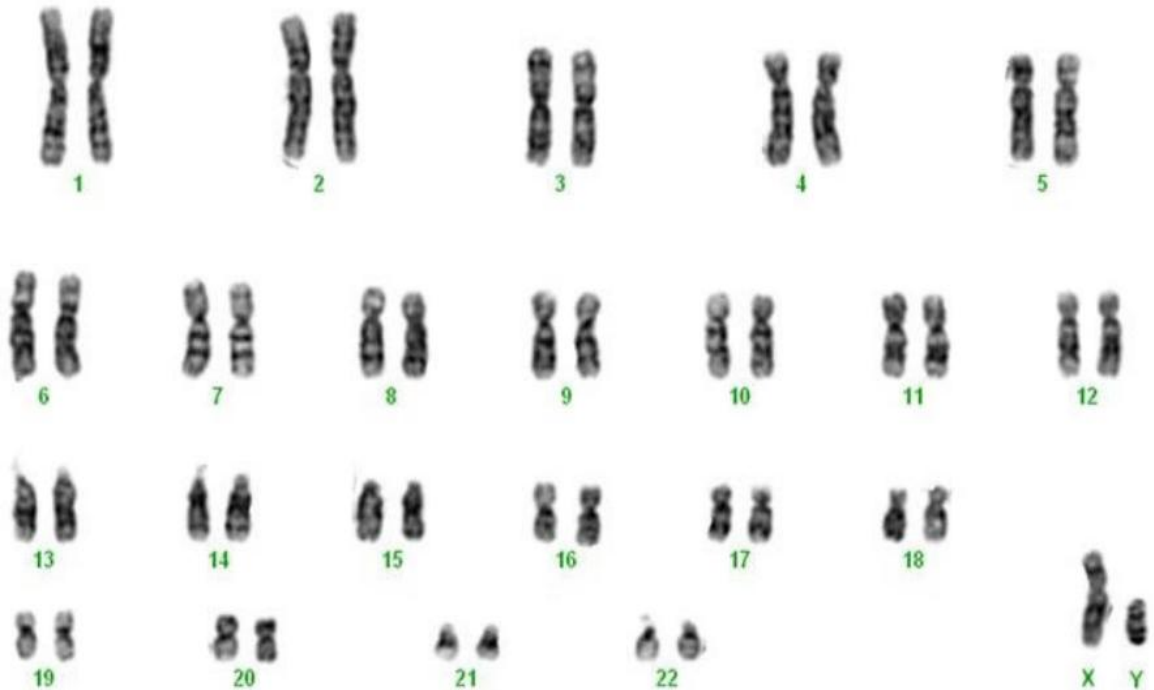
Embora a meiose gere células geneticamente diferentes da célula-mãe, esse processo é necessário para que, no momento da fecundação, o número diploide seja restabelecido no zigoto, resultando em um cariótipo 46,XX ou 46,XY (Figura 1) (Gómez-Escoda, Wu, 2017; Saito, Colaiácovo, 2017). Para que isso ocorra, são necessárias duas divisões meióticas: a meiose I, que promove a segregação dos cromossomos homólogos, e a meiose II, responsável pela segregação das cromátides irmãs (Figura 2) (Saito, Colaiácovo, 2017).

Na meiose, dois eventos são fundamentais para a geração de variabilidade genética: o *crossing-over*, que ocorre na prófase I e consiste na troca de segmentos entre cromossomos homólogos, e a segregação dos cromossomos homólogos durante a anáfase I. Esses mecanismos resultam na formação de gametas geneticamente distintos, contribuindo para a diversidade entre os indivíduos (Arbel-Eden; Simchen, 2019).

Apesar da estrita regulação do processo meiótico, erros na segregação cromossômica podem ocasionalmente ocorrer (Gómez-Escoda, Wu, 2017). A não-disjunção durante a meiose I ou II é a principal causa das aneuploidias dos cromossomos sexuais, caracterizado por ganho ou perda do cromossomo X ou Y (Jackson *et al.*, 2018; Skuse, Printzlau, Wolstencroft, 2018). A figura 2 mostra os resultados da fertilização em casos de não-disjunção nos gametas. Quando um

espermatozoide possui 22 cromossomos, com ausência do X ou do Y, e fecunda um óvulo 23,X, o zigoto gerado apresentará o cariótipo 45,X, sendo esse X herdado da mãe, na maioria dos casos (Hook, Warburton, 2014).

Figura 1 - Cariótipo 46, XY com bandeamento G.

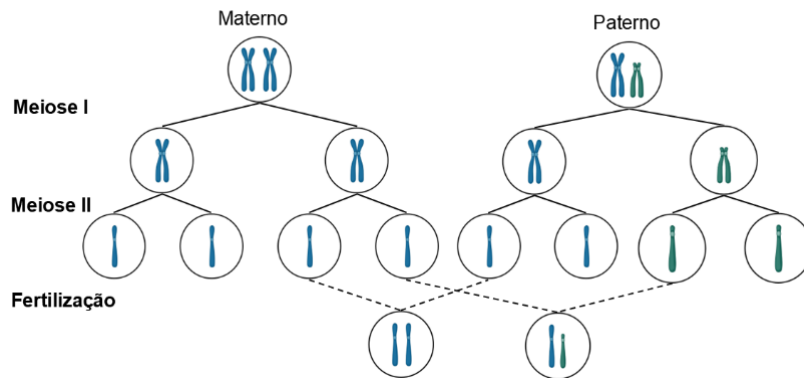


Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana (LCGAH/UFPE).

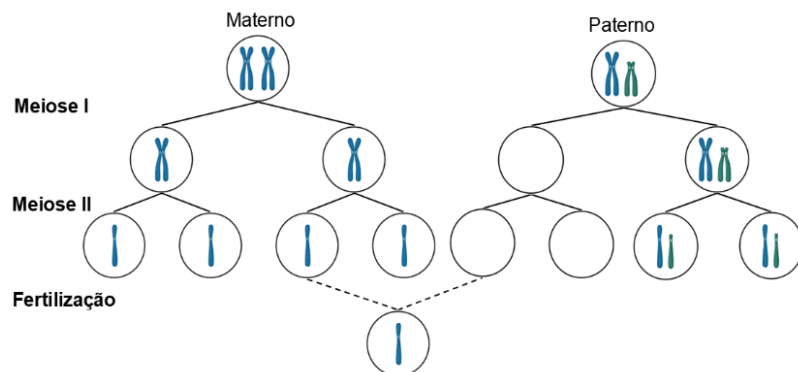
A não-disjunção cromossômica pode ocorrer nos estágios iniciais de desenvolvimento do zigoto, uma condição denominada pós-zigótica, resultando na formação de um embrião com mosaicismos cromossômicos. Essa condição é caracterizada pela presença de duas ou mais linhagens celulares com constituições genéticas distintas, sendo uma com cariótipo normal e outra(s) com aneuploidias. O mosaicismos cromossômico é definido pela coexistência de diferentes cariótipos em um mesmo indivíduo (Figura 3), podendo influenciar o desenvolvimento e o fenótipo de maneira variável de acordo com a proporção e distribuição das linhagens celulares alteradas (Prakash, 2019).

Figura 2 - Formas de ocorrência da meiose. (a) Representação esquemática da divisão meiótica normal, demonstrando que a meiose I e II resultam, após a fertilização, em zigotos com cariótipos 46,XX ou 46,XY. (b) Esquema da não-disjunção cromossômica durante a meiose I paterna, gerando um zigoto com cariótipo 45,X. (c) Esquema da não-disjunção cromossômica durante a meiose II paterna, gerando um zigoto com cariótipo 45,X.

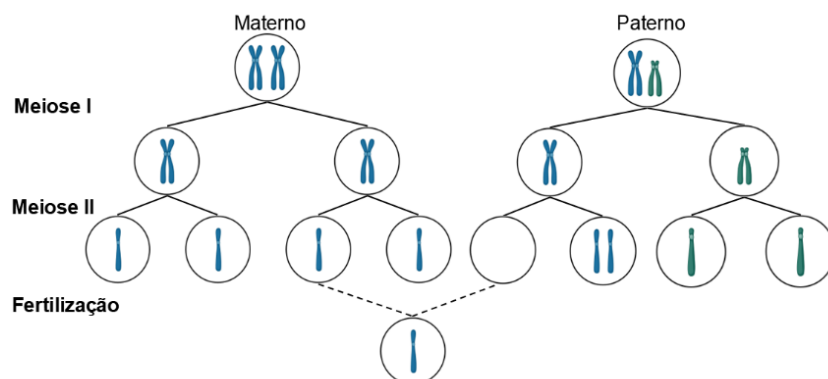
a) Desenvolvimento normal



b) Não-disjunção (meiose I paterna)



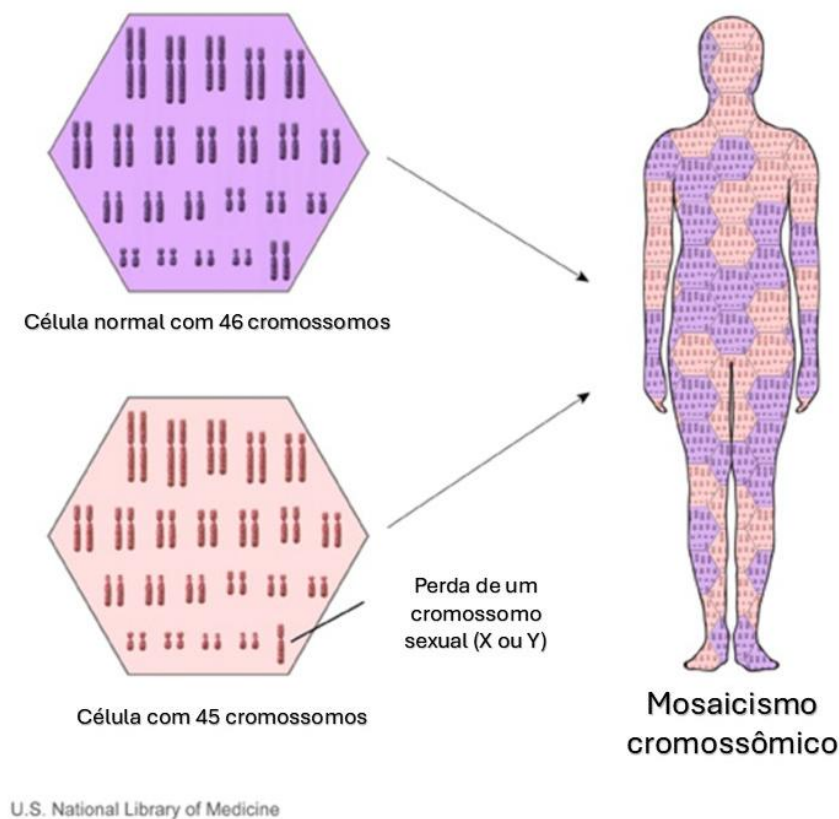
c) Não-disjunção (meiose II paterna)



Fonte: O autor (2025).

A não-disjunção cromossômica origina gametas com aneuploidias, que podem levar a perdas gestacionais. Quando essas alterações são compatíveis com a vida podem levar ao desenvolvimento de síndromes cromossômicas (Jackson *et al.*, 2018; Kaser, 2018). As aneuploidias dos cromossomos sexuais apresentam manifestações clínicas mais brandas quando comparadas às aneuploidias dos autossomos, o que contribui para a subnotificação diagnóstica, apesar da alta morbidade, associadas a essas síndromes (Jackson *et al.*, 2018; Skuse, Printzlau, Wolstencroft, 2018). Essas aneuploidias tendem a ser compatíveis com a vida devido à inativação do cromossomo X no sexo feminino e a baixa densidade gênica do cromossomo Y (Davenport, 2010; Rougeulle, 2017; Sahakyan, Plath, Rougeulle, 2017; Jackson *et al.*, 2018).

Figura 3 – Representação de uma pessoa com mosaicismos cromossômico na ST.



Fonte: adaptado de MedLinePlus, National Library of Medicine.

Dentre as aneuploidias dos cromossomos sexuais, destaca-se a síndrome de Turner (ST), uma condição que acomete indivíduos do sexo feminino. Cerca de 80% dos casos estão relacionados à não-disjunção do cromossomo sexual de origem

paterna (Hook, Warburton, 2014; Skuse *et al.*; Prakash, 2018). Diferentemente de outras aneuploidias, a idade parental avançada não é considerada um fator de risco relevante para a ocorrência de ST (Elsheikh *et al.*, 2002).

2.2 SÍNDROME DE TURNER

2.2.1 Etiologia e cariótipos

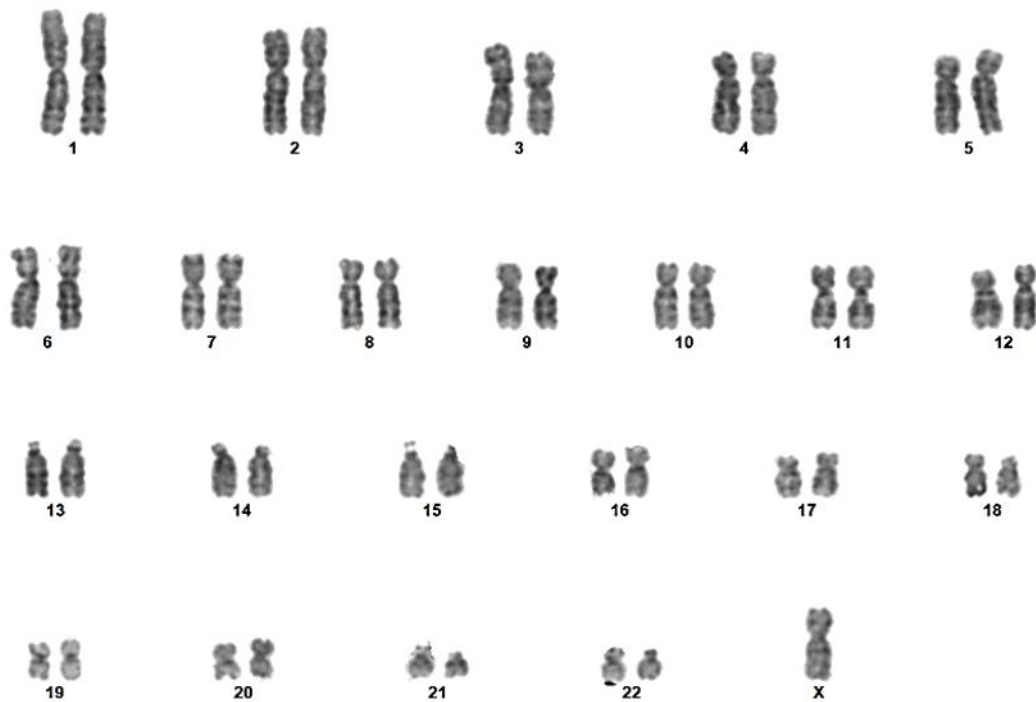
A ST é uma cromossomopatia humana que possui uma prevalência de 1:2.500 nascimentos vivos do sexo feminino (Gravholt *et al.*, 2024). Apesar dessa frequência ser considerada rara na população, estudos relatam que a prevalência real das aneuploidias relacionadas aos cromossomos sexuais pode ser maior que a observada clinicamente. Isso se deve às condições associadas às síndromes, à alta morbidade e às dificuldades no diagnóstico, que contribuem para a subnotificação dos casos (Skuse *et al.*, 2018; Gravholt *et al.*, 2024).

A primeira descrição clínica de uma condição compatível com a ST foi realizada em 1768 por Giovanni Morgagni, que relatou o caso de uma mulher com malformações renais, baixa estatura e disgenesia gonadal. No entanto, apenas na década de 1930, o pediatra alemão Otto Ullrich caracterizou de forma mais abrangente os achados clínicos, como linfedema, pescoço alado e anormalidades esqueléticas (Elsheikh *et al.*, 2002). Em 1938, o endocrinologista Henry Turner, detalhou essas características em sete pacientes, observando baixa estatura, pescoço curto e alado e *cubitus valgus*. Embora ele não tenha descrito a base genética da síndrome, suas contribuições clínicas foram fundamentais para a consolidação do quadro fenotípico, motivo pelo qual a condição passou a ser nomeada em sua homenagem. A associação dessas características com a ausência total ou parcial de um dos cromossomos sexuais ocorreu apenas em 1959, quando Charles Ford *et al.* identificaram 45 cromossomos em 99 células analisadas de uma paciente (Hemani *et al.*, 2021; Gravholt *et al.*, 2023). Desde então, a ST tem sido associada a uma variedade de cariótipos que envolvem a ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual (X ou Y) (Santos *et al.*, 2018; Skuse *et al.*, 2018; Gravholt *et al.*, 2023; 2024).

A monossomia do cromossomo X (45,X) (Figura 4) é o cariótipo clássico da ST, presente em aproximadamente 50 a 60% dos casos (Santos *et al.*, 2018; Gravholt *et al.*, 2024). Embora seja a única monossomia compatível com a vida humana, mais de

90% das gestações com cariótipo 45,X resultam em abortos espontâneos. Para explicar a sobrevivência de indivíduos 45,X, a literatura sugere a possibilidade de mosaicismismo oculto, envolvendo linhagens celulares 46,XX ou outras variantes viáveis, que poderiam surgir durante a embriogênese ou estarem restritas a tecidos específicos ou crípticos (Hook, Warburton, 2014).

Figura 4 - Cariótipo 45,X de paciente ST.



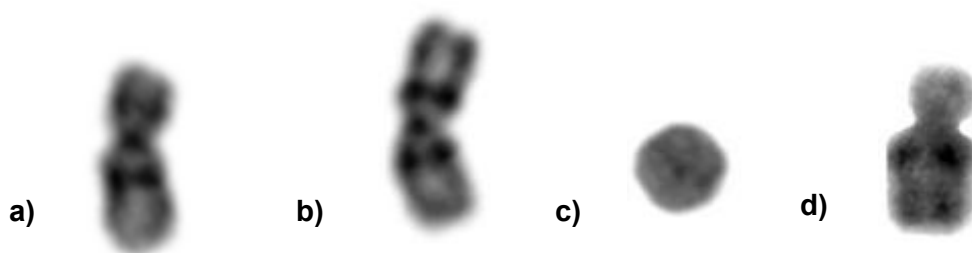
Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana (LGCAH/UFPE).

Além do cariótipo clássico 45,X, casos de mosaicismismo cromossômico também são encontrados, representando entre 20 a 40% dos casos de ST (Ibarra-Ramírez, Martínez-de-Villarreal, 2016). As linhagens celulares mais frequentes incluem 45,X/46,XX, presente em aproximadamente 15 a 25% dos casos, e 45,X/46,XY, observada em 6 a 9% (Bispo *et al.*, 2013). De modo geral, pacientes com mosaicismismo cromossômico apresentam um fenótipo menos expressivo em comparação com pacientes com cariótipo 45,X. No entanto, por se tratar de uma síndrome clinicamente heterogênea, o quadro clínico pode variar consideravelmente, dependendo da proporção das linhagens celulares e dos cariótipos envolvidos (Prakash, 2019; Vida *et al.*, 2025).

Além do mosaicismismo cromossômico, cariótipos com a presença parcial do cromossomo X, também são compatíveis com o diagnóstico de ST, sendo

encontrados em cerca de 20% dos casos. Dentre essas alterações, se destacam o isocromossomo do braço longo [$i(Xq)$], observado em 10% (Figura 5b), o cromossomo X em anel [$r(X)$], presente em 10 a 12% dos casos (Figura 5c), e em menor frequência a deleção do braço curto do cromossomo X [$del(Xp)$] (Figura 5d), que corresponde a cerca de 3 a 5% dos casos (Ibarra-Ramírez, Martínez-de-Villarreal, 2016; Bispo *et al.*, 2013; Kwon *et al.* 2017; Gravholt *et al.*, 2024).

Figura 5 – Alterações estruturais no cromossomo X. (a) Cromossomo X normal. (b) Isocromossomo Xq, (c) Cromossomo X em anel – $r(X)$. (d) Deleção do braço curto do cromossomo X – $del(Xp)$.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana (LGCAH/UFPE).

De acordo com as diretrizes atualizadas por Gravholt *et al.* (2024), deleções parciais de segmentos do cromossomo X, como $Xp22.33$ ou $Xq24$, podem resultar em características clínicas semelhantes às observadas na ST. Contudo, por não estarem associadas a um risco aumentado das comorbidades típicas da síndrome, tais alterações não são formalmente classificadas como ST.

Outro aspecto importante da ST é a presença de material derivado do cromossomo Y, que pode ser identificado tanto por análise citogenética, quanto por meio de técnicas de biologia molecular, especialmente quando se trata de fragmentos crípticos (Leng *et al.*, 2020). Estudos indicam que até 25% das pacientes com ST, principalmente aquelas com mosaicismo cromossômico, apresentam fragmentos do cromossomo Y, frequentemente sob a forma de cromossomos marcadores (Bucerzan *et al.*, 2017). Nesses casos, a presença de um fenótipo virilizado pode ser um indicativo clínico importante da presença desse material. Além disso, a região GBY (*locus* do gonadoblastoma no cromossomo Y), localizada no braço curto do cromossomo Y, está associada a um aumento de cerca de 30% no risco de desenvolvimento do gonadoblastoma, um tumor gonadal não invasivo com potencial de malignidade. Diante desse risco, a realização da gonadectomia profilática é

recomendada, em pacientes ST com material do cromossomo Y. A realização da cariotipagem e, quando necessário, de análises complementares por biologia molecular, é fundamental tanto para confirmar o diagnóstico da ST quanto para relacionar o cariótipo ao fenótipo clínico apresentado pela paciente (McCuaig et al., 2017; Bucerzan et al., 2017; Vogt et al., 2019).

2.2.2 Achados clínicos e fenotípicos

O fenótipo da ST é amplamente heterogêneo, e estudos indicam que menos de 10% das pacientes apresentam todos os sinais clássicos, como baixa estatura, pescoço curto e alado, *cubitus valgus*, disgenesia gonadal e amenorreia primária. Além disso, outras dismorfias frequentes incluem tórax largo e em escudo, implantação posterior e baixa dos cabelos, orelhas proeminentes e de implantação baixa (Davenport, 2010; Bispo et al., 2013;) (Figura 6). A maioria das pacientes apresenta apenas baixa estatura isolada ou um conjunto limitado de características clínicas (Bucerzan et al., 2017; Santos et al., 2018; Donate, Davila, Prakash, 2023; Gravholt et al., 2024).

Figura 6 - Características fenotípicas de uma criança de 10 anos com ST. (a) baixa estatura, *cubitus valgus*, pescoço curto e alado e tórax largo e em escudo. (b) Implantação baixa dos cabelos. (c) Quartos metacarpos curtos.



Fonte: adaptado de Bucerzan et al. (2017).

O quadro clínico da ST é amplo e envolve múltiplos sistemas. Entre as manifestações mais comuns estão infertilidade, anormalidades cardiovasculares e renais, deficiência auditiva, hipogonadismo hipergonatotrófico, distúrbios endócrinos (como as doenças tireoidianas), linfedema generalizado, osteoporose e obesidade (Davenport, 2010; Bispo *et al.*, 2013; Gravholt *et al.*, 2024).

As características fenotípicas observadas em pacientes com ST são, em grande parte, atribuídas à haploinsuficiência gênica do cromossomo X, condição em que alguns genes precisam estar expressos em ambos os cromossomos para serem funcionais. Embora, em mulheres 46,XX, ocorra o mecanismo de inativação de um dos cromossomos X, alguns genes escapam dessa inativação. Essas regiões são conhecidas como regiões pseudoautosômicas (PAR1 e PAR2). Um exemplo amplamente conhecido, é o gene *SHOX*, localizado na região PAR1 do braço curto do cromossomo X (Xp22.23), pertencente à família dos genes *homeobox*, os quais desempenham papel essencial no desenvolvimento esquelético. A subexpressão do gene *SHOX*, devido à haploinsuficiência, está associada a alterações como baixa estatura, *cubitus valgus* e quarto metacarpo curto (Davenport, 2010; Fukami, Sek, Ogata, 2016).

Além das alterações morfológicas e hormonais, pacientes com ST apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças autoimunes (DAIs), sendo esse risco cerca de duas vezes maior em comparação com a população feminina geral. Contudo, os mecanismos patofisiológicos e etiológicos que relacionam ST à disfunção imunológica ainda não estão completamente elucidados (Gawlik *et al.*, 2018).

2.3 DESREGULAÇÃO IMUNE E AUTOIMUNIDADE EM ST

O sistema imunológico desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase corporal, atuando como uma complexa rede de defesa que monitora, neutraliza e elimina patógenos ou agentes que ameaçam essa homeostase. Um dos aspectos importantes dessa resposta é sua capacidade de discernir entre moléculas próprias e não próprias, mecanismo fundamental para evitar reações autoimunes. Para isso, atua de forma coordenada utilizando dois mecanismos principais: a resposta imune inata e a adaptativa que, embora sejam funcionalmente distintas, atuam de maneira interligada (Dawoodi, Rizvi, Zaidi, 2024).

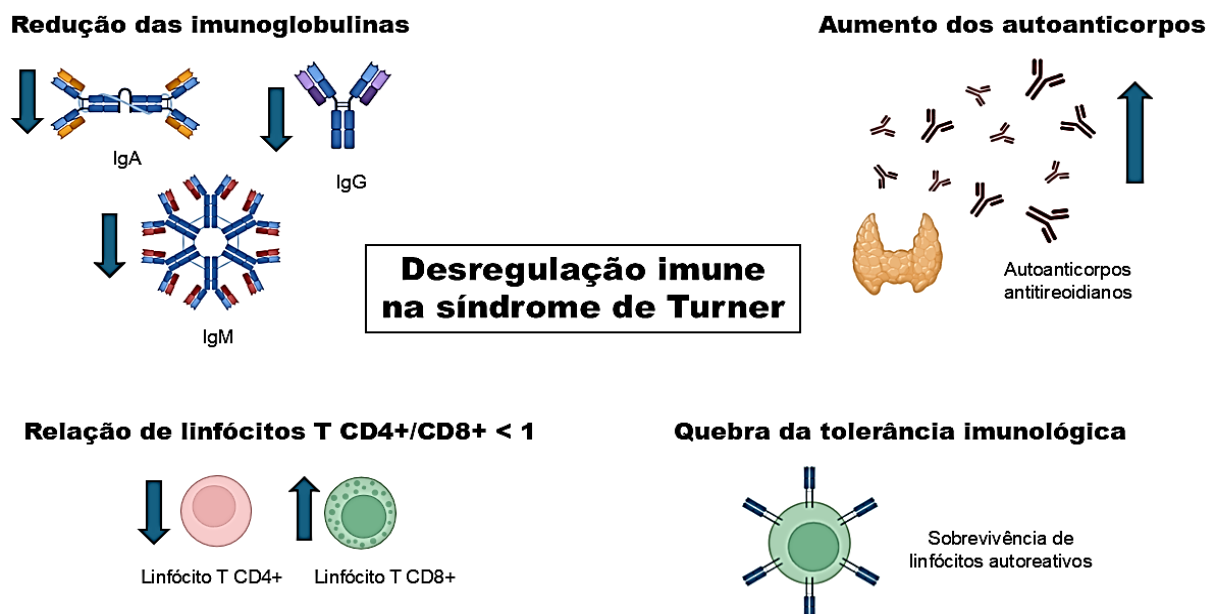
A imunidade inata constitui a primeira barreira de defesa do organismo, sendo composta por barreiras físicas, como a pele e mucosas, células mieloides e mediadores da inflamação inespecíficos. Células mieloides, como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, migram rapidamente para o sítio de lesão e ocorre a liberação de mediadores pró inflamatórios, como quimiocinas, interleucinas e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Quando a inflamação persiste devido à falha nos mecanismos de resolução ou intensidade do agente agressor, pode ocorrer evolução para um estado crônico, contribuindo para o desenvolvimento de autoimunidade e das doenças inflamatórias crônicas (DICs) (Gatto *et al.*, 2023; Dawoodi *et al.*, 2024).

A imunidade adaptativa representa uma resposta altamente especializada do sistema imune, caracterizada pela sua especificidade antigênica e capacidade de gerar memória imunológica. Essa resposta é desencadeada após o reconhecimento de antígenos, células ou padrões moleculares não próprios do organismo. Ao contrário da imunidade inata, a adaptativa é mais lenta, mas proporciona uma defesa duradoura e eficaz, sendo capaz de responder com maior rapidez e intensidade em exposições subsequentes ao mesmo agente. Os principais componentes celulares dessa resposta são os linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos específicos, e os linfócitos T, fundamentais para o reconhecimento celular de antígenos e coordenação da resposta imune (Lee *et al.*, 2020; Dawoodi *et al.*, 2024).

Os linfócitos T são leucócitos pequenos produzidos na medula óssea e maturados no timo. Eles desempenham um papel central na imunidade adaptativa, sendo cruciais tanto na defesa contra infecções intracelulares quanto na vigilância imunológica contra células alteradas. Durante o processo de maturação, recebem um receptor heterodimérico de células T (TCR), composto principalmente por uma cadeia α e β , que se liga a antígenos peptídicos apresentados pelo complexo de histocompatibilidade principal (p-MHC) de células apresentadoras de antígenos (APCs) (Lee *et al.*, 2020; Bai *et al.*, 2023; Dawoodi *et al.*, 2024). A ativação do TCR desencadeia uma complexa resposta de transdução de sinal intracelular. Durante o processo de seleção no timo, as células T com alta afinidade por autoantígenos são eliminadas, deixando apenas aqueles com baixa ou moderada afinidade a antígenos próprios para sobreviver. Esse mecanismo atua no controle da resposta imune, prevenindo reações autoimunes por meio da supressão de linfócitos autorreativos (Janyga *et al.*, 2021; Shankar, 2021).

Pacientes com ST são mais propensas a desenvolver doenças autoimunes e inflamatórias crônicas. Neste contexto, estudos apontam que os mecanismos de controle da resposta imune estão desregulados em pacientes com ST, e vários mecanismos têm sido propostos para explicar a maior susceptibilidade de mulheres com ST ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Casto et al., 2021; Shankar, 2021). Diversas alterações imunológicas foram relatadas na ST, como níveis deficientes de imunoglobulinas G, M e A, diminuição da relação de linfócitos T CD4+/CD8+, aumento de autoanticorpos e quebra da tolerância imunológica, com dificuldade em distinguir o próprio do não próprio nesses indivíduos (Figura 7). Essas disfunções parecem contribuir para o surgimento das DAIs e DICs, mas ainda não estão totalmente elucidadas (Larizza *et al.*, 2009; Shankar, 2021).

Figura 7 - Modelo representativo das alterações imunológicas na ST.



Fonte: o autor (2025).

As doenças autoimunes constituem um grupo heterogêneo e complexo de distúrbios caracterizados por uma resposta imunológica anormal, resultante da quebra da autotolerância, mecanismo pelo qual o sistema imunológico evita atacar seus próprios componentes. Sua etiologia envolve uma interação multifatorial entre predisposição genética, alterações epigenéticas e fatores ambientais. As doenças inflamatórias crônicas se desenvolvem quando o agente causador da inflamação

aguda não é eliminado adequadamente ou quando os mecanismos naturais de resolução da inflamação são comprometidos, levando à inflamação persistente e consequente disfunção tecidual (Larizza *et al.*, 2009; Bianchi *et al.*, 2012; Tobón *et al.*, 2012; Herrero-Cervera, Soehnlein, Kenne, 2022).

Em pacientes com ST, essas manifestações são significativamente mais prevalentes do que na população feminina geral (Gawlik *et al.*, 2018). Entre as doenças autoimunes/inflamatórias crônicas mais prevalentes estão aquelas que envolvem a tireoide. É estimado que 40% dos autoanticorpos circulantes estejam relacionados à tireoide, muitas vezes associados à tireoidite de Hashimoto e à doença de Graves. No entanto, outras doenças podem ser observadas, como diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, artrite reumatoide juvenil, síndrome de Sjögren, sarcoidose, febre reumática, púrpura trombocitopenica imune, glomerulonefrite membranoproliferativa, hepatite autoimune, psoríase, vitiligo e alopecia (Santos *et al.*, 2018; Casto *et al.*, 2021; Gravholt *et al.*, 2024).

No Brasil, apenas quatro estudos relataram a frequência de doenças autoimunes/inflamatórias crônicas em pacientes com ST. Em um estudo realizado com pacientes de São Paulo, Bianco *et al.* (2010) relataram que um total de 44,36% das pacientes ST desenvolveram DAIs, compreendendo doenças autoimunes da tireoide (28,9%), diabetes mellitus tipo I (4,9%) e Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (2,1%). Enquanto no estudo realizado por Santos *et al.* (2018, 2019) e Laranjeira *et al.* (2022), envolvendo pacientes com ST de Pernambuco, cerca de 34% das pacientes apresentavam DAIs, incluindo tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo ou alopecia (18%) e desordens inflamatórias crônicas, como obesidade, otite crônica média e rinite alérgica persistente ou amigdalite recorrente (16%).

Além da desregulação imunológica, outros fatores são importantes para explicar a maior ocorrência de DAIs e DICs em pacientes com ST. Alguns estudos associaram a possível relação entre o i(Xq) e a ocorrência das DAIs, como a diabetes mellitus, doença de Crohn, doença celíaca e um aumento de 83% dos anticorpos antitireoidianos, em comparação com outros cariótipos. No entanto, os resultados são controversos e mais estudos são necessários (Larizza *et al.*, 2009; Shankar, 2021). Em contrapartida, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) têm sido investigados quanto a sua associação com a etiologia de algumas manifestações clínicas na ST, incluindo o aumento da suscetibilidade a DAIs. SNPs dos genes *VDR*, *PTPN22*,

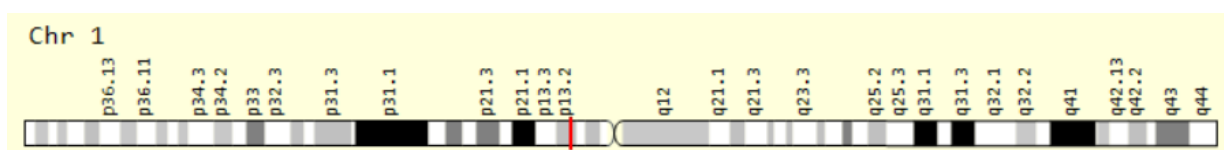
CTLA-4 e *FOXP3* foram estudados relacionando uma falha dos mecanismos de tolerância às DAIs mais prevalentes em ST (Bianco *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2018, 2019; Casto *et al.*, 2021; Laranjeira *et al.*, 2022; Gravholt *et al.*, 2024).

A investigação de alterações genéticas, como alelos envolvidos na suscetibilidade às DAIs e DICs, bem como modificações na expressão de genes envolvidos na resposta imune, é de grande importância, principalmente por permitir a identificação precoce de fatores de risco antes da manifestação clínica da doença, que muitas vezes pode levar anos para se tornar evidente (Tobón *et al.*, 2012; Casto *et al.*, 2021).

2.4 GENE *PTPN22*

O gene *PTPN22* (Proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22) está localizado no cromossomo 1p13 (Figura 8) e possui 16 exóons. O gene é expresso em todas as linhagens de leucócitos, principalmente linfócitos T e B e células *natural killer* (NK), no timo, baço e também na medula óssea (Casto *et al.*, 2021; Bai *et al.*, 2023). O *PTPN22* pertence à família de genes que codificam proteínas tirosina fosfatases (PTPs), responsáveis por remover grupos fosfato de resíduos de tirosina, que são importantes principalmente na regulação dos processos celulares (Halea, Steegee, Hertog, 2017).

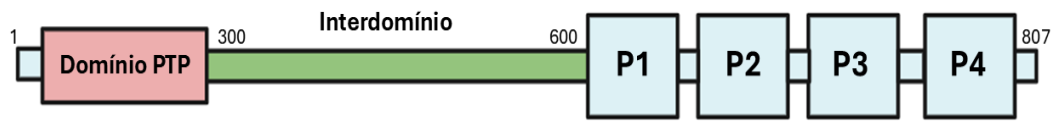
Figura 8 - Localização cromossômica do gene *PTPN22*.



Fonte: GeneCards, The Human Gene Database.

A proteína codificada pelo gene *PTPN22* é a fosfatase linfóide específica (Lyp), a qual possui aproximadamente 90 kDa e está presente no citoplasma das células hematopoiéticas. Sua estrutura é composta por um domínio catalítico clássico da PTP (aminoácidos 1-300), na região N-terminal, seguido por um interdomínio regulador (aminoácidos 301-600) e um domínio C-terminal contendo quatro regiões ricas em prolina (P1-P4), que controlam sua atividade proteína-proteína fosfatase (Figura 9) (Tizaoui *et al.*, 2021; Bai *et al.*, 2023; Brownlie, Salmond, 2024).

Figura 9 - Estrutura da proteína Lyp. P1-P4: regiões ricas em prolina.



Fonte: adaptado de Brownlie, Salmond (2024).

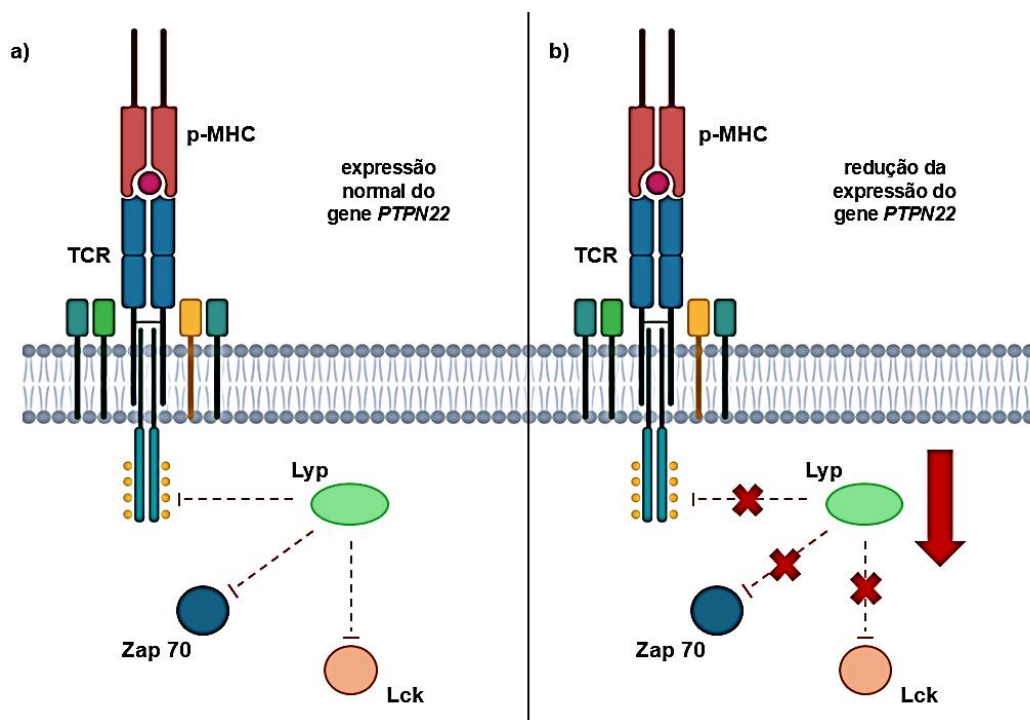
A interação entre o MHC, presente nas APCs, e o receptor TCR desencadeia uma complexa cascata de transdução de sinal intracelular. Esse processo é iniciado pela ativação da proteína tirosina cinase específica de linfócitos (Lck), que fosforila e, conseqüentemente, ativa a proteína quinase-70 associada à cadeia zeta (Zap70). A ativação da Zap70 propaga a sinalização, promovendo ativação e proliferação das células T. A Lyp é uma proteína que atua como reguladora negativa, desfosforando os resíduos de tirosina do TCR e das principais cinases intermediadoras, Zap70 e Lck. Essa atividade é essencial na via para prevenir uma exacerbação da resposta. (Figura 10) (Donk *et al.*, 2021; Bai *et al.*, 2023).

Além disso, a proteína Lyp pode interagir desfosforilando outros substratos intracelulares das vias do sistema imune inato e adaptativo, como também atua na indução da liberação de interferon tipo I por células mielóides e contribui para o aumento da liberação de citocinas inflamatórias pelos macrófagos e monócitos. Evidências experimentais demonstraram uma relação entre a diminuição dos homólogos da Lyp em camundongos e atividades pró-inflamatórias hiperresponsivas (Armitage, Wallet, Mathews, 2021; Tizaoui *et al.*, 2021). Adicionalmente, a ação do Lyp nas células B ainda não está completamente esclarecida, embora alguns estudos tenham demonstrado uma possível relação indireta dessa proteína na diferenciação deste tipo celular (Stanford, Bottini, 2014; Tizaoui *et al.*, 2021).

Embora a proteína Lyp desempenhe funções no sistema imunológico inato, sua principal função é no sistema imunológico adaptativo, especialmente na prevenção da ativação e da manutenção dos linfócitos T autorreativos. Nesse contexto, estudos demonstraram uma relação entre o gene *PTPN22* e uma maior suscetibilidade às DAIs/DICs (Tizaoui *et al.*, 2022). Um dos primeiros estudos a relacionar a fosfatase enriquecida com prolina (PEP), uma proteína homóloga à Lyp, a processos autoimunes foi realizado por Hasegawa *et al.* (2004). Em modelos murinos com deleção do gene *PTPN22* (*knock-out*), foi observada uma redução na expressão da PEP, o que levou a um aumento da expansão clonal de células T, sugerindo um papel

relevante dessa proteína no desenvolvimento dos timócitos. Recentemente, uma metanálise realizada por Thomas e Veerabathiran (2025) analisou 43 estudos e identificou que todos analisaram o SNP rs2476601 (R620W) do gene *PTPN22*, relacionando-o a um risco aumentado de doenças autoimunes/inflamatórias, como artrite reumatoide, diabetes tipo 1, doença de Graves, doença celíaca e LES, em diferentes populações.

Figura 10 – Esquematisação da função da Lyp no receptor TCR, após ligação com o peptídeo-MHC. (a) Processo normal de expressão do gene *PTPN22*, que codifica a proteína Lyp. Demonstração da regulação negativa do Lyp, por meio da desfosforilação dos resíduos de tirosina do TCR, Zap 70 e Lck. (b) Processo com redução do gene *PTPN22*, acarretando na diminuição da expressão da proteína Lyp e consequente diminuição da desfosforilação dos resíduos de tirosina do TCR, Zap 70 e Lck.



Fonte: adaptado de Armitage, Wallet, Matthews (2021).

A alta prevalência de doenças autoimunes em pacientes com ST tem motivado investigações sobre os fatores genéticos envolvidos na desregulação imunológica observada nessa síndrome. Uma revisão sistemática conduzida por Marqui (2015) identificou os principais polimorfismos genéticos associados aos riscos de manifestações clínicas em pacientes com ST. Entre os 17 estudos analisados, encontra-se o trabalho de Bianco et al. (2010), que demonstrou a associação

significativa entre o polimorfismo C1858T (rs2476601) do gene *PTPN22* e o desenvolvimento das DAIs em pacientes de São Paulo. Outros polimorfismos do gene *PTPN22* também estão sendo estudados como fatores de risco para o desenvolvimento dessas condições na população (Román-Fernández et al., 2022). O SNP rs2488457 localizado na região promotora do gene *PTPN22*, também pode estar envolvido com essa suscetibilidade, no entanto, ainda são escassas pesquisas que abordam a relação entre esse SNP e doenças autoimunes/inflamatórias em indivíduos com ST. Estudos em diferentes populações são necessários, destacando a importância da herança genética (Villanueva-Ortega et al., 2017).

Portanto, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das DAIs/DICs em pacientes com ST ainda não estão completamente esclarecidos, uma vez que a patogênese dessas doenças é complexa e depende de diversos mecanismos de regulação imunológica. Como mencionado, embora se saiba que a resposta imune nessas pacientes está prejudicada, poucos estudos foram realizados até o momento envolvendo genes ligados à imunidade nesses indivíduos (Santos et al., 2018; Laranjeira et al., 2022). Dessa forma, estudar a relação entre o gene *PTPN22* e o desenvolvimento de doenças autoimune/inflamatório em pacientes ST é de extrema relevância para uma melhor compreensão dos aspectos genéticos, imunológicos e clínicos envolvidos na síndrome.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre as alterações cromossômicas e moleculares, com ênfase no perfil de expressão e no polimorfismo do gene *PTPN22*, e a predisposição a doenças autoimunes e inflamatórias crônicas em pacientes com Síndrome de Turner.

3.2 Objetivos Específicos

1. Determinar os cariótipos das pacientes encaminhadas com suspeita clínica de ST;
2. Estratificar os cariótipos e relacionar com as doenças autoimunes (DAIs) e inflamatórias crônicas (DICs);
3. Avaliar o perfil de expressão do gene *PTPN22* em pacientes com ST e grupo controle saudável;
4. Avaliar o perfil de expressão do gene *PTPN22* em pacientes com ST com e sem DAIs e DICs;
5. Determinar as frequências alélica e genotípica do polimorfismo rs2488457 do gene *PTPN22* e sua possível associação com a predisposição a DAIs e DICs em pacientes com ST.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado com 131 pacientes diagnosticadas com ST durante o período de maio de 2006 até dezembro de 2024, compreendendo um braço retrospectivo e um braço prospectivo. No braço retrospectivo, foram incluídas pacientes que possuíam DNA e RNA isolados, os quais foram utilizados para as análises de biologia molecular. Enquanto o braço prospectivo compreendeu pacientes encaminhadas para a realização da cariotipagem e, após a definição do cariótipo, foram convocadas para nova coleta de sangue periférico, para realização das etapas de biologia molecular.

As pacientes clinicamente diagnosticadas com ST foram provenientes do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC/UFPE). Todas as participantes foram orientadas sobre os objetivos do estudo e concordaram voluntariamente em participar mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os achados clínicos das pacientes foram obtidos dos prontuários médicos disponibilizados pelo serviço supracitado.

Esse trabalho faz parte de um projeto maior, aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde/CCS/UFPE (CAAE: 32478820.0.0000.5208) (ANEXO A).

4.2 CULTURA DE LINFÓCITOS E ANÁLISE CITOGENÉTICA

4.2.1 *Cultura de linfócitos e preparação cromossômica*

As preparações cromossômicas foram obtidas a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico das pacientes. Para isso, foram coletados 4 mL de sangue por punção venosa em tubos contendo heparina como anticoagulante. As culturas foram realizadas em duplicata, com a adição de 0,5 mL do sangue total em tubos falcon contendo 4 mL do meio RPMI 1690 (GIBCO), suplementado com 1 mL de soro bovino fetal (GIBCO) e 0,2 mL de fitohemaglutinina (GIBCO). As culturas foram incubadas em estufa a 37 °C durante 72h. Duas horas antes do término da incubação, foi adicionado 0,1 mL de colchicina 0,0016% (SIGMA), para interromper o ciclo celular na metáfase. Em seguida, as culturas foram submetidas ao choque hipotônico com solução de KCl aquecida previamente a 37 °C e mantidas em banho-maria a 37 °C

por 20 minutos. Após centrifugação, o material foi fixado com solução de metanol e ácido acético na proporção 3:1. Para a preparação das lâminas, duas gotas da suspensão celular foram depositadas sobre lâminas previamente limpas.

4.2.2 *Bandeamento G*

A investigação cromossômica das pacientes foi realizada pelo bandejamento G. As lâminas foram confeccionadas e envelhecidas por cinco dias à temperatura ambiente. Depois, foram tratadas com uma solução de tripsina (0,12%) aquecida a 37 °C, mergulhadas no soro fisiológico e coradas com Giemsa, por 6 minutos. Para cada paciente foram analisadas cerca de 20 metáfases. A captura de imagens dos cariótipos foi realizada com o sistema CytoVision com aumento de 1.000x em objetiva de 100x. A identificação cromossômica foi realizada em microscopia óptica, seguindo o Sistema Internacional para Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN) de 2020.

4.3 BIOLOGIA MOLECULAR

4.3.1 *Extração de mRNA e conversão de cDNA*

Para realização dos ensaios de expressão gênica, inicialmente foi realizada a extração de RNA total das pacientes com ST e do grupo controle saudável, a partir da coleta de sangue periférico em tubos contendo o anticoagulante EDTA. O RNA total foi isolado através da metodologia do Trizol®, seguindo instruções do fabricante. Em microtubos de 2 mL (Eppendorf), foram adicionados 250 µL de sangue total e 750 µL de Trizol, com homogeneização vigorosa para promover a lise celular. A mistura foi incubada por 5 minutos à temperatura ambiente, seguida da adição de 150 µL de clorofórmio e novamente incubada por 3 minutos. Depois do tempo de incubação, foi adicionado 375 µL de isopropanol 100%, com incubação à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, as amostras foram centrifugadas, e o *pellet* obtido foi lavado com 750 µL de etanol a 75%. Após nova centrifugação, os tubos foram mantidos abertos em ambiente arejado por cerca de 2 horas para a completa evaporação dos reagentes residuais. O *pellet* foi ressuscitado em 30 µL de solução livre de RNase e armazenado a -80 °C até posterior quantificação. A quantificação do RNA foi realizada por espectrofotometria no equipamento NanoDrop™ (Thermo Scientific), para determinar a concentração e a pureza do RNA total extraído.

A síntese de cDNA foi realizada utilizando o kit comercial *High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* (ThermoFisher) seguindo as recomendações do fabricante. Após quantificação do RNA total, foi padronizada uma concentração de 500 ng em um volume final de 10 µL. A preparação do mix de conversão foi realizada de acordo com o protocolo do kit e distribuída nos microtubos contendo o RNA. As amostras foram homogeneizadas e submetidas ao termociclador para amplificação do cDNA. No final do processo, foi adicionado 80 µL de água, para armazenamento a -20 °C até o momento das análises de expressão gênica.

4.3.2 Extração de DNA

A extração de DNA genômico das pacientes com ST foi realizada a partir dos leucócitos totais de amostras de sangue periférico, utilizando o kit de extração QIAamp Mini Spin (QIAGEN), seguindo as instruções do fabricante. Em microtubos de 2 mL, foram adicionados 20 µL de QIAGEN Protease, 200 µL de sangue total e 200 µL do tampão de lise (Buffer AL). Esse material foi incubado no banho-maria a 56 °C durante 10 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 200 µL de etanol (96-100%), com homogeneização breve em vórtex. Um volume de 620 µL da amostra foi transferido para uma coluna com filtro, onde ocorreram os processos de filtração e lavagem. As etapas de lavagens foram realizadas com tampões específicos do Kit, intercaladas por duas centrifugações: a primeira por 1 minuto a 13.000 rpm e a segunda por 3 minutos na mesma rotação. Ao final do processo, foi adicionado 200 µL do tampão de eluição (Buffer AE) e centrifugado por 1 minuto a 11.000 rpm. O DNA extraído foi quantificado por espectrofotometria no equipamento NanoDrop™ (Thermo Scientific), para avaliação da concentração e pureza. As amostras foram padronizadas para a concentração de 250 ng em 10 µL, e armazenadas a -20 °C até sua utilização nos ensaios de genotipagem.

4.3.3 Ensaio de expressão gênica

Os ensaios de expressão gênica foram realizados em amostras de 20 pacientes com ST, com média de idade de aproximadamente 20 anos, e 20 indivíduos saudáveis do sexo feminino, com média de aproximadamente 24 anos de idade; além disso, houve a comparação do perfil de expressão entre oito pacientes ST com doenças autoimunes/inflamatórias crônicas e oito pacientes sem estas condições clínicas. Para a genotipagem, foram utilizadas sondas TaqMan® para o gene alvo *PTPN22*

(Hs.01587526) e o sistema *SYBR Green* para o gene de referência *HPRT1* (F - ACAGGACTGAACGTCTTGCT e R - GAGCACACAGAGGGCTACAA). Os ensaios foram realizados no equipamento ABI7500 (Applied Biosystems) e os resultados foram gerados a partir da aplicação do método de análise comparativa de $2^{-\Delta\Delta C_t}$, permitindo a quantificação relativa da expressão gênica.

4.3.4 Ensaios de genotipagem

Os ensaios de genotipagem foram realizados em 94 pacientes com ST, com média de aproximadamente 19 anos de idade. Para essa análise, foi usado o sistema TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA), que emprega sondas fluorogênicas específicas para detecção do polimorfismo rs2488457 no gene *PTPN22*. As reações de genotipagem foram realizadas por PCR quantitativo em tempo real (qPCR), utilizando o equipamento ABI 7500 (Applied Biosystems, 2014).

4.4 ANÁLISE DE DADOS

4.4.1 Análise da expressão gênica

A análise da expressão gênica foi realizada no programa R, inicialmente com a aplicação do teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição dos dados, e em seguida foi aplicado o teste adequado para a população. O teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado no grupo amostral com distribuição não normal, e para as amostras com distribuição normal foi aplicado o teste paramétrico T Student. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Os gráficos foram gerados a partir do programa GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

4.4.2 Análise dos ensaios de genotipagem

A análise estatística dos dados de genotipagem foi realizada utilizando o SNPStats e o programa R. As frequências alélicas e genótípicas, assim como o equilíbrio de Hardy-Weinberg, foram obtidas por meio do teste do qui-quadrado (χ^2). A influência do polimorfismo sobre o risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes e/ou inflamatórias crônicas na ST foi estimada pelo teste de Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

5.1 Análise citogenética

Nesse estudo, foram analisados os cariótipos de 131 pacientes com diagnóstico clínico de ST, cuja distribuição está apresentada na tabela 1. A monossomia do cromossomo X (45,X) foi o cariótipo mais frequente, identificado em 69 pacientes (52,68%). O mosaicismismo cromossômico representou o segundo cariótipo mais frequente (38,91%), com destaque para o i(Xq), presente em 19 pacientes (14,50%). Essa alteração foi encontrada tanto em mosaicismismo cromossômico [45,X/46,X,i(Xq)] quanto sem o mosaicismismo [46,X,i(Xq)], presente em 10 pacientes, totalizando 29 pacientes com a presença do isocromossomo do X (22,13%). Outras alterações estruturais incluíram os cariótipos 45,X/46,X,r(X) e o 45,X/46,X,+mar, ambos encontrados em sete pacientes (5,34%). Adicionalmente, foi observada a presença do cromossomo Y, detectável pelo bandeamento G, em seis pacientes (4,58%). Cariótipos mais complexos também foram encontrados, embora em menor frequência, contribuindo para a heterogeneidade citogenética observada entre as pacientes com ST.

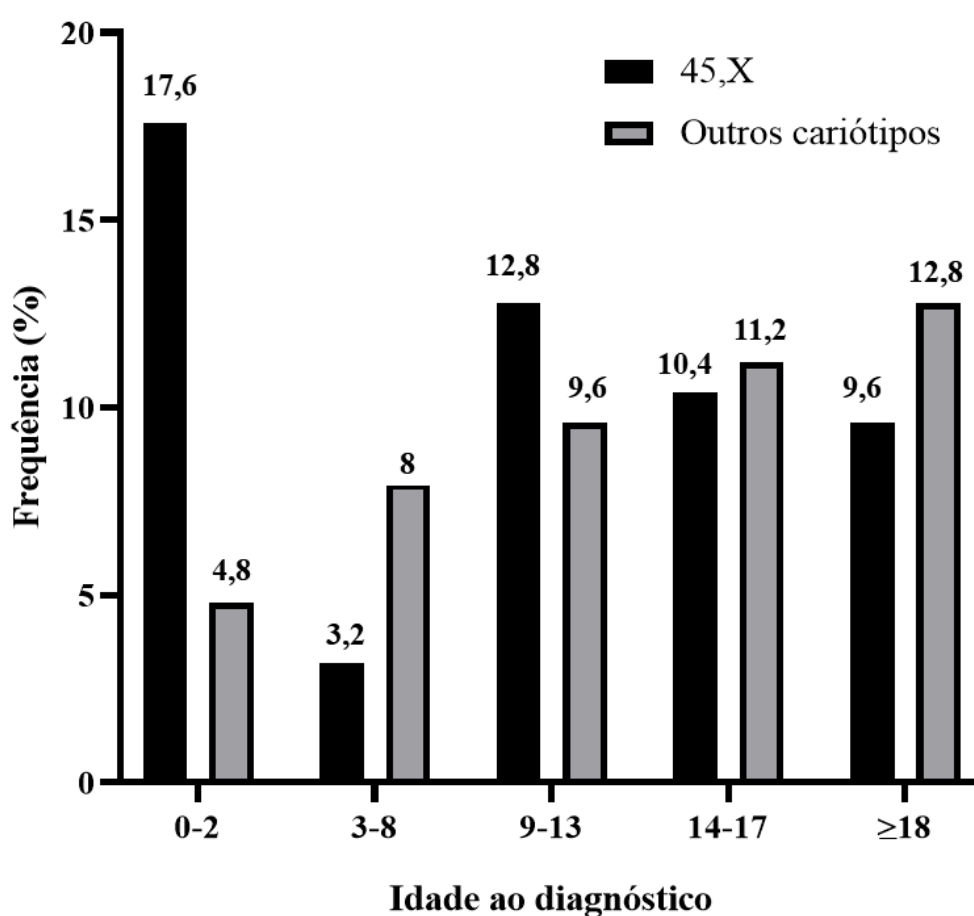
Tabela 1 - Distribuição dos cariótipos associados à ST.

Cariótipo	Número de pacientes	Frequência (%)
45,X	69	52,68
Mosaicismos sem alteração estrutural		
45,X/46,XX	3	2,29
45,X/47,XXX	1	0,76
Mosaicismos com alterações estruturais		
45,X/46,X,i(Xq)	19	14,50
45,X/46,X,r(X)	7	5,34
45,X/46,X, del(Xp)	4	3,05
45,X/46,X,+mar	7	5,34
45,X/46,X, der(X)	2	1,53
45,X/46,X, inv dup(Xq)	1	0,76
45,X/46,XX,+mar	1	0,76
Mosaicismos com cromossomo Y		
45,X/46,XY	6	4,58
Alterações estruturais sem mosaicismos		
46,X,i(Xq)	10	7,63
46,X, dup(Xp)	1	0,76
Total	131	100

5.2 Caracterização dos achados clínicos

A idade média ao diagnóstico das pacientes com ST foi de 12,45 anos, com uma variação entre recém-nascidas e 56 anos. Embora a maioria dos casos com cariótipo 45,X tenha sido investigada antes dos 2 anos de idade (Figura 11), a maior parte dos diagnósticos ocorreu durante a puberdade (9-18 anos), demonstrando um atraso no diagnóstico citogenético da síndrome.

Figura 11 - Idade das pacientes com ST ao diagnóstico, comparando pacientes com cariótipo 45,X e pacientes com outros cariótipos.



As características clínicas observadas nas 131 pacientes com ST estão detalhadas na Tabela 2. A baixa estatura foi a característica mais prevalente, observada em 88 pacientes (67,18%), refletindo um comprometimento significativo do crescimento comumente associado à condição. O infantilismo sexual, caracterizado por características sexuais secundárias subdesenvolvidas e puberdade tardia, foi observado em 83 pacientes (63,36%). Alterações esqueléticas, incluindo anormalidades na estrutura e no desenvolvimento ósseo, estavam presentes em 50 pacientes (38,17%). Além disso, 44 pacientes (33,59%) exibiram pescoço curto e

alado, uma característica fenotípica frequentemente associada a síndromes congênitas. A baixa implantação do cabelo foi identificada em 32 pacientes (24,43%), contribuindo ainda mais para o fenótipo físico reconhecível da síndrome.

Tabela 2 - Distribuição das características clínicas das pacientes com ST.

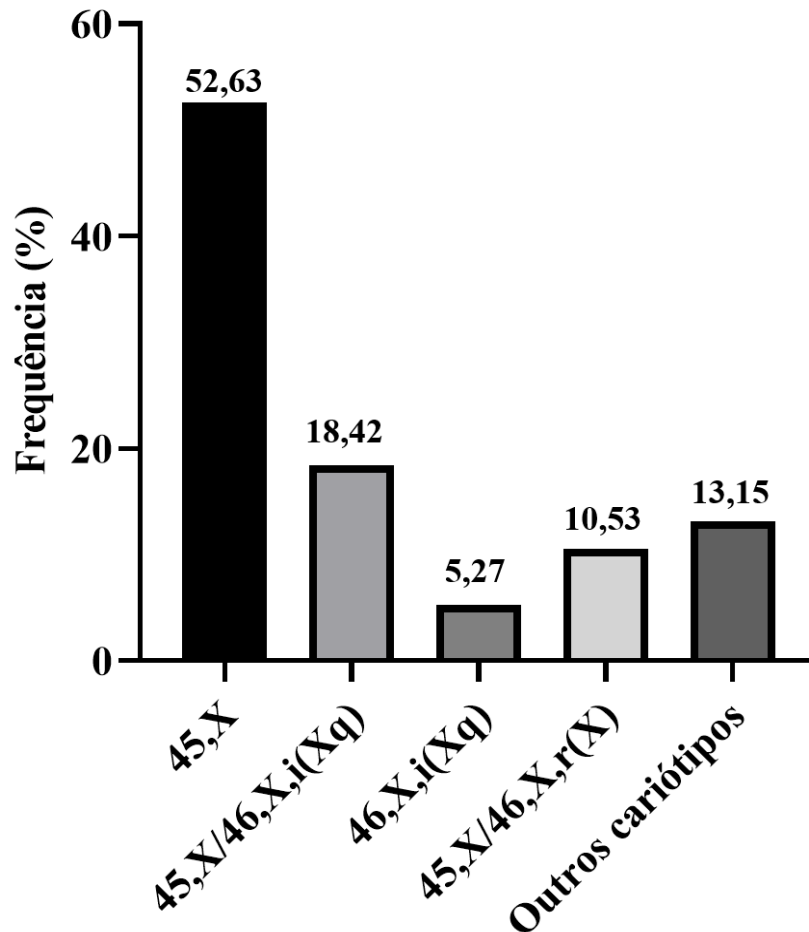
Características clínicas	Número de pacientes	Frequência (%)
Baixa estatura	88	67,18
Infantilismo sexual ^a	83	63,36
Alterações esqueléticas ^b	50	38,17
Pescoço curto e alado	44	33,59
Amenorreia primária	43	32,83
Baixa implantação do cabelo	32	24,43
Hipertelorismo mamário	29	22,14
Edema	27	20,61
Doença autoimune da tireoide	23	17,56
Doença inflamatória crônica (com sobrepeso/obesidade)	22	16,80
Doença cardiovascular	22	16,80
Doença neurológica	20	15,27
Redundância de pele no pescoço	19	14,50
Baixa implantação de orelhas	18	13,74
Doença de pele	18	13,74
Palato arqueado	17	12,98
Sobrepeso/obesidade	15	11,45
Alterações anatômicas dos olhos	13	9,92
Osteopenia/osteoporose	11	8,40
Malformação renal	10	7,63
Deficiência auditiva	10	7,63
Dislipidemia	6	4,58
Hipotonia muscular	3	2,29
Alopecia	2	1,57

^a Ausência de desenvolvimento mamário, ausência de pelos axilares e pubianos, útero hipoplásico e ausência de ovários; ^b As principais condições clínicas são *cubitus valgus*, depressão de xifóides, metacarpos curtos e *Genu valgus*.

Os achados clínicos compatíveis com doenças autoimunes ou inflamatórias crônicas foram encontrados em 38 das 131 pacientes com ST investigadas, totalizando 29% das pacientes. As principais doenças autoimunes observadas foram as doenças da tireoide, diagnosticadas em 23 pacientes (60,5% da amostra com DAIs/DICs), incluindo tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo. De acordo com a figura 12, o cariótipo 45,X foi o mais frequentemente associado à

autoimunidade/inflamação crônica, representando 52,63% dos casos. Em seguida, estão os cariótipos com a presença do i(Xq), observado em 23,69% dos casos.

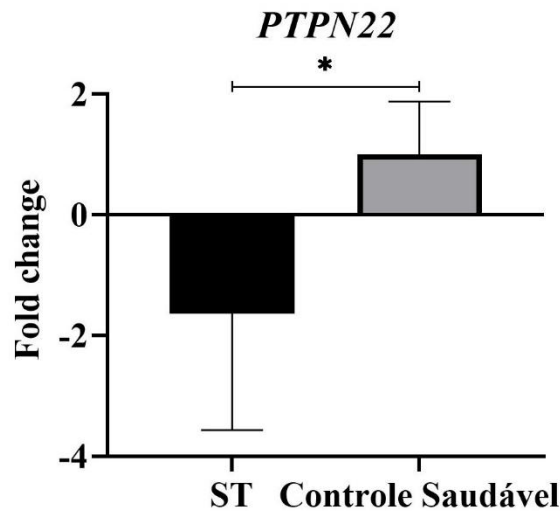
Figura 12 - Frequência de pacientes com ST com doenças autoimunes/inflamatórias crônicas, relacionando com os cariótipos.



5.3 Análise da expressão do gene *PTPN22*

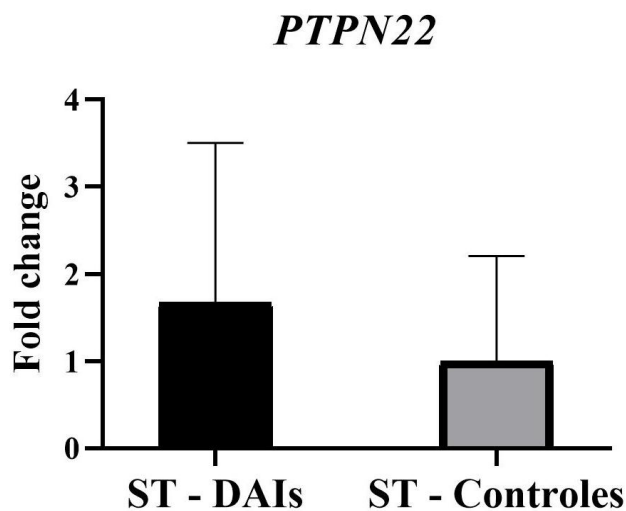
A análise do perfil da expressão do gene *PTPN22*, revelou uma redução significativa nos níveis de expressão nas pacientes com ST (n = 20) em comparação com o grupo controle saudável (n = 20). Uma diminuição de 1,64 vezes na expressão gênica foi observada nas pacientes com ST (FC = -1,64), com significância estatística (p = 0,00056) (Figura 13).

Figura 13 - Avaliação da expressão do gene *PTPN22* em pacientes com ST em comparação ao grupo controle saudável. A análise dos dados demonstrou uma redução significativa na expressão gênica nas pacientes com ST (FC= -1,64; p= 0,00056).



A análise dos níveis de expressão do gene *PTPN22* entre pacientes com ST com (n=8) e sem (n=8) DAIs/DICs mostrou um aumento na expressão gênica (FC = 1,67) nas pacientes com essas condições, em comparação às pacientes sem essas condições (ST-controles). Apesar da tendência de aumento, a diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 14).

Figura 14 - Avaliação da expressão do gene *PTPN22* em pacientes com ST, comparando aquelas com e sem doenças autoimunes/inflamatórias crônicas. A análise dos dados demonstrou um aumento na expressão gênica nas pacientes com essas condições, porém sem significância estatística (FC= 1,67; p= 0,589).



5.4 Análise do polimorfismo do gene *PTPN22*

A análise de polimorfismo rs2488457 (G>C) do gene *PTPN22* foi realizada em 94 pacientes com ST, comparando o grupo de pacientes ST com DAIs e DICs (grupo caso) e pacientes ST sem estas condições clínicas (grupo controle). Do total da amostra, 41 não apresentaram resultados satisfatórios no ensaio de genotipagem e foram excluídas da análise estatística, totalizando 53 amostras viáveis para investigação do polimorfismo.

No resultado preliminar do estudo, foi observado que 71,4% das pacientes com ST do grupo caso apresentaram o genótipo homozigoto variante (CC) para o polimorfismo rs2488457 (Tabela 3), enquanto 28,6% apresentaram o genótipo heterozigoto (GC). Não foram observados indivíduos com o genótipo homozigoto selvagem (GG). No grupo controle, 2,6% apresentaram o genótipo GG, 28,2% o genótipo GC e 69,2% o genótipo CC. Apesar da maior frequência do alelo variante C e do genótipo CC em ambos os grupos avaliados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas distribuições alélicas e genotípicas. As frequências alélicas e genotípicas estão em conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW).

Tabela 3 – Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs2488457 do gene *PTPN22* de pacientes com ST com DAIs/DICs (grupo caso) e pacientes ST (controles).

Polimorfismo	Casos N (%) (14)	Controles N (%) (39)	Odds ratio (95% IC)	p-value
rs2488457				
Alelos				
G	4 (0.14)	13 (0.17)	1.2 (0.33-5.54)	1
C	24 (0.86)	65 (0.83)		
Genótipos				
GG	0 (0)	1 (2.6)	NS	1
GC	4 (28.6)	11 (28.2)		
CC	10 (71.4)	27 (69.2)		

Resultados expressos em: valor absoluto (valor relativo)

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, 131 pacientes com ST tiveram o diagnóstico confirmado pela cariotipagem com bandeamento G. Destas, 52,68% apresentavam o cariótipo 45,X, corroborando com achados encontrados na literatura, que relatam a presença do cariótipo clássico da ST em 50 a 60% dos casos. A perda completa de um cromossomo X está associada a uma maior expressividade fenotípica, o que possivelmente contribui para a maior frequência diagnóstica desse grupo, uma vez que os sinais clínicos mais evidentes tendem a gerar maior procura por atendimento médico (Santos *et al.*, 2018; Gravholt *et al.*, 2023; 2024). Os cariótipos em mosaicismo cromossômico foram observados em 38,91% das pacientes. Estudos indicam a frequência do mosaicismo entre 20 e 40% das pacientes. O mosaicismo 45,X/46,XX embora seja relatado como o mais frequente, foi identificado em apenas três pacientes, representando 2,29% dos casos. Tal variação pode estar relacionada às comorbidades clínicas mais brandas desse cariótipo, favorecendo o subdiagnóstico, ou ainda refletir diferenças populacionais (Ibarra-Ramírez, Martínez-de-Villarreal, 2016; Mondal *et al.*, 2019; Prakash, 2019; Vida *et al.*, 2025).

O mosaicismo mais prevalente em nossa amostra foi o 45,X/46,X,i(Xq), identificado em 14,50% das pacientes. A presença do i(Xq) tem sido associada, embora de forma controversa, a um risco aumentado para doenças autoimunes, possivelmente devido à trissomia parcial do braço longo do cromossomo X, que pode desregular genes relacionados à imunidade (Khater, 2019; Santos *et al.*, 2019; Casto *et al.*, 2021; Shankar, 2021). Nossos dados reforçam essa hipótese, uma vez que 23,69% das pacientes com doenças autoimunes e inflamatórias crônicas apresentavam cariótipos com i(Xq), sendo o segundo mais frequente nesse grupo. Contudo, o cariótipo 45,X, foi o mais frequentemente observado entre as pacientes com DAIs, presente em 52,63% dos casos.

Embora a relação entre alterações cromossômicas e predisposição autoimune na ST não esteja totalmente esclarecida, nossos achados sugerem uma possível associação entre determinados cariótipos e um risco aumentado para condições imunomediadas, que reforçam a importância da definição do cariótipo na estratificação clínica dessas pacientes.

Cariótipos com cromossomos marcadores foram encontrados em oito pacientes (6,1%), e podem corresponder a fragmentos dos cromossomos sexuais (X ou Y). A detecção de material do cromossomo Y é particularmente relevante, devido

a sua associação com risco aumentado de desenvolvimento de gonadoblastoma. O rastreio molecular para a detecção do cromossomo Y é essencial, com indicação de gonadectomia profilática em casos positivos (Gravholt *et al.*, 2024). Em nossa amostra, seis pacientes (4,58%) apresentaram o cromossomo Y na análise citogenética, destacando a necessidade de investigação complementar com técnicas moleculares, como a técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH), usando sondas para o cromossomo Y, e a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), com *primers* específicos para sequências gênicas do cromossomo Y (Bucerzan *et al.*, 2017; Vogt *et al.*, 2019).

Adicionalmente observamos a presença do r(X) em sete pacientes (5,34%), das quais 10,53% apresentavam DAIs ou DICs. Embora os mecanismos ainda não estejam completamente elucidados, há estudos que associam a presença do r(X) a alterações metabólicas inflamatórias, como aumento de hemoglobina glicada, sugerindo possível predisposição ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Gravholt *et al.*, 2023). A cariotipagem das pacientes assume um papel fundamental não apenas no diagnóstico da ST, mas também na previsão do risco clínico e manejo das pacientes, visto que diferentes cariótipos se associam a distintas penetrâncias fenotípicas e comorbidades (Vida *et al.*, 2025).

A idade média ao diagnóstico das pacientes ST foi 12,45 anos. No entanto, a maioria das pacientes foi diagnosticada durante a puberdade (9-18 anos), período em que se tornam evidentes as características clínicas como baixa estatura, amenorreia primária e ausência de caracteres sexuais secundários. Este resultado está corroborando com a literatura, que apontam idade média ao diagnóstico entre 12 e 15 anos, com distribuição entre os grupos etários semelhantes aos nossos achados. O diagnóstico tardio da ST compromete significativamente o prognóstico das pacientes além de impactar nos tratamentos. A utilização precoce do uso de hormônio do crescimento e reposição estrogênica está diretamente associada a melhores desfechos em estatura, desenvolvimento puberal e estrutura óssea, sendo necessária a redução da idade em que é diagnosticada a síndrome (Huang, Olson, Maslen *et al.*, 2021; Nunes *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico, a manifestação mais comum observada foi a baixa estatura (64,18%), seguida por infantilismo sexual (63,36%), caracterizado por ausência ou atraso na puberdade devido à disfunção gonadal primária; alterações esqueléticas, como *cubitus valgus* e metacarpos curtos (38,17%); e pescoço curto e

alado (33,59%). Esses achados refletem a heterogeneidade fenotípica na ST, onde tais características, embora não exclusivas da síndrome, constituem importante indicativo diagnóstico (Gravholt *et al.*, 2023; 2024; Vida *et al.*, 2025).

Com relação às comorbidades autoimunes e inflamatórias, aproximadamente 20 a 50% das pacientes com ST podem desenvolver tais condições (Gawlik *et al.*, 2018). Em nosso resultado, 17,56% apresentavam doenças autoimunes da tireoide, como a tireoidite de Hashimoto, a mais comum nesse grupo, percentual compatível com a literatura (Khater, 2019). Estudo conduzido por Donate *et al.* (2023) encontrou prevalência de 31% para doenças tireoidianas em pacientes com ST, o que pode refletir diferenças no tempo de acompanhamento, faixa etária ou tamanho amostral.

As doenças inflamatórias crônicas foram diagnosticadas em 16,80% das pacientes, geralmente associadas a sobrepeso e obesidade. Há evidências de que pacientes com ST apresentam alterações metabólicas, a qual pode contribuir para um estado inflamatório crônico, aumentando a propensão ao desenvolvimento de DICs, como diabetes mellitus (Hamjane *et al.*, 2020).

Em relação à expressão do gene *PTPN22*, observamos uma redução de aproximadamente 1,64 vezes nas pacientes com ST em comparação ao grupo controle saudável, com significância estatística ($p = 0,00056$). Essa redução está em consonância com estudos que demonstram que baixos níveis de expressão desse gene estão associados a doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (Román-Fernandez *et al.*, 2022) e a tireoidite de Hashimoto (Kyrgios *et al.*, 2021). Nesses casos, a hipermetilação do gene *PTPN22* parece ser um mecanismo relevante, interferindo na produção da proteína Lyp e no controle das células T autorreativas. Pacientes com ST, por apresentarem perfis epigenéticos distintos, podem exibir alterações na expressão de genes reguladores da imunidade (Huang, Olson, Maslen, 2021). Nossos dados sugerem que a diminuição da expressão de *PTPN22* leva a uma alteração na regulação de células T, e desta forma, pode contribuir para a disfunção imunológica observada em indivíduos com ST.

Porém, ao comparar pacientes com ST com e sem DAIs/DICs, foi observado um aumento da expressão do *PTPN22* ($FC = 1,67$), sem significância estatística. Esse achado levanta a hipótese de que, mesmo com uma expressão basal reduzida do gene na ST, pacientes com comorbidades imunológicas podem apresentar ativação compensatória ou desregulação específica em função do estímulo inflamatório crônico.

A análise do polimorfismo rs2488457 do gene *PTPN22* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nas distribuições alélicas e genótípicas em pacientes com ST com e sem DAIs e DICs. Entretanto, foi observada uma maior frequência do alelo C e do genótipo homozigoto CC nesta amostra, evidenciando a presença da variante funcional associada a esse polimorfismo. O alelo C tem sido associado a um aumento da suscetibilidade a diversas DAIs/DICs, conforme demonstrado em estudos realizados em diferentes populações (Chen *et al.*, 2013; Fang *et al.*, 2015; Bufalo *et al.*, 2020).

Apesar dessa associação conhecida entre o alelo C e condições autoimunes, até o momento, não há relatos que associem diretamente o polimorfismo rs2488457 às manifestações autoimunes ou inflamatórias crônicas em pacientes com ST. Um estudo prévio, realizado em uma coorte de pacientes com doença de Graves em São Paulo, foram identificadas frequências elevadas do alelo C e do genótipo CC tanto no grupo de pacientes quanto no grupo controle (Bufalo *et al.*, 2020). Entretanto, os autores não encontraram uma associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo e a condição clínica avaliada ($p = 0,2416$; $p = 0,9017$, respectivamente), o que reforça a complexidade das interações genético-clínicas e a influência de fatores populacionais na expressão fenotípica dessas variantes. Esses achados ressaltam a necessidade de estudos adicionais para compreender o perfil de distribuição do SNP rs2488457 na população brasileira, considerando a diversidade étnica e genética local, bem como sua influência no desenvolvimento de condições imunológicas e inflamatórias.

Estudos em populações asiáticas também sugerem a relevância funcional do polimorfismo rs2488457. Estudos conduzidos por Chen *et al.* (2013) e Fang *et al.* (2015) demonstraram uma associação significativa entre o alelo C e formas graves de colite ulcerativa e artrite idiopática juvenil, respectivamente. Esses resultados apontam para um possível papel do alelo C na intensificação da resposta inflamatória e na desregulação imunológica, indicando que esse SNP pode atuar como fator de risco em contextos clínicos específicos.

No contexto da ST, Santos *et al.* (2018) investigaram um outro polimorfismo do gene *PTPN22*, o SNP rs2476601 (G>A), na mesma população investigada nesse trabalho ($n=86$), e não observaram diferenças significativas nas frequências alélicas e genótípicas entre pacientes e grupo controle saudável. O genótipo homozigoto AA não foi observado em nenhum dos grupos e a baixa frequência do alelo A e do genótipo

GA foi semelhante entre os pacientes com ST e os controles saudáveis. Nenhuma associação significativa foi identificada entre esse polimorfismo e manifestações clínicas nas pacientes com ST.

Dessa forma, embora o tamanho amostral reduzido (n=53) inviabilize a realização de uma associação estatisticamente robusta, os resultados deste estudo com o polimorfismo rs2488457, em consonância com dados da literatura referente ao rs2476601 (n=86), indicam, até o momento, a ausência de associação direta entre variantes do gene *PTPN22* e a ocorrência de manifestações autoimunes em pacientes com ST. No entanto, a presença do alelo C e do genótipo CC em algumas populações sugere um possível papel modulador dessas variantes, o qual pode ser influenciado por fatores genéticos, ambientais ou epigenéticos específicos.

A identificação de alelos de risco é fundamental para a compreensão das bases genéticas envolvidas na desregulação imunológica frequentemente observada na ST. Estudos futuros com maior poder amostral e abordagem multicêntrica, preferencialmente considerando a diversidade genética da população brasileira, poderão elucidar melhor o impacto do rs2488457 na suscetibilidade a manifestações autoimunes em pacientes com ST e, futuramente, auxiliar na estratificação de risco e monitoramento clínico dessas pacientes.

7 CONCLUSÕES

1. A análise cariotípica confirmou o diagnóstico da ST em 131 paciente com suspeita clínica, sendo o cariótipo 45,X o mais frequente (52,68%), seguido pelo mosaicismo cromossômico (38,91%);
2. Entre as pacientes diagnosticadas com ST, 29% apresentaram algum tipo de doença autoimune/inflamatória crônica. O cariótipo 45,X foi o mais associado a essas comorbidades, entretanto, 23,69% das pacientes com presença do i(Xq) também apresentaram achados de DAIs e DICs;
3. A análise dos níveis de expressão do gene *PTPN22* revelou uma redução significativa em pacientes com ST em comparação com o grupo controle saudável (FC = -1,64; $p=0,00056$). Por outro lado, entre as pacientes com ST, aquelas com DAIs/DICs apresentaram níveis aumentados de expressão do gene *PTPN22* em relação as pacientes sem essas condições (FC = 1,67), embora essa diferença não tenha apresentado significância estatística ($p=0,589$);
4. A análise do polimorfismo rs2488457 do gene *PTPN22* demonstrou uma maior frequência do alelo variante C e do genótipo homozigoto CC na ST, porém sem significância estatística. Esses achados sugerem a necessidade de estudos complementares, bem como um tamanho amostral satisfatório, para investigar a possível associação entre esse polimorfismo e a suscetibilidade a manifestações autoimunes e inflamatórias crônicas em pacientes com ST.

REFERÊNCIAS

- ARBEL-EDEN, A.; SIMCHEN, G. Elevated mutagenicity in meiosis and its mechanism. **BioEssays**, v. 41, n. 4. 2019.
- ARMITAGE, L. H.; WALLET, M. A.; MATHEWS, C. E. Influence of PTPN22 Allotypes on Innate and Adaptive Immune Function in Health and Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 12. 2021.
- BAI B. et al. The Tyrosine Phosphatase Activity of PTPN22 Is Involved in T Cell Development via the Regulation of TCR Expression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19. 2023.
- BIANCHI, I. et al. The X chromosome and immune associated genes. **Journal of Autoimmunity**, v. 38, p. 187-192. 2012.
- BIANCO, B. et al. Analysis of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms in Turner syndrome patients. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 4, p. 326-329. 2012.
- BIANCO, B. et al. *PTPN22* polymorphism is related to autoimmune disease risk in patients with Turner Syndrome. **Clinical Immunology**, v. 72, p. 256-259. 2010.
- BISPO, A.V.S. et al. Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype. **Genet Mol Res**, v. 12, p. 4243-50. 2013.
- BROWNLIE, R. J. et al. Regulation of T Cell Signaling and Immune Responses by PTPN22. **Molecular and Cellular Biology**, v. 44, n. 10, p. 443-452. 2024.
- BUCERZAN, S. et al. Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome (monocentric study). **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 13, p. 613–622. 2017.
- BUFALO, N. E. et al. Polymorphisms of the genes CTLA4, PTPN22, CD40, and PPARG and their roles in Graves' disease: susceptibility and clinical features. **Endocrine**, v. 71, n. 1, p. 104-112. 2020.
- CASTO C. et al. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. **Genes**, v. 12, n. 2, p. 222. 2021.
- CHEN, Z. et al. Association of PTPN22 gene (rs2488457) polymorphism with ulcerative colitis and high levels of PTPN22 mRNA in ulcerative colitis. **Int J Colorectal Dis**, v. 28, n. 10, p. 1351-1358. 2013.
- DAVENPORT, M. L. Approach to the patient with Turner syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 4, p. 1487-1495. 2010.
- DAWOODI, S.; RIZVI, S. AA.; ZAIDI, A. K. Chapter Seven- Innate immune responses to SARS-CoV-2. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 202, p. 127-154. 2024.
- DONATE, P., DAVILA, M.R., PRAKASH, S.K. Health disparities in Turner Syndrome: UTHealth Turner Syndrome research registry. **Rare Dis Orphan Drug J**, v. 2, n.1. 2023.

- DONK, L. H. V. D. et al. Separate signaling events control TCR downregulation and T cell activation in primary human T cells. *Immunity, Inflammation and Disease*, v. 9, n. 1, p. 223-238. 2021.
- ELSHEIKH, M. et al. Turner's syndrome in adulthood. **Endocrine Reviews**, v. 23, n. 1, p. 120-140. 2002.
- FANG, H. et al. X-factors in human disease: impact of gene content and dosage regulation. **Human Molecular Genetics**, v. 30, n. 20, p. 285-295. 2021.
- FUKAMI, M.; SEK, A.; OGATA, T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature. **Molecular Syndromology**, v. 7, n. 1, p. 3–11. 2016.
- GATTO, M. et al. Influence of the Immune System on Cardiovascular Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 8, p.e20230398. 2023.
- GAWLIK, A. M. et al. Immunological profile and predisposition to autoimmunity in girls with Turner Syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 307. 2018.
- GÓMEZ-ESCODA, B.; WU, P-Y. J. Roles of CDK and DDK in genome duplication and maintenace: meiotic singularities. **Genes**, v. 8, n. 3, p. 105. 2017.
- GRAVHOLT, C. H. et al. Clinical Practice Guidelines for the Care of Girls and Women with Turner Syndrome. **Eur J Endocrinol**, v. 190, n. 6, p. 53-151. 2024.
- GRAVHOLT, C. H. et al. The changing face of Turner Syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 44, n. 1, p. 33-69. 2023.
- HA, G. et al. Measuring and modeling the dynamics of mitotic error correction. **Biophysics and Computational Biology**, v. 121, n. 25. 2024.
- HALEA, A. J.; STEEGE, E.; HERTOOG, J. Recent advances in understanding the role of protein-tyrosine phosphatases in development and disease. **Developmental Biology**, v. 428, n. 2, p. 283-292. 2017.
- HAMJANE, N. et al. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. **Microvascular Research**. 2020.
- HASEGAWA, K. et al. PEST Domain-Enriched Tyrosine Phosphatase (PEP) Regulation of Effector/Memory T Cells. *Science*, v. 303, n. 5658, p. 685-689. 2004.
- HEMANI, F. et al. A case of early diagnosis of Turner syndrome in a neonate. **Cureus**, v. 13, n. 7. 2021.
- HERRERO-CERVERA, A.; SOEHNLEIN, O.; KENNE, E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. **Cell Mol Immunol**, v. 19, n. 2, p. 177-191. 2022.
- HOOK, E. B.; WARBURTON, D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45, X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying na origin by mitotic loss. **Hum Genet**, v. 133, n. 4, p. 417-424. 2014.

HUANG, A. C.; OLSON, S. B.; MASLEN, C. L. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 8, n. 11. 2021.

IBARRA-RAMÍREZ, M.; MARTÍNEZ-DE-VILLARREAL, L.E. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. **Medicina Universitaria**, v. 18, n. 70, p. 42–48. 2016.

JACKSON, M. et al. The genetic basis of disease. **Essays in Biochemistry**, v. 62, n. 5, p. 643-723. 2018.

JANYGA, S. et al. CD4⁺ cells in autoimmune thyroid disease. **Endokrynologia Polska**, v. 72, n. 5, p. 572-583. 2021.

KASER, D. The status of genetic screening in recurrent pregnancy loss. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 45, n. 1, p. 143-154. 2018.

KHATER, D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomedica*, v. 90, n. 3, p. 341-344. 2019.

KWON, A. et al. Risk of gonadoblastoma development in patients with Turner Syndrome with cryptic Y chromosome material. **Horm Cancer**, v. 8, n. 3, p. 166-173. 2017.

KWON, S. G. et al. Asymmetric contribution of blastomere lineages of first Division of the zygote to entire human body using port-zygotic variants. **Tissue Eng Regen Med**, v. 19, n. 4, p. 809-821. 2022.

KYRGIOS, I. et al. DNA hypermethylation of *PTPN22* gene promoter in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 10, p. 2131-2138. 2021.

LARANJEIRA, R. S. M. et al. Upregulation of FOXP3 may act on immunological misbalance in Turner syndrome. **Scandinavian Journal of Immunology**. 2022.

LARIZZA, D. et al. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: When lacks an X chromosome. *Jornal of Autoimmunity*, v. 33, p. 25-30. 2009.

LEE, H-G. et al. Bystander CD4⁺ T cells: crossroads between innate and adaptive immunity. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 8, p. 1255–1263. 2020.

LENG, X-F. et al. Gonadal dysgenesis in Turner syndrome with Y-chromosome mosaicism: Two case reports. **World Journal of Clinical Cases**, v. 8, n. 22, p. 5737–5743. 2020.

MARQUI, A. B. T. et al. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 363-370. 2015.

MCCUAIG, J. M. et al. Case report: Use of tumor and germline Y chromosomal analysis to guide surgical management in a 46, XX female presenting with gonadoblastoma with dysgerminoma. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 36, n. 5, p. 497–501. 2017.

- MIKHALCHENKO, A. et al. Induction of somatic cell haploidy by premature cell division. **Science Advances**, v. 10, n. 10. 2024.
- NUNES, M. R. et al. Clinical and cytogenetic characteristics of patients diagnosed with Turner syndrome in a clinical genetics service: cross-sectional retrospective study. **São Paulo Med J**, v. 139, n. 5, p. 435-422. 2021.
- PRAKASH, S. K. The impact of somatic mosaicism on bicuspid aortic valve and aortic dissection in Turner Syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v. 181, n. 1, p. 7-12. 2019.
- RAMÍREZ-PÉREZ, S. et al. *PTPN22* +788 G>A (R263Q) Polymorphism is Associated with mRNA Expression but it is not a Susceptibility Marker for Rheumatoid Arthritis Patients from Western Mexico. **Biochemical Genetics**, v. 57, n. 3, p. 455-465. 2019.
- ROMÁN-FERNÁNDEZ, I. V. et al. Altered *PTPN22* and IL10 mRNA Expression Is Associated with Disease Activity and Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus, **Diagnostics**, v. 12, n. 11. 2022.
- SAHAKYAN, A.; PLATH, K.; ROUGEULLE, C. Regulation of X-chromosome dosage compensation in human: mechanisms and model systems. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 372, n. 1733. 2017.
- SAITO, T. T.; COLAIÁCOVO, M. P. Regulation of crossover Frequency and distribution during meiotic recombination. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol**, v. 82, p. 223-234. 2017.
- SANTOS, L. O. et al. CTLA-4 gene polymorphisms are associated with obesity in Turner Syndrome. **Genet Mol Biol**, v. 4, n. 41, p. 727-734. 2018.
- SANTOS, L. O. et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and expression profile influence upon the immunological imbalance in Turner syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, n. 4, p. 505-513. 2019.
- SHANKAR, K. R. et al. Immunological profile and autoimmunity in Turner Syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 93, p. 415-422. 2021.
- SKUSE, D.; PRINTZLAU, F.; WOLSTENCROFT, J. Sex chromosome aneuploidies. **Handb Clin Neurol**, v. 147, p. 355–376. 2018.
- STANFORD, S. M.; BOTTINI, N. *PTPN22*: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. **Nat. Rev. Rheumatol.**, v. 10, n. 10, p. 602-611. 2014.
- THOMAS, S. M.; VEERABATHIRAN, R. Deciphering autoimmune susceptibility: a meta-analysis of *PTPN22* gene variants. **Immunologic Research**, v. 73, n.1. 2025.
- TIZAOUI, K. et al. The role of *PTPN22* in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 51, n. 3, p. 513-522. 2021.
- TOBÓN G. J. et al. Are autoimmune diseases predictable? **Autoimmunity Reviews**, v. 11, p. 259-266. 2012.

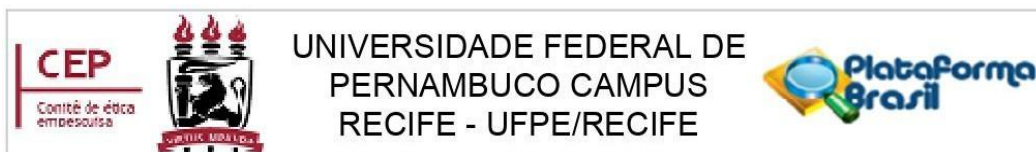
VIDA, B. et al. Associations of Karyotype and Age at Diagnosis with Physical Features and Comorbidities in Turner Syndrome: A Single-Site Experience. **The Application of Clinical Genetics**, v. 17, p. 1–10. 2025.

VILLANUEVA-ORTEGA, E. et al. Analysis of PTPN22, ZFAT and MYO9B polymorphisms in Turner Syndrome and risk of autoimmune disease. **International Journal of Immunogenetics**, v. 44, n. 4, p. 153-157. 2017.

VOGT, P. H. et al. Gonadoblastoma Y locus genes expressed in germ cells of individuals with dysgenetic gonads and a Y chromosome in their karyotypes include DDX3Y and TSPY. **Human Reproduction**, v. 34, n. 4, p. 770-779. 2019.

ZHI-DAN, F. et al. STAT4 rs7574865 G/T and PTPN22 rs2488457 G/C polymorphisms influence the risk of developing juvenile idiopathic arthritis in Han Chinese patients. **Plos one**, v. 10, n. 3. 2015.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de polimorfismos e expressão de genes relacionados com doenças autoimunes e inflamatórias crônicas na Síndrome de Turner

Pesquisador: Aldianne Barbosa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74384023.4.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.573.324

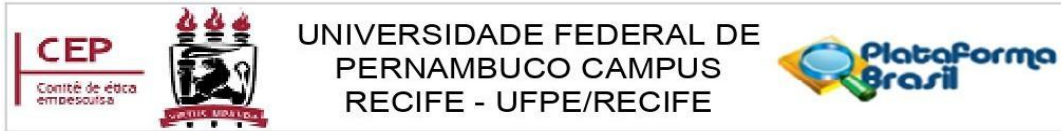
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal de caráter analítico, que visa estudar polimorfismos genéticos associados à quadros inflamatórios em pacientes com indicação clínica de Síndrome de Turner (ST). Para tanto, será investigada a possível associação de polimorfismos e expressão dos genes PTPN22, FCRL3, CD40, ZFAT, MYO9B, TSHR, IFIH1 e CARD9 com doenças autoimunes/ inflamatórias crônicas nestes pacientes. Serão realizadas coletas de amostras de sangue periférico para os testes envolvendo citogenética e biologia molecular, a ser realizado no Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana da UFPE. Além destes testes laboratoriais, serão analisados dados secundários de prontuários, solicitados previamente no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico – SAME. Caso necessários, pacientes poderão depois ser contatados por telefone. Serão avaliados características físicas, dados clínicos e idade. Serão incluídas apenas pacientes mulheres (n=150), entre 8 e 35 anos, portadoras de Síndrome de Turner. Serão excluídos da pesquisa indivíduos do sexo masculino e mulheres que possuam o cariótipo normal.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a possível associação de polimorfismos dos genes PTPN22, FCRL3, CD40, ZFAT, MYO9B, TSHR, IFIH1 e CARD9 com doenças autoimunes/ inflamatórias crônicas, bem como avaliar o perfil de expressão destes genes em pacientes com Síndrome de Turner.

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.573.324

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 12 de Dezembro de 2023

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br