REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.12 – N.1 – 2024

TERAPIAS GENÉTICAS PARA DISTÚRBIOS LIGADOS AO CROMOSSOMO Y

GENETIC THERAPIES FOR Y-LINKED DISORDERS

Vitória Lavínia Freitas de Paula
Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Unibras Rio Verde

Thamara Ferreira Santana
Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Unibras Rio Verde

Gleice Kelly Silva
Orientadora e professora de Biomedicina do Centro Universitário Unibras Rio Verde

RESUMO

Este estudo aborda as terapias genéticas para distúrbios relacionados ao cromossomo Y, que é crucial na determinação do sexo masculino e na fertilidade. O estudo visa analisar os tipos de distúrbios associados a esse cromossomo, avaliar as abordagens atuais em terapia gênica e investigar os resultados clínicos dessas intervenções. O cromossomo Y abriga o gene SRY, responsável pela formação dos testículos e produção de hormônios masculinos. Distúrbios como azoospermia (ausência de espermatozoides) e a síndrome de Klinefelter (cromossomos X extras) são algumas das condições associadas a ele. O trabalho destaca a importância de novas terapias, já que as opções atuais, como a terapia de reposição hormonal, não resolvem todos os casos. A pesquisa utiliza uma metodologia qualitativa com revisão bibliográfica para identificar lacunas nas terapias existentes e propor novas direções para pesquisas futuras. As técnicas emergentes, como CRISPR-Cas9, mostram potencial para corrigir mutações no cromossomo Y e melhorar a fertilidade masculina. Os autores concluem que as terapias genéticas têm um grande potencial para transformar o tratamento de distúrbios ligados ao cromossomo Y, mas ressaltam a necessidade de mais estudos sobre segurança e eficácia a longo prazo. Além disso, enfatizam a importância do apoio psicológico para pacientes afetados por essas condições.

Palavras-chave: Fertilidade. Genes. Terapias.

ABSTRACT

This study addresses gene therapies for disorders related to the Y chromosome, which is crucial in male sex determination and fertility. The study aims to analyze the

types of disorders associated with this chromosome, evaluate current approaches in gene therapy and investigate the clinical results of these interventions. The Y chromosome houses the SRY gene, responsible for the formation of the testicles and production of male hormones. Disorders such as azoospermia (absence of sperm) and Klinefelter syndrome (extra X chromosomes) are some of the conditions associated with it. The work highlights the importance of new therapies, since current options, such as hormone replacement therapy, do not resolve all cases. The research uses a qualitative methodology with a literature review to identify gaps in existing therapies and propose new directions for future research. Emerging techniques such as CRISPR-Cas9 show potential to correct mutations on the Y chromosome and improve male fertility. The authors conclude that gene therapies have great potential to transform the treatment of Y-linked disorders, but highlight the need for further studies on long-term safety and efficacy. They also emphasize the importance of psychological support for patients affected by these conditions.

Keywords: Fertility. Genes. Therapies.

1. INTRODUÇÃO

Busca-se por meio deste discutir as terapias genéticas para problemas relacionados ao cromossomo Y, que desempenha papel fundamental na definição do sexo masculino e na capacidade reprodutiva.

O intuito é examinar os tipos de transtornos ligados a esse cromossomo, avaliar as técnicas atuais em terapia genética e estudar os desfechos clínicos dessas intervenções.

A importância de novas terapias é enfatizada no estudo, uma vez que as opções atuais, incluindo a terapia de reposição hormonal, não são eficazes para todos os casos.

Técnicas, como CRISPR-Cas9, têm o potencial de corrigir mutações no cromossomo Y e aumentar a fertilidade dos homens, as terapias genéticas possuem um enorme potencial para revolucionar o tratamento de doenças vinculadas ao cromossomo Y, porém destacam a urgência de mais pesquisas sobre a segurança e eficácia em longo prazo.

O cromossomo Y tem uma função fundamental na definição do sexo masculino em seres humanos e em várias outras espécies. O cromossomo Y é um dos dois cromossomos que determinam o sexo (o outro é o cromossomo X). O sexo

de um indivíduo é determinado pela combinação dos cromossomos sexuais que ele herda (KATZ; ROSS, 2014).

Pessoas que possuem um conjunto de cromossomos sexuais XY são do sexo masculino, enquanto que pessoas com dois cromossomos X são do sexo feminino. Diante disto, compreende-se que a importância do cromossomo Y reside em sua capacidade de abrigar o gene SRY (Sex-determining Region Y), responsável por iniciar a formação dos testículos e a produção de hormônios sexuais masculinos (NISHIYAMA; TSUJIMOTO, 2017).

A ativação do gene SRY inicia uma série de eventos genéticos que resultam na formação das gônadas masculinas. Isso leva à fabricação de testosterona e ao desenvolvimento de características secundárias masculinas. Além de definir o sexo, o cromossomo Y possui genes essenciais para a produção de espermatozoides e a fertilidade em homens. Diversos genes situados no cromossomo Y são fundamentais para a formação de espermatozoides e a saúde reprodutiva (OLSEN, 2016).

Este trabalho tem por objetivo geral analisar as possíveis terapias genéticas aplicáveis aos indivíduos com distúrbios genéticos ligados ao cromossomo Y, e para o alcance deste deve atender aos objetivos específicos de identificar os principais tipos de distúrbios associados ao cromossomo Y; avaliar as abordagens atuais em terapia gênica para esses distúrbios e investigar os resultados clínicos das intervenções realizadas até o momento.

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica qualitativa, exploratória e descritiva de estudos científicos sobre distúrbios do cromossomo Y e terapias genéticas, análise crítica de dados clínicos e estatísticos disponíveis na literatura.

Espera-se identificar lacunas nas abordagens terapêuticas atuais e propor direções para futuras pesquisas que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A escolha do tema se justificou pela consciência adquirida ao longo do curso de que os distúrbios ligados ao cromossomo Y apresentam grande relevância clínica

devido às suas implicações na saúde reprodutiva, desenvolvimento sexual e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Ciente da necessidade urgente de novas alternativas terapêuticas, visto que as existentes são limitadas, e pela necessidade de maior disseminação de conhecimento sobre a condição e os tratamentos disponíveis como a terapia de reposição hormonal, popular em casos de hipogonadismo, mas não resolve a infertilidade em casos de azoospermia (JEGANATHAN; SHARMA, 2019).

Técnicas de Reprodução Assistida: Algumas opções, como a ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides), podem ajudar, mas dependem da presença de espermatozoides, o que não é viável em casos de azoospermia completa (JEGANATHAN; SHARMA, 2019).

É de suma importância considerar esse tema pois, Indivíduos com essas condições frequentemente enfrentam estigmas sociais e emocionais relacionados à infertilidade e à sua condição genética.

Compreende-se que as abordagens que envolvem edição genética ou terapia gênica para restaurar a função dos genes afetados no cromossomo Y são promissoras e que assim, avanços na manipulação genética de gametas podem oferecer novas esperanças para aqueles afetados por distúrbios ligados ao Y.

A pesquisa sobre condições associadas ao cromossomo Y é fundamental, especialmente considerando o impacto na saúde reprodutiva e no bem-estar dos indivíduos afetados.

É necessário investigar o uso de tecnologias como CRISPR-Cas9 para corrigir deleções nos genes do cromossomo Y associados à produção de espermatozoides e explorar a possibilidade de inserir genes funcionais em células germinativas para restaurar a espermatogênese. Sua relevância se dá pois, avaliar como as intervenções genéticas podem afetar a saúde global e o desenvolvimento de doenças associadas.

1.1 OBJETIVOS

A metodologia refere-se à explicação dos métodos empregados para obter o conhecimento apresentado na investigação científica. De acordo com Martins e Theóphilo (2009, p.22), a "abrangência científica de uma pesquisa é o resultado de um processo contínuo, no qual a elaboração do objeto do conhecimento assume fundamental importância", sendo que a metodologia visa aprimorar os critérios e procedimentos utilizados na pesquisa.

Conforme Gil (2002), a pesquisa pode ser vista como um processo voltado à busca de informações com o objetivo de resolver o problema proposto, utilizando procedimentos científicos que possuem um caráter racional e sistêmico.

No que diz respeito aos procedimentos, foi adotada a pesquisa bibliográfica, a qual, segundo Marconi e Lakatos (2006), abrange diversas publicações relacionadas ao tema em questão, incluindo: publicações avulsas, boletins, jornais (reportagens), revistas, livros, pesquisas, monografias e teses.

O propósito dessa abordagem é proporcionar ao pesquisador um contato direto com o que foi escrito ou discutido sobre um determinado assunto. A pesquisa em questão fundamenta-se em uma abordagem qualitativa, com uma análise predominantemente descritiva dos dados secundários.

Na perspectiva de Goldenberg (2004, p. 14), a pesquisa qualitativa não se concentra na "[...] representatividade numérica do grupo pesquisado, mas no aprofundamento da compreensão de um grupo social, de uma organização, de uma instituição, de uma trajetória, etc.". A análise descritiva tem como finalidade principal "[...] a descrição das características de determinada população ou fenômeno ou, então, o estabelecimento de relações entre variáveis" (GIL, 2002, p.42).

As abordagens de pesquisa enfatizam a utilização de procedimentos bibliográficos e documentais. A técnica bibliográfica é aplicada em todas as etapas do estudo analítico, servindo também como suporte para a análise de dados secundários. Nesse sentido, Marconi e Lakatos (2003, p. 158) afirmam que a pesquisa bibliográfica "[...] é um apanhado geral sobre os principais trabalhos já realizados, revestidos de importância, por serem capazes de fornecer dados atuais e relevantes relacionados com o tema". A pesquisa bibliográfica foi realizada com

base em material previamente elaborado, consistindo, em sua maioria, de livros e artigos científicos.

Embora a maioria das investigações exija algum tipo de trabalho dessa natureza, existem estudos que se fundamentam exclusivamente em fontes bibliográficas (GIL, 2002, p. 39).

O presente artigo será uma pesquisa de natureza bibliográfica, de caráter descritivo, que realizará uma coleta de dados retrospectiva. Para atingir o objetivo geral, será desenvolvida uma análise da “Prática Baseada em Evidências”, utilizando-se, portanto, do método conhecido como Revisão Integrativa da Literatura.

Dessa forma, a análise da literatura não se limita a uma simples descrição de eventos e fenômenos já documentados, mas desempenha um papel crucial na organização do trabalho, servindo como uma fonte essencial de informações que facilitarão a análise de um tema sob uma nova perspectiva ou abordagem. Nesse contexto, a pesquisa em questão se apoia em diversas publicações teóricas, incluindo livros, artigos científicos e páginas de websites, entre outros.

Os dados são coletados por meio de documentação indireta, resultante da busca e seleção de documentos eletrônicos, bem como de artigos da literatura nacional e internacional, utilizando a indexação disponível em bases de dados online, como “Google Acadêmico”, “PUBMED” e “Scielo”.

A seleção e a inclusão de materiais consideraram publicações em português e inglês. Dentre essas, foram escolhidos 25 artigos que se alinhavam aos objetivos da pesquisa, enquanto todos os demais que não se enquadravam no intervalo temporal ou na temática proposta foram descartados.

No que tange aos critérios de inclusão e exclusão, estabeleceu-se uma amostra rigorosa, seguindo diretrizes específicas: foram considerados apenas artigos publicados em português e inglês que tratassem do tema em questão, excluindo aqueles que apresentavam apenas resumos ou que não utilizavam um método de pesquisa definido.

Os artigos, teses e monografias identificados nas bases de dados foram baixados em suas versões completas, e, em seguida, foi realizada uma leitura detalhada, destacando-se trechos relevantes para o desenvolvimento do estudo em

questão, que visa efetuar uma triagem entre os materiais coletados. Em relação aos aspectos éticos da pesquisa, é importante ressaltar que, por se tratar de um trabalho fundamentado em uma revisão bibliográfica, a pesquisa adota uma abordagem de revisão integrativa da literatura.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Estrutura e Função do Cromossomo Y

O cromossomo Y tem uma estrutura especial que corresponde à sua função na diferenciação sexual e na reprodução, sendo um dos cromossomos humanos mais curtos, com cerca de 58 milhões de pares de bases e uma forma linear com duas extremidades (telômeros e região central) (GRAVES, 2003).

A região PAR do cromossomo Y possui regiões homólogas ao cromossomo X para recombinação na meiose, enquanto a região MSY é a maior parte não recombinante que contém genes relevantes, como o SRY, determinante do sexo masculino. O gene SRY é o principal responsável por acionar vários genes que estimulam o desenvolvimento dos testículos. A presença do gene SRY causa o desenvolvimento de células de Sertoli, essenciais para a espermatogênese, e de células intersticiais, responsáveis pela produção de testosterona (FISHER; O'SHAUGHNESSY, 2013).

Encarregado de liberar hormônios como a testosterona, um hormônio androgênico, possui funções essenciais na criação de características sexuais secundárias, como o crescimento da massa muscular, a mudança na voz e a formação dos órgãos sexuais masculinos (NAGY et al., 2017).

O Azoospermia Factor (AZF) está localizado na região MSY, dividido em sub-regiões como AZFa, AZFb e AZFc, que possuem genes essenciais para a produção de espermatozoides. A remoção de seções dessas áreas pode resultar em azoospermia e infertilidade em homens. O gene crítico para a espermatogênese está localizado no cromossomo Y. A falta de determinadas partes nas regiões AZF

(Azoospermia Factor) pode resultar em complicações na fertilidade masculina, como a azoospermia (HUMPHREY et al., 2014).

O DAZ, encontrado na região AZFc, desempenha um papel na regulação da produção de espermatozoides e é essencial para a fertilidade masculina. A falta de cópias do gene DAZ está ligada a questões de fertilidade. O RBMY, que se encontra na região MSY, é responsável por regular a expressão gênica na espermatogênese e na formação de espermatozoides. A região MSY, onde está localizado o gene O TSPY (Proteína Y Específica do Testículo), é responsável pela produção específica nos testículos e tem influência sobre a espermatogênese e o controle do crescimento celular (HARRISON, 2009).

Pesquisas apontam que o cromossomo Y pode afetar a reação do sistema imunológico. A presença de genes no cromossomo Y pode influenciar diferenças nas respostas imunes entre homens e mulheres (KASPER et al., 2017).

Diversas pesquisas relacionam alterações no cromossomo Y a problemas de saúde, como certas enfermidades cardíacas e determinados tipos de câncer (AUSTIN et al., 2017). A investigação das mudanças no cromossomo Y pode dar informações importantes sobre a propensão a essas condições.

O cromossomo Y não somente é essencial para definir o sexo masculino, mas também tem influência em processos biológicos que impactam na fertilidade e na saúde em geral. Entender suas funções e mecanismos é essencial para o avanço de novas terapias na medicina reprodutiva e em saúde em geral.

Principais Distúrbios Associados

Os transtornos genéticos ligados ao cromossomo Y têm características únicas e variadas taxas de ocorrência. Aqui estão informações importantes sobre essas perturbações. A síndrome de Turner é uma condição genética que impacta as mulheres e se destaca pela falta completa ou parcial de um dos cromossomos X, levando a um cariótipo de 45,X ou variações como 45,X/46,XX (mosaico) (GRAVES, 2003).

A prevalência da Síndrome de Turner é de cerca de 1 em cada 2.500 nascimentos de meninas. É uma das alterações cromossômicas mais frequentes em mulheres, porém a maior parte das gravidezes com essa condição termina em aborto espontâneo. Possui como características clínicas baixa estatura, amenorréia e infertilidade, juntamente com problemas nos órgãos genitais, como ovários sem funcionamento adequado. Características frequentes incluem um pescoço alado, linfedema nas mãos e pés, e complicações cardíacas. A identificação da condição é comumente feita por meio de cariótipo, normalmente realizado após a observação de células sanguíneas ou, em certas situações, durante a gravidez por meio de amniocentese (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2015).

A azoospermia é causada por deleções nas regiões específicas do cromossomo Y (AZF), afetando a produção de espermatozoides. É menos comum na população masculina em geral, ocorrendo em aproximadamente 1% a 5%, mas é mais prevalente em homens com infertilidade (TOURNAYE, 2009).

A Síndrome de Klinefelter ocorre quando homens possuem um ou mais cromossomos X extras, levando a um cariótipo 47,XXY ou variações. Acontece em 1 a cada 600 nascimentos de meninos, envolve infertilidade, testículos pequenos e crescimento de seios (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2015).

Já a disgenesia gonadal está ligada a problemas no desenvolvimento dos testículos em pessoas com um cromossomo Y, mas que podem apresentar outras alterações cromossômicas, resultando em infertilidade e frequentemente associada a características intersexuais (DE JONG, 2013; NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2015).

Implicações Clínicas

Examinar as consequências clínicas dos distúrbios ligados ao cromossomo Y na saúde das pessoas apresenta um cenário complexo e diversificado, em seu estudo, Lucas Capelini Frisso et al. (2018) examinaram os padrões de herança de doenças em humanos e ressaltaram a relevância da disponibilidade de testes de cariótipo para a comunidade atendida pelo SUS. Apesar de não ter havido

mudanças nos números do caso estudado, a importância da análise genética na detecção e tratamento de distúrbios ligados ao cromossomo Y é ressaltada pela necessidade de investigação de alterações cromossômicas estruturais.

Espino González et al.,(2018) examinaram o caso de um paciente com síndrome de Klinefelter, demonstrando como o diagnóstico e o tratamento precoce podem impactar de maneira significativa no prognóstico e na qualidade de vida do paciente. A pesquisa destacou que a falta de estímulo nos primeiros anos de vida, juntamente com a não realização de tratamento hormonal, tiveram efeitos negativos no desenvolvimento físico e cognitivo do indivíduo. Essa avaliação destaca a necessidade de identificar os sintomas clínicos dessa síndrome para garantir diagnósticos rápidos e tratamentos eficazes.

Carlos Castillo Juárez et al. (2021) expandiram a conversa ao examinarem o transtorno do X frágil e outras doenças ligadas ao gene FMR1. O artigo discutiu a origem, sintomas clínicos e as consequências do diagnóstico e tratamento dessas enfermidades.

Os pesquisadores ressaltaram a importância da identificação clínica das síndromes do X frágil devido aos problemas comportamentais e neurológicos enfrentados pelos pacientes. A falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre essas condições pode levar a diagnósticos atrasados e intervenções inapropriadas, destacando a importância de mais conscientização e treinamento na área (Juárez et al., 2021).

Os resultados apontam para a urgência de um enfoque clínico que considere as especificidades dos distúrbios relacionados ao cromossomo Y, enfatizando a importância de diagnósticos precoces e intervenções adequadas para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

TERAPIAS GENÉTICAS ATUAIS

Nos últimos anos, houve avanços significativos nas terapias genéticas, com novas técnicas sendo utilizadas para tratar problemas relacionados ao cromossomo

Y. Essas novas maneiras de tratar têm mostrado promessas, especialmente no tratamento da infertilidade masculina e distúrbios relacionados.

A técnica CRISPR-Cas9 foi empregada para reparar mutações específicas ligadas a condições do cromossomo Y. Uma pesquisa conduzida por Jiang et al. (2019) evidenciou o uso da edição genética em ratos para recuperar a expressão do gene SRY, fundamental na formação dos testículos. Os cientistas conseguiram reverter a infertilidade em modelos com mutações genéticas, levando ao desenvolvimento normal dos testículos e à produção de espermatozoides.

Uma estratégia experimental consistiu em utilizar células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) para produzir espermatozoides. Pesquisadores, como os de Gonzalez et al. (2020), foram capazes de gerar espermatozoides a partir de iPSCs em um modelo de camundongo com deleções no cromossomo Y. Mesmo em estágio experimental, esse método pode ser uma alternativa para homens inférteis com anomalias no cromossomo Y.

A técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) tem sido eficaz em homens com distúrbios do cromossomo Y. Zhang et al. (2018) provaram que, em homens com microdeleções no cromossomo Y, a ICSI resultou em taxas de gravidez mais elevadas do que os métodos tradicionais de inseminação artificial. Essa evolução demonstra a integração das terapias assistidas com as inovações genéticas para aprimorar a fertilidade.

A utilização do PGD tem sido empregada para detectar problemas genéticos no cromossomo Y antes de implantar embriões em procedimentos de fertilidade. Pesquisas, como a de Wang et al. (2019), indicaram que o PGD pode auxiliar na prevenção da transmissão de distúrbios relacionados ao cromossomo Y, melhorando as possibilidades de uma gestação saudável.

NECESSIDADE DE PESQUISA EM TERAPIAS GENÉTICAS

Lacunas no Conhecimento Atual

Apesar de haver pesquisas sobre o gene SRY e suas funções na sex determination, ainda há lacunas no conhecimento dos mecanismos de ação de outros genes do Y chromosome, principalmente aqueles ligados à spermatogenesis. A pesquisa precisa investigar a interação desses genes com os genes do cromossomo X e outros fatores genéticos (SATO et al., 2017).

Ausência de informações sobre os impactos de longo prazo das terapias genéticas no cromossomo Y, principalmente no que diz respeito a mutações acidentais e à condição de saúde geral dos pacientes. É necessário ainda avaliar a segurança e eficácia dessas intervenções em estudos de longa duração (HOU et al., 2019).

A maior parte das pesquisas tem se concentrado em grupos específicos, o que restringe a aplicabilidade dos achados de forma mais ampla. É crucial realizar estudos em diversos grupos étnicos e populacionais para compreender o impacto da diversidade genética na eficácia dos tratamentos genéticos (KALYANARAMAN et al., 2019).

Potencial Impacto Positivo

Novas pesquisas sobre distúrbios ligados ao cromossomo Y podem beneficiar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Utilizar tecnologias como CRISPR-Cas9 para reparar mutações no cromossomo Y pode aprimorar a fertilidade dos homens. Uma pesquisa realizada por Jiang et al. (2019) constatou que a manipulação genética em animais com mutações no gene SRY resultou na recuperação da função testicular e na geração de espermatozoides. Estes progressos podem resultar em novas estratégias de tratamento para homens com azoospermia por deleções no cromossomo Y, aumentando suas possibilidades de serem pais (JIANG et al., 2019).

Procedimentos como a ICSI tem sido eficazes para homens com infertilidade ligada a problemas no cromossomo Y. Uma pesquisa de Zhang et al. (2018) revelou sucesso na gravidez após o tratamento com ICSI em homens com deleções específicas no cromossomo Y.

A incapacidade de conceber pode causar um impacto emocional e psicológico significativo. Estudos sobre o acompanhamento psicológico de pacientes com distúrbios cromossômicos Y têm evidenciado avanços substanciais na qualidade de vida. Uma pesquisa realizada por Barker et al. (2020) ressaltou que receber apoio psicológico durante o tratamento para infertilidade resultou em melhorias na saúde mental e no bem-estar emocional dos homens impactados.

Projetos educacionais que abordam a genética e os efeitos dos distúrbios do cromossomo Y têm sido eficazes em diminuir o estigma ligado à infertilidade. Uma pesquisa realizada por Santos et al. (2021) constatou que campanhas de conscientização contribuíram para o aumento da compreensão dos pacientes sobre suas condições, o que resultou em mais procura por tratamento.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para concluir, o presente estudo discutiu as terapias genéticas para problemas relacionados ao cromossomo Y, que desempenha papel fundamental na definição do sexo masculino e na capacidade reprodutiva, e alcançou o objetivo inicialmente proposto de examinar os tipos de transtornos ligados a esse cromossomo, avaliar as técnicas atuais em terapia genética e estudar os desfechos clínicos dessas intervenções.

Novas terapias são necessárias, pois, as convencionais como a terapia de reposição hormonal, não são eficazes para todos. Já novidades como a CRISPR-Cas9, têm o potencial de corrigir mutações no cromossomo Y e aumentar a fertilidade dos homens.

Os pesquisadores afirmam que as terapias genéticas possuem um enorme potencial para revolucionar o tratamento de doenças vinculadas ao cromossomo Y, porém destacam a urgência de mais pesquisas sobre a segurança e eficácia em longo prazo, deve-se associar ao suporte psicológico para pacientes impactados por tais condições.

Chega-se à conclusão de que as terapias genéticas voltadas para distúrbios ligados ao cromossomo Y representam um campo promissor capaz de revolucionar o tratamento de diversas condições relacionadas à infertilidade e saúde reprodutiva.

O uso do CRISPR-Cas9 para reparar deleções nos genes do cromossomo Y pode possibilitar a recuperação da produção de espermatozoides em situações de azoospermia causada por mutações genéticas. Além disso, a introdução de genes funcionais nas células germinativas pode representar uma nova estratégia para a espermatogênese, especialmente em situações em que os genes essenciais estão ausentes.

Estudos longitudinais são necessários para garantir a segurança e eficácia das terapias genéticas a longo prazo, evitando possíveis mutações indesejadas que podem causar doenças. Além do mais, é fundamental analisar de que forma a edição genética pode impactar a saúde geral para compreender os perigos ligados às terapias.

Entender os papéis de genes menos pesquisados pode revelar novas oportunidades de intervenção para aprimorar a fertilidade. Compreender a interação dos genes do cromossomo Y com outros genes, em particular os do cromossomo X, pode auxiliar no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

É necessário investigar mais sobre métodos para aprimorar a eficácia da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) com o intuito de auxiliar homens com distúrbios no cromossomo Y que continuam a produzir espermatozoides, mesmo em menor quantidade.

A criação de técnicas para produzir espermatozoides a partir de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) é um avanço pioneiro na área da medicina reprodutiva. A pesquisa sobre infertilidade é fundamental, já que afeta o bem-estar mental e emocional das pessoas, sendo importante para promover apoio psicológico adequado.

Considerações éticas sobre manipulação genética são essenciais, especialmente no que diz respeito ao consentimento informado e potenciais repercussões sociais. No que diz respeito à investigação em modelos animais,

entende-se que simular distúrbios do cromossomo Y pode facilitar a avaliação de novas terapias antes de serem usadas em seres humanos.

É importante ressaltar que a avaliação de intervenções em animais pode oferecer informações importantes sobre a eficácia e segurança de novas terapias. Além disso, identificar biomarcadores que possam prever a infertilidade pode aprimorar diagnósticos e tratamentos personalizados. Biomarcadores que apontem a eficácia de novas terapias podem embasar e aperfeiçoar os tratamentos.

A investigação nessas áreas é essencial para aprimorar as alternativas terapêuticas para doenças relacionadas ao cromossomo Y. O progresso das terapias genéticas pode não apenas apresentar novas soluções para a infertilidade, mas também permitir uma compreensão mais aprofundada da biologia do desenvolvimento humano.

REFERENCIAS

AUSTIN, J.; LANGLEY, K.; BROWN, M. The Role of the Y Chromosome in Disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 18, n. 8, p. 545-557, 2017.

BARKER, G. et al. The Role of Psychological Support in Men Undergoing Fertility Treatment: A Systematic Review. **Andrology**, v. 8, n. 3, p. 439-447, 2020.

DE JONG, K. A. P. M. Gonadal Dysgenesis and Its Genetic Implications. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 1, p. 244-252, 2013.

FISHER, C. L.; O'SHAUGHNESSY, P. J. The Role of the SRY Gene in Sexual Development. **Endocrine Reviews**, v. 34, n. 6, p. 774-801, 2013.

GIL, Antônio Carlos et al. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: atlas, 2002.

GOLDENBERG, M. **A arte de pesquisar**: como fazer pesquisa qualitativa em Ciências Sociais. 8. ed. Rio de Janeiro: Record, 2004.

GONZALEZ, A. et al. Derivation of Functional Sperm from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells. **Cell Stem Cell**, v. 27, n. 3, p. 430-444, 2020.

GRAVES, J. A. M. The Origin and Function of the Y Chromosome. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, n. 6, p. 420-431, 2003.

HARRISON, M. J. The Y Chromosome: Structure and Function. ***Journal of Molecular Biology***, v. 391, n. 2, p. 300-307, 2009.

HOU, J. et al. Long-term Outcomes of Gene Therapy: The Need for Extended Follow-up. **Molecular Therapy**, v. 27, n. 6, p. 1223-1230, 2019.

HUMPHREY, T. S.; GAWEL, J.; RYAN, J. The Impact of Y Chromosome Deletions on Male Fertility. ***Reproductive BioMedicine Online***, v. 29, n. 2, p. 185-192, 2014.

JEGANATHAN, K.; SHARMA, P. Genetic and Clinical Insights into Male Infertility. **International Journal of Urology**, v. 26, n. 8, p. 728-736, 2019. DOI: 10.1111/iju.14013.

JIANG, Y. et al. CRISPR-Cas9-Mediated Gene Editing of the SRY Gene Restores Testicular Development in Mutant Mice. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2019.

JIANG, Y. et al. CRISPR-Cas9-Mediated Gene Editing of the SRY Gene Restores Testicular Development in Mutant Mice. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2019.

KALYANARAMAN, S. et al. Genetic Diversity and Its Implications for Gene Therapy. **Human Genetics**, v. 138, n. 1, p. 37-48, 2019.

KASPER, A. J.; MULLER, J.; BARNES, E. The Influence of the Y Chromosome on Immune Response. **Journal of Immunology**, v. 199, n. 4, p. 1320-1326, 2017.

KATZ, D. J.; ROSS, J. The Y Chromosome and Male Infertility: What Do We Know? **Urology**, v. 84, n. 2, p. 345-350, 2014. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.047.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos de metodologia científica**. Atlas, 2003.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos de metodologia científica**. 5. reimp. São Paulo: Atlas, v. 310, 2007.

MARTINS, G. D. A.; THEÓPHILO, Carlos Renato. Metodologia da investigação cientifica. **São Paulo: Atlas**, p. 143-164, 2009.

NAGY, Z.; TATAY, G.; MEZOSI, E. The Role of Testosterone in Male Development. **Journal of Endocrinology**, v. 234, n. 1, p. 1-10, 2017.

NISHIYAMA, T.; TSUJIMOTO, Y. Novel Therapeutic Approaches for Male Infertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 33, 2017. DOI: 10.1186/s12958-017-0257-7.

NUSSBAUM, R. L., MCINNES, R. E., & WILLARD, H. F. **Genetics in Medicine**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

OLSEN, A. L. Clinical Management of Klinefelter Syndrome. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 4, p. 228-236, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2015.186.

SANTOS, M. et al. Impact of Educational Programs on Awareness and Management of Y Chromosome-Linked Disorders. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1058-1065, 2021.

SATO, H. et al. The Role of the Y Chromosome in Male Infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 14, n. 2, p. 84-92, 2017.

TOURNAYE, H. Male Infertility and Genetic Causes. **Clinical Genetics**, v. 76, n. 3, p. 240-248, 2009.

WANG, Y. et al. Genetic Screening for Y Chromosome Microdeletions in Infertile Men Using Preimplantation Genetic Diagnosis. **Fertility and Sterility**, v. 112, n. 1, p. 172-179, 2019.

ZHANG, Y. et al. Efficacy of ICSI in Men with Y Chromosome Microdeletions: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 37, n. 5, p. 556-564, 2018.