



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CÁTOLICA DE GOIÁS**  
**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**

**INAYÊ SOUSA CRUZ**

**INTERFERÊNCIAS GÊNICAS NO HIPOTIREOIDISMO**

**GOIÂNIA**

**2024**

INAYÊ SOUSA CRUZ

## **INTERFERÊNCIAS GÊNICAS NO HIPOTIREOIDISMO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Médicas e da Vida, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota.

**GOIÂNIA**

**2024**

## RESUMO

Os processos metabólicos presentes no corpo humano podem sofrer várias influências das ações da glândula tireoide. A glândula tireoide, quando apresenta alterações, provoca manifestações clínicas neurocognitivas como efeito fenotípico no indivíduo, tendo como base diminuir T3(tri-iodotironina) e T4(tiroxina), levando ao hipotireoidismo, o qual afeta, aproximadamente, 200 milhões de pessoas no mundo. O hipotireoidismo é decorrente de várias fontes etiológicas, dentre elas: vírus, drogas, auto-imunidade e manifestações gênicas. Diante destes fatos, o objetivo deste estudo é identificar as possíveis interferências gênicas presentes no hipotireoidismo, através de uma revisão narrativa envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas. As mutações presentes na glândula tireoide comprometem significativamente sua função, levando ao surgimento, em sua maioria, do hipotireoidismo congênito. Os genes de evidência hipotireoidiana correspondem a: TTF2, PAX-8, POU1F1, HESX1, PROP1, FOXE1, GLIS3, LHX3, TTF1, TSHR, DIO2, DUOX2 e NKX-2. Com este estudo, foram referendadas e atualizadas as expressões gênicas capazes de atingir a glândula tireoide, propiciando um conhecimento maior sobre a mesma.

**Palavras-chave:** Genes. Glândula Tireoide. Hipotireoidismo. Hormônios tireoidianos. Mutações;

## **ABSTRACT**

The metabolic processes present in the human body can be influenced by the actions of the thyroid gland. The thyroid gland, when it presents alterations, causes neurocognitive clinical manifestations as a phenotypic effect in the individual, based on decreasing T3 (triiodothyronine) and T4 (thyroxine), leading to hypothyroidism, which affects approximately 200 million people in the world. Hypothyroidism is due to several etiological sources, including viruses, drugs, autoimmunity and genetic manifestations. In view of these facts, the objective of this study is to identify the possible genetic interferences present in hypothyroidism, through a narrative review involving exploratory research with a qualitative approach through bibliographic and electronic information sources. The mutations present in the thyroid gland significantly compromise its function, leading to the appearance, in its majority, of congenital hypothyroidism. The hypothyroid evidence genes correspond to: TTF2, PAX-8, POU1F1, HESX1, PROP1, FOXE1, GLIS3, LHX3, TTF1, TSHR, DIO2, DUOX2 and NKX-2. With this study, the gene expressions capable of reaching the thyroid gland were endorsed and updated, providing a greater knowledge about it.

**Keywords:** Gene. Thyroid gland. Thyroid hormones. Hypothyroidism. Mutations.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                | <b>5</b>  |
| <b>2 METODOLOGIA.....</b>                               | <b>6</b>  |
| <b>3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HIPOTIREOIDISMO.....</b> | <b>6</b>  |
| <b>4 DIAGNÓSTICO DO HIPOTIREOIDISMO .....</b>           | <b>7</b>  |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>                                | <b>9</b>  |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>                                 | <b>10</b> |
| <b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>               | <b>10</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Os processos metabólicos presentes no corpo humano sofrem várias influências das ações glandulares. Dentre as várias glândulas, a tireoide quando alterada, proporciona manifestações clínicas significativas, afetando cerca de 200 milhões de pessoas no mundo, onde aproximadamente 60% (sessenta por cento) desconhecem que as apresentam<sup>1</sup>.

As disfunções tireoidianas se expressam com aumento da liberação dos hormônios T3(tri-iodotironina) e T4(tiroxina) ou a queda destes. Na primeira circunstância, temos o hipertireoidismo e na segunda o hipotireoidismo, o qual é a doença endócrina mais comum, tendo como prevalência entre 0,1 a 2%, acometendo preferencialmente mulheres na faixa etária entre 30 a 50 anos<sup>1</sup>.

O hipotireoidismo registra vários efeitos fenotípicos, dentre eles: comprometimentos neurocognitivos, bradicardia, reflexo aquileu lentificado, pele grossa e seca, fraqueza, letargia, fala lenta, edema de pálpebras, sensação de frio, diminuição da sudorese, macroglossia, edema facial, cabelo seco e sem brilho, aumento da área cardíaca (ao raio-x), palidez de pele, perturbações da memória, constipação periférica, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, abafamento de bulhas cardíacas, dor precordial e baixa acuidade visual entre muitos outros<sup>1,2</sup>.

Os fatores etiológicos do hipotireoidismo são variados, tendo como registros<sup>3</sup>:

- Autoimune - Doença de Hashimoto;
- Tireoidite - Viral, autoimune, silenciosa e pós-parto;
- Destruição glandular - Pós-cirurgia, terapia com iodo radioativo, radiação externa cervical, doença infiltrativa (sarcoïdose, amiloidose, linfoma, carcinoma metastático);
- Drogas - Deficiência ou excesso de iodo, uso de litio, uso do medicamento Amiodarona;
- Hereditário ou congênito - Defeitos na síntese hormonal, disgenesia, aberrações cromossômicas;
- Centrais - Doenças hipofisárias, deficiência do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e deficiência do hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrofina (TRH).

Devido a esta vasta etiologia, estudos inovadores baseados nos resultados

do projeto genoma humano, vêm sendo implementados e fundamentados com questionamentos dos possíveis fatores de riscos determinantes do hipotireoidismo. Tais fatores são abordados como fortes (idade, sexo, potenciais etiologias...) e fracos (doenças preexistentes como Diabetes Mellitus, Síndrome do Ovário Policístico...). Esta realidade leva a uma série de aspectos que permitem avaliar a debilidade individual derivada da fragilidade da glândula, englobando polimorfismos no metabolismo hormonal e suscetibilidade herdada, além da existência de genes envolvidos com a fraqueza ou mesmo a resistência de cada indivíduo<sup>4</sup>.

Baseado nestes avanços, este estudo pretende elucidar e atualizar estudantes e profissionais da área da saúde sobre as interferências gênicas diretas no hipotireoidismo, propiciando com isto maior conhecimento sobre a glândula tireoide.

## **2 METODOLOGIA**

Procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Scielo, PubMed, MEDLINE e Google acadêmico. As palavras-chave utilizadas, no português, foram: Genes, Glândula Tireoide, Hipotireoidismo, Hormônios tireoidianos, Mutações; e no inglês: Gene, Thyroid gland, Thyroid hormones, Hypothyroidism, Mutations.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto neste trabalho de pesquisa científica, tendo como critérios, os estudos publicados entre 2005 a 2024 que abordaram a relação de Interferência genética/gênica no hipotireoidismo.

O critério de exclusão dos artigos correspondeu aos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitiam identificar o objetivo proposto

## **3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HIPOTIREOIDISMO**

A tireoide é a primeira glândula endócrina que surge durante o desenvolvimento embrionário. Sua organogênese tem início a partir do espessamento endodérmico (divertículo tireoideo) mediano no assoalho da faringe primitiva. Este divertículo se move caudalmente e se posiciona em situação cervical

final por volta da sétima semana de gestação. As células foliculares, responsáveis pela biossíntese hormonal, derivam quase exclusivamente do primórdio tireoideo. Sua diferenciação começa quando a migração se completa<sup>5</sup>.

Vários fatores de transcrição são indispensáveis na evolução desta glândula seja no contexto migratório, seja como proliferativo<sup>6</sup>. Quando comprometida com distúrbios/diferenciações, como no caso do hipotireoidismo, temos como classificá-lo distintamente de acordo com as possibilidades etiológicas em<sup>3</sup>:

- :
- Segundo o momento de ocorrência
    - **congênitas** (perturbação nata)
    - **adquiridas** (ocorre tardiamente)
  - Conforme o local da lesão
    - **primário** (específica da tireoide)
    - **Secundário** (hipófise)
    - **Terciário** (hipotálamo) } **central**
  - Pela sua intensidade
    - **clínico** (manifestada)
    - **Subclínico ou franco** (branda)<sup>3</sup>

#### 4 DIAGNÓSTICO DO HIPOTIREOIDISMO

De conformidade com as características clínicas tem-se como avaliações principais e resultados esperados no hipotireoidismo<sup>6</sup>:

- Dosagem dos hormônios TSH, T3 e T4 livre(T4L) - normalmente, o primeiro hormônio a ser alterado é o TSH (a disfunção tireoidiana levará ao feedback causando aumento deste). Com o tempo, o aumento não será capaz de manter-se promovendo queda de T3 e T4<sup>6</sup>. Como abrangência de avaliação temos no Hipotireoidismo primário – elevação de THS e queda de concentração de T4L; Hipotireoidismo subclínico (HTSC) – níveis de THS elevados e T4Le T3 livre (T3L) normais; e Hipotireoidismo central – baixa concentração de THS e T4L<sup>6</sup>.
- Análise de anticorpos antitireoidianos - Anti-TPO(anticorpo contra a enzima peroxidase tireoidiana) – Presente em 80% dos pacientes com tireoidite autoimune. Anti-TG (anti-tireoglobulina) - Presente em 60% dos pacientes<sup>7</sup>.
- Dosagem de colesterol, glicemia de jejum, creatina-fosfoquinase e homocisteína – Resultados aumentados<sup>7</sup>

No que tange às evidências gênicas e identificação molecular, temos como identificação através da técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) as evidências e importâncias distribuídas, em ordem numérica crescente de cromossomos, no **Quadro 1**<sup>8</sup>:

**Quadro 1 – GENES ATUANTES NO HIPOTIREOIDISMO**

| GENES                    | LOCUS CROMOSSÔMICO | AÇÃO GÊNICA  | IMPORTÂNCIA NO HIPOTIREOIDISMO  |
|--------------------------|--------------------|--|---|
| TTF2                     | 1p13.1             | Atua como regulador na embriogênese e tumorigênese, interagindo com o DNA.   | Relacionado à disgenesia tireoidiana (TD) e hipotireoidismo congênito, com base homozigótica diminuindo expressão precoce no estágio de broto da tireoide <sup>8</sup>  |
| PAX-8                    | 2q12-q14           | Regulador transcricional da organogênese, interagindo com o DNA através de domínios específicos (paired domain) essenciais à formação de vários tecidos.   | Exibem penetrância ou expressividade variável vinculando-se à disgenesia tireoidiana, hipotireoidismo congênito com hipoplasia da tireoide <sup>8</sup>   |
| POU1F1                   | 3p11               | Fator transcricional hipofisário de transmissão recessiva ou dominante   | Produção hipofisária anterior deficiente de TSH. Associado ao hipotireoidismo congênito ou central <sup>8</sup>   |
| HESX1                    | 3q21               | Fator de transcrição hipofisário   | Produção hipofisária deficiente de TSH. Associado ao hipotireoidismo congênito ou central <sup>7</sup>  |
| PROP1                    | 5q11               | Fator de transcrição para o PIT1   | Inativação recessiva resulta na deficiência de GH, PRL, TSH, LH e FSH. Associado ao hipotireoidismo congênito ou central <sup>8</sup> .   |
| FOXE1<br>FKHL15<br>TTTF2 | 9q22.33            | Fator de transcrição exercendo papel na morfogênese da tireoide  | Na glândula tireoide adulta, pode servir como um repressor, levando ao hipotireoidismo congênito <sup>6</sup>   |
| GLIS3                    | 9p24.2             | Fator de transcrição Gli-similar 3 (GLIS3) pertence à família do fator de transcrição de dedo de zinco tipo Krüppel e está envolvido em diversos processos celulares, incluindo proliferação, apoptose, diferenciação e desenvolvimento. | Identificação de mecanismo causal para gerar. TSH elevado e T4 baixo na presença de um amplo espectro de anormalidades estruturais da tireoide, incluindo atireose, hipoplasia, fibrose perifolicular e intersticial <sup>8</sup> . |
| LHX3                     | 9q34               | Fator transcricional hipofisário   | Produção hipofisária deficiente de TSH. Associado ao hipotireoidismo congênito ou central <sup>7</sup>  |
| TTF1                     | 14q13              | Primeiro gene a se manifestar na regulação e desenvolvimento tireoidiano   | Leva à desordem na organogênese caracterizando hipotireoidismo congênito <sup>8</sup>   |
| TSHR                     | 14q31              | Estimula a captação de iodo, a síntese e secreção de hormônios tireoidianos e a proliferação de células foliculares. Importante controlador do metabolismo das células da tireoide   | Diminui produção hormonal tireoidiana, aumentando produção nos níveis de TSH. Registros levam à interferência de hipotireoidismo franco <sup>7,8</sup>  |

|                          |                 |  |   |
|--------------------------|-----------------|--|---|
| <b>DIO2<br/>FT4</b>      | <b>14q31.1</b>  | catalisa a conversão do pró-hormônio tiroxina no hormônio tireoidiano bioativo triiodotironina) por desiodação 5' do anel externo  | Leva ao registro de hipotireoidismo primário, em detrimento da reposição de T4. Caso esteja acima gera o hipotireoidismo subclínico apresentando dependência no grau de elevação do TSH <sup>5</sup>                        |
| <b>DUOX2<br/>DUOXA2</b>  | <b>15q21.1</b>  | Enzima NADPH-oxidase necessária para a biossíntese de peróxido de hidrogênio na tireóide e seu fator de maturação DUOXA2 é necessário para o tráfego de DUOX2 do retículo endoplasmático para a membrana plasmática. | A perda de função está associada ao hipotireoidismo congênito grave e permanente levando à intercorrência circulatórias <sup>6,8</sup>  |
| <b>NKX-2<br/>NKX-2.1</b> | <b>20p11.22</b> | Fator de transcrição que atua na organogênese da tireoide.   | Mutações monoparalelas deste gene foram encontradas em pacientes com hipotireoidismo congênito, disgenesia tireoidiana, ectopia ou hipoplasia da glândula tireoide, levando à registros de desordem hormonal <sup>8</sup> . |

Fonte: Autoral

## 5 DISCUSSÃO

A associação dos metabolismos dos hormônios tireoidianos com variação genética na população humana tem promovido uma série de avaliações na identificação do hipotireoidismo<sup>9</sup>. Mutações pontuais, com substituição de bases, sem sentido, e pequenas deleções/inserções aparecem com frequência no contexto<sup>8</sup>, criando achados que sugerem, apesar de poucos referencias teóricos, fatores de heterogeneidade genética e herança disgênica<sup>10</sup>.

Os genes registrados no **Quadro 1** foram distribuídos, em ordem crescente da identificação no cariótipo humano, com o intuito de facilitar entendimento e localização, não se atendo à potencialidade e/ou maior no número de exposição. Os 13 (treze) genes/polimorfismos encontrados como atuantes no hipotireoidismo fazem menção à ação/reação como fatores de transcrição, enzimas e receptores proteicos presentes nos cromossomos autossomos 1, 2, 3, 5, 9, 14, 15 e 20, o que é previsível no estudo de Szczepanek-Parulska & Cols.(2017), onde foram referendados como os genes de mutações sem sentido os genes POU1F1, FOXE1, TTF1 e NKX-2; com inserção de bases TTF2 e PAX-8; e microdeleções, HESX1, PROP1, GLIS3, LHX3, TSHR, DIO2, DUOX2<sup>11</sup>.

Os autossomos mais afetados corresponderam aos 9 e 14 (3 representantes de cada), submetacêntrico e acrocêntrico, respectivamente. Tais cromossomos, segundo Briet & Cols.(2018), fazem parte dos cromossomos mais susceptíveis de

mutações (ainda não esclarecido)<sup>12</sup>.

A maioria dos registros revela o hipotireoidismo congênito como o mais evidente, fato este diretivo ao processo embrionário, o qual está mais exposto e susceptível às interferências do meio e das exposições irregulares na divisão molecular (fases da interfase) e divisões celulares. Tais esclarecimentos são reforçados nas pesquisas de Parque (2021) e Zheng *et al* (2020), onde estabelecem o meio, estilo de vida e genética como potenciais implementadores de mutações nos adventos hormonais<sup>13, 14</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

As mutações presentes na glândula tireoide comprometem significativamente sua função, levando ao surgimento, em sua maioria, do hipotireoidismo congênito. Os genes de evidência hipotireoidiana correspondem a: TTF2, PAX-8, POU1F1, HESX1, PROP1, FOXE1, GLIS3, LHX3, TTF1, TSHR, DIO2, DUOX2 e NKX-2.

Com este estudo, foram referendadas e atualizadas as expressões gênicas capazes de atingir a glândula tireoide, propiciando um conhecimento maior sobre esta estrutura orgânica tão importante para a estabilidade e equilíbrio do ser humano.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amouzegar A, Mehran L, Takyarm M, Abdih H, Azizi F. Tehran Thyroid Study (TTS) Int. J. Endocrinol. Metab. 2018;16(4 Supl.):e84727.
2. Alzahrani AS, Mourd MA, HafezK, Almaghamsy AM, Alamri FA, Juhani NRA *et al*. Diagnosis and management of hypothyroidism in Gulf Cooperation Council (GCC) countries. Adv. Ther. 2020;37(7):3097-3111.
3. Sapuppo G, Tavarelli M, Cannata E, Spina ML, Russo M, Scollo C *et al*. Risco de distúrbios benignos e malignos da tireoide em indivíduos tratados para neoplasia pediátrica/adolescente: papel da triagem morfológica e funcional. Children MDPI. 2021;8(9):767-80.
4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas Jm Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(1):1550-62.

5. Vulsma T, Vijlder JJM. Thyroid disease in newborns, infants and children. In: Wass JA, Shalet SM, editors. *Endocrinology and diabetes* Oxford: University Press; Arq Bras Endocrinol Metab 48 (1) 2004;48(11):532-44.
6. Dias DSR, Carvalho LL, Figueiredo SBC, Santos TC, Polônio PR, Silva ALN *et al.* Diagnóstico e rastreamento de hipotireoidismo em adultas não grávidas. *Brazilian Journal of Development* . 2022;8(3):221-5;
7. Samuels MH. Doença da tireoide e cognição. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:529–543.
8. Hussein BI, Hadi MA. The association of TSHR Gene rs2268458 polymorphism with hypothyroidism in females of Babylon Province—Iraq. *J. Univ. Babylon Pure Appl. Sci.* 2018;23(8):7-18.
9. Davis JD, Tremont G. Aspectos neuropsiquiátricos do hipotireoidismo e reversibilidade do tratamento. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(1):49–65.
10. Correia N, Mullally S, Cooke G. Evidência de um defeito específico na memória do hipocampo no hipotireoidismo evidente e subclínico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):3789–97.
11. Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Wartofsky L, Ruchala N. Hemiagênese da tireoide: Incidência. Significado clínico e antecedentes genéticos. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2017;102(1):3124-37.
12. Briet C, Suteau-Courant V, Munier M, Rodien P. Receptor de tireotropina, ainda há muito a ser aprendido com os pacientes. *Melhor prática. Res. Clin. Endocrinol.Metab.* 2018;32(2):155-64.
13. Parque KS. Análise da frequência mundial de portadores e prevalência genética prevista de hipotireoidismo congênito autossômico recessivo com base em um banco de dados da população geral. *Genes.* 2021;12(1):863-5.
14. Zheng Z, Yang L, Sun C, Wu J, Luo F, Zhou W, Lu W *et al.* Correlação de genótipo e fenótipo em uma coorte de pacientes chineses com hipotireoidismo congênito com mutações DUOX2. *Translation Medicine.* 2020;8(1):1649-50.