

MUTAÇÕES GENÉTICAS EM PACIENTES AUTISTAS

Aline Aparecida Vidal¹, Elenice Stroparo²

Resumo

Os primeiros relatos sobre o autismo são conceituados por mitos e crenças, devido à época dos estudos, dado que o primeiro artigo publicado referente ao assunto foi em 1943, pelo psiquiatra Léo Kanner. A partir desta época, surgiram novos esclarecimentos relacionado ao transtorno até chegar a definição atual, designado de Transtorno do Espectro do Autismo - TEA, sendo o transtorno do desenvolvimento mais frequente em crianças mundialmente. O autismo tem início precoce, podendo ser diagnosticado antes dos 3 anos de idade, no qual afeta o desenvolvimento e comportamento do indivíduo. O TEA é caracterizado por ser um distúrbio complexo, o que dificulta o conhecimento de uma única etiologia para a patologia, consequência disso é a particularidade da patogênese em cada paciente. A evolução de testes e o crescente conhecimento proveniente de pesquisas genéticas têm favorecido a descoberta de alterações prevalentes nos casos do transtorno, visto que, mutações nos genes SHANK2 e SHANK3 são comumente identificadas e com relação no fenótipo do autismo. Outras Variações nos Números de Cópias ou variações *de novo* são associadas ao transtorno como GABRB3, GABRA5, GABRG3, NLG1 a NLG5, NRXN1, CNTN4, CNTNAP2, NLGN3 e NLGN4X, genes da família FOX, PARK2, dentre outros. O Transtorno do Espectro do Autismo pode ter correlação com síndromes genéticas, seja na forma de comorbidade ou em condições que podem causar o distúrbio. O TEA tem forte indício genético em sua etiologia, contudo, ainda necessita-se de complementação para as razões da doença.

Palavras-chave: Autismo. Genes. Mutações. Genética. Etiologia.

Abstract

Early reports of autism are conceptualized by myths and beliefs, due to the time of the studies, given that the first published article on the subject was in 1943, by psychiatrist Leo Kanner. From this time, new insights related to the disorder emerged until the current definition, called Autism Spectrum Disorder - ASD, being the most common developmental disorder in children worldwide. Autism begins early, can be diagnosed before 3 years of age, in which affects the development and behavior of the individual. ASD is characterized by being a complex disorder, which hinders the knowledge of a single etiology for the pathology, consequence of this is the particularity of the pathogenesis in each patient. The evolution of tests and the growing knowledge from genetic research have favored the discovery of prevalent alterations in the cases of the disorder, whereas mutations in the SHANK2 and SHANK3 genes are commonly identified and related to the autism phenotype. Other Copy Number Variations or *de novo* variations are associated with the disorder such as GABRB3, GABRA5, GABRG3, NLG1 to NLG5, NRXN1, CNTN4, CNTNAP2, NLGN3 and NLGN4X, FOX, PARK2 family genes, among others. Autism Spectrum Disorder may correlate with genetic syndromes, either in the form of comorbidity or in conditions that may cause the disorder. ASD has strong genetic clue in its etiology, however, supplementation is still needed for reasons of disease.

Keywords: Autism. Genes. Mutations. Genetics. Etiology.

1. Introdução

O primeiro levantamento sobre o autismo foi em 1943, descrito pelo psiquiatra austríaco Léo Kanner; até então a patologia era confundida com esquizofrenia e psicose infantil. Kanner estudou

¹ Acadêmico do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. alinevidal-98@hotmail.com

² Farmacêutica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br

11 crianças com perfis semelhantes, dificuldade de relacionamento normal com pessoas e situações desde os primeiros anos de vida. Mais tarde, Kanner denominou a síndrome como “autismo infantil precoce”, uma vez que em sua pesquisa a maioria das crianças apresentavam outras características comuns, como comportamentos repetitivos, alterações e dificuldades de linguagem, diferente estrutura ao uso da mesma, trocando pronomes, peculiaridade na entonação da voz, uma maior sensibilidade defronte a alguns fatos e situações, a partir de então, foram separados os quadros de esquizofrenia infantil de autismo, as crianças não tinham, deficiência mental, contudo tinham uma idiosincrasia anormal (STELZER, 2010).

Desde então as pesquisas sobre as causas do Transtorno do Espectro Autista (TEA) só vêm aumentando, atualmente sabe-se que a patologia é um distúrbio complexo do desenvolvimento neurológico, heterogêneo, com intensidade variada, de etiologia pouco clara e início precoce, com prevalência quatro vezes maior em homens do que mulheres (COUTINHO E BOSSO, 2015; OLIVEIRA E SERTIÉ, 2017). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o diagnóstico é feito por meio dos aspectos clínicos próprios, variando da especificidade de cada indivíduo, bem como, se há ou não comprometimento de linguagem ou intelectual, condições ambientais, genéticas, infecções durante a gestação, déficit na reciprocidade social, padrões sucintos ou repetitivos no comportamento, costumes estereotipados.

Pesquisas apontam inúmeras evidências de que fatores genéticos são a causa para a etiologia do TEA, no entanto, é avaliado como uma patologia genética heterogênea, complexa, que envolve muitos genes em cromossomos diversos, não havendo um modelo único de gene ou transmissão genética. Isso dificulta a identificação do motivo da anormalidade. Testes genéticos e moleculares têm auxiliado no diagnóstico e localização na busca pela mutação causadora da doença (BRUNONI, 2014; COUTINHO E BOSSO, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo apresentar as variantes e fatores genéticos que desencadeiam o Transtorno do Espectro Autista, assim como testes genéticos e moleculares usados nas pesquisas, como o cariótipo, *microarray* genômico (microarranjos), Sequenciamento Completo do Exoma e Genoma.

2. Metodologia

O trabalho é uma revisão de literatura sobre Transtorno do Espectro Autista, em que as bases de dados consultadas foram as plataformas: *Scielo*, *Pubmed*, *DSpace*, *BASE*, *Google Acadêmico*; e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: autismo, mutações genéticas, genes, entre outros. O período da pesquisa bibliográfica realizou-se entre Agosto de 2019 a Novembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.

3. Discussão

3.1. A descoberta

Em 1911, o psiquiatra suíço Paul Eugen Bleuler, pela primeira vez, adotou o termo autismo com o objetivo de mencionar a perda do contato com a realidade e dificuldade de comunicação, de modo que se passa a usar o termo como critério em pessoas com esquizofrenia e psicose (LONGO, 2009; STELZER, 2010; CAVALCANTE, 2017; RIBEIRO, 2018).

Mais tarde, nos Estados Unidos, Léo Kanner, psiquiatra austríaco, publicou o primeiro artigo descrevendo o autismo, em 1943. Kanner estudou um grupo de onze crianças, sendo oito meninos e três meninas, que apresentavam hábitos peculiares, desde os primeiros anos de vida, como: maneirismos motores estereotipados, dificuldades em interações sociais, condutas repetitivas, não tolerância em mudança de rotina, resistência em estabelecer vínculos afetivos com as pessoas, problemas no desenvolvimento da linguagem e alterações na fala (comum troca de pronomes, entonação anormal), atraso no desenvolvimento cognitivo e ampla sensibilidade de frente a alguns fatos e situações. No entanto, Kanner não associava os distúrbios como uma deficiência mental, algumas crianças tinham um bom desenvolvimento em testes de Quociente de Inteligência (QI) e linguagem, entretanto, não dialogavam com as pessoas (REGO, 2012; SANTOS, 2017; RIBEIRO, 2018).

Kanner denominou o termo como “autismo infantil precoce”, tendo como definição a incapacidade de instaurar contato com outras pessoas. O psiquiatra analisou os pais das crianças autistas, relatou serem normais, inteligentes e com nível superior, inclusive algumas mães, o que era incomum para a época, ele associou que as alterações nas crianças eram falta de afeto de seus progenitores. Por esse motivo, criou o termo “mãe geladeira”, cuja explicação era a falta de atenção à criança. Pais frios, distantes e ausentes não orientavam seus filhos, no passo que se faz com que as crianças buscassem manter o mundo externo e interno distante (LONGO, 2009; STELZER, 2010).

No ano seguinte, 1944, sem ter conhecimento do estudo de Kanner, o pediatra austríaco Hans Asperger publicou um estudo em que se relata o comportamento de quatro crianças com peculiaridades semelhantes às crianças de Kanner, ainda assim desenvolviam habilidades linguísticas e intelectuais intactas, podendo desenvolver de modo muito sofisticado, o nível de inteligência era variável, havia desprovimento de comunicação não-verbal e notável dificuldade de relação social. Asperger que certificou a disposição familiar no autismo (STELZER, 2010; REGO, 2012).

O início dos estudos sobre o autismo foi algo muito complicado, houve muita contrariedade, havia diversos conceitos, visto que era uma patologia confundida com vários outros transtornos mentais (MESQUITA E PEGORARO, 2013). Santos (2017), cronologicamente, simplifica o estudo do autismo em três períodos importantes, com a finalidade de demonstrar os distintos conceitos e o esclarecimento do autismo ao longo dos anos.

O primeiro período, parte de 1943 até 1963, é marcado pelo estágio inicial dos estudos sobre o autismo, que inevitavelmente era muito induzido por mitos e crenças. Nesta época, tinha-se a tese de que a família era culpada pela patologia das crianças autistas, tal conceito foi progressivamente visto como errôneo diante dos novos estudos sobre o assunto (SANTOS, 2017).

O segundo período foi determinado de 1963 a 1983, fatores emocionais são descartados da causa do transtorno, tal qual aparecem novos esclarecimentos, como a teoria com fundamento nos fatores neurobiológicos e intelectuais (SANTOS, 2017).

Em 1975, na nona edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-9), o autismo foi classificado como uma Psicose. O marco para a descrição desse transtorno foi em 1978, Michael Rutter apresentou uma nova definição sobre autismo, que influenciou na classificação da doença na terceira edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-3) em 1980, na qual categorizou o autismo como um transtorno global de desenvolvimento (TGD). Até aquele momento o autismo era indicado como uma Esquizofrenia do Tipo Infantil na primeira e na segunda edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (LONGO, 2009; MESQUITA E PEGORARO, 2013; ZANOLLA *et al.* 2015).

O terceiro período vai de 1983 a atualmente, composto por pesquisas atualizadas e inovadoras sobre o autismo. Ainda na quarta edição do DSM, 2012, o autismo pertence a categoria dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, incluindo outras síndromes. Contudo, em 2013, a Associação Americana de Psiquiatria (APA), na quinta edição do DSM, qualificou o contexto autístico como uma categoria exclusiva, intitulada Transtorno do Espectro do Autismo - TEA, a prevalência desse transtorno tem se tornado significativo nos últimos tempos, resultando no transtorno do desenvolvimento mais recorrente, com imensa consequência familiar, pessoal e social (ZANOLLA *et al.* 2015; SANTOS, 2017).

3.2. Patogenia

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um dos distúrbios neurológicos mais constantes em crianças, com início precoce, podendo ser identificado antes dos três anos de idade, a prevalência alcança 1% da população mundial, quatro vezes maior em homens do que em mulheres. O TEA dispõe seu fenótipo de forma variável, contendo indivíduos com déficit intelectual grave, comportamento comprometido e diversas dificuldades, atingindo até pessoas capazes de viver de maneira independente, que têm o nível de quociente de inteligência (QI) regular ou superdotados, apesar disso é provável manifestarem outras comorbidades, tal como, epilepsia, hiperatividade e perturbações do sono (GRIESI-OLIVEIRA E SERTIÉ, 2017).

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2013), os sinais clínicos do autismo aparecem no decorrer da primeira infância, já que a criança manifesta conduta anormal, com tendência ao isolamento; ausência de interação social, menosprezo contato físico, visual; comprometimento da comunicação, não se expressa; déficit de

comportamento; estereotípias motoras e verbais (repetição de palavras, gestos, canções, bater palmas, balançar e/ou estalar os dedos); recusa a alterações do hábito; muitos não demonstram suas necessidades; peculiar atitude a sons, a odores e a sentimentos. As manifestações ocasionam danos expressivos na formação social, profissional e na vida pessoal desses pacientes.

Sabe-se que o autismo tem origem extremamente complexa, que não há uma exclusiva etiologia. Assim sendo, o Transtorno do Espectro do Autismo é descrito como multifatorial. Estudos atuais fornecem hipóteses, da patogênese do transtorno ter relação com fatores ambientais e fortes evidências sobre a hereditariedade do TEA. Estimam-se que fatores genéticos representam 35-40% da contribuição ao distúrbio e os outros 60-65% sejam devido aos fatores ambientais, como infecção durante a gestação, prematuridade, sofrimento fetal, entre outros (HADJKACEM *et al.* 2016).

Estudos ao longo dos últimos anos mostram a utilização da taxa de concordância para o transtorno em gêmeos monozigóticos e dizigóticos, de maneira que se esclareça a evidência da grande contribuição genética para a doença, a qual revela que gêmeos monozigóticos são mais concordantes, aproximadamente 30 a 90% em comparação aos gêmeos dizigóticos, em média 0 a 30%. A contribuição hereditária do autismo também se mostra presente em análises familiares, em que a relação consanguínea com um progenitor ou irmão afetado aumenta a reincidência de gerar um indivíduo portador de TEA, por ampliar a taxa de risco de ter algum fragmento mutado no genoma e desenvolver a doença (BOURGERON, 2016).

O expansão de novas tecnologias de análise genética proporciona vantajamento na resolução e precisão em detectar alterações estruturais de alto impacto no autismo. As mutações relacionadas ao TEA são raras, podendo ser alterações estruturais cromossômicas; Variação do Número de Cópias (*Copy Number Variation* – CNV), classificadas também como *de novo*, cujas variantes que não têm ligação à linhagem germinativa; Variação de Nucleotídeo Único (*Single-Nucleotide Variant* - SNV); e variações herdadas; deste modo, salienta-se a heterogeneidade da patologia, em que se modifica numerosos genes (ROBERTS *et al.* 2014; RIBEIRO, 2018).

Em indivíduos afetados pela patologia são observados diferentes tipos de alterações. Variações de Números de Cópias (CNV) *de novo* atingem cerca de 5 a 10% dos pacientes, estudos adicionais em alguns deles mostraram que alterações *de novo* são capazes de alterar genes que causam graves problemas. Os portadores da doença têm quantidade consideravelmente superior de CNV, habitualmente duas ou mais são identificadas, causam duplicações ou deleções submicroscópicas na sequência do ácido desoxirribonucléico (DNA), de forma que afeta mais de 1000 pares de bases nitrogenadas (CORREIA *et al.* 2014; YIN *et al.* 2016).

Mutações herdadas, *de novo* em genes ou na estrutura de cromossomos associados ao TEA, têm a capacidade de desorganizar e modificar os processos biológicos fundamentais do organismo, como na neurotransmissão, funções sinápticas, traduções de proteínas, remodelação da cromatina, entre outros. O fenótipo do indivíduo está diretamente relacionado com o fator alterado em seu material genético. Desta maneira, esclarece o amplo espectro de manifestação clínica da doença

(BOURGERON,2016; YIN *et al.* 2016; PINTO *et al.* 2016).

3.3. Algumas mutações associadas ao TEA

As mutações genéticas associadas ao Transtorno do Espectro Autista estão ligadas a variadas regiões e genes em diversos cromossomos, sendo que algumas localizações são mais relevantes. O TEA também se manifesta atribuído a anomalias estruturais nos cromossomos, combinado a síndromes genéticas ou a condições neurológicas, aproximadamente em 6 a 15% dos casos é possível detectar alguma das condições, em que o indivíduo apresenta sintomatologia presente no autismo (LONGO, 2009; ZANOLLA *et al.* 2015).

3.3.1 Mutações nos genes SHANK2 e SHANK3

Um notável número de mutações pertinente a família dos genes SHANK tem sido descrito correlacionado ao TEA e seu fenótipo, em particular nos éxons dos genes SHANK2 e SHANK3, que são genes codificadores de proteínas chamadas de andaimes sinápticos da densidade pós-sináptica. A investigação nessas regiões é difícil, os genes são intrincados, com inúmeras transcrições, com alternância e extensas sequências de citosinas e guaninas (CG). Para detecção de anomalias em ambos os genes, é utilizado os métodos de *Array*, possibilitando averiguar micromutações no material genético, além de ser empregado o método de Sequenciamento do Exoma, detectando anormalidades em regiões *de novo*, análise excepcionalmente completa (ROSAN, 2015; SANTOS E MELO, 2018).

O gene SHANK2 é localizado no cromossomo 11q13.2, é composto por 25 éxons e codifica a proteína SHANK2 (atuante nas sinapses excitatórias, na região pós-sináptica, assegurando a formação e estabilidade). Há poucos e são recentes os estudos relacionados a esse gene, entretanto todos levam a relação de suas mutações com predisposições ao TEA. Em pacientes autistas, foram identificadas mutações em seus éxons que não são observados em indivíduos controles, ou seja, sem a patologia (LEBLOND *et al.* 2014; ROSAN, 2015).

Nas limitadas pesquisas que abordam o gene SHANK2, constatam-se mutações deletérias, na sua maioria são descritas nos éxons 11, 13 e 22, possuindo correlação com a etiologia do autismo. Contudo são classificadas tais alterações, neste gene, como raras (BERKEL *et al.*, 2010; LEBLOND *et al.*, 2014).

O gene SHANK3 se encontra no cromossomo 22q13.3 (Figura 1), é codificante da proteína SHANK3 e possui 23 éxons. A proteína SHANK3 atua também na região pós-sináptica dos neurônios, apresenta as seguintes funções: reguladora de proteínas dos canais iônicos do citoesqueleto, compostos por actina, regulação de enzimas das moléculas que fazem a sinalização; tem relação com a sinaptogênese, contribui na maturação e indução das espinhas dendríticas funcionais; estabilidade dos receptores de glutamato e sinapses (COUTINHO E BOSSO, 2015; SANTOS E MELO, 2018).

Utilizando o método de *Array*, a mutação mais constante no gene SHANK3 é a microdeleção no local 22q13.3 e uma microdeleção denominada como cromossomo em anel, seguido de microduplicações, translocações, deleções intragênicas pequenas e alterações pontuais. A microdeleção 22q13.3 é descrita como Síndrome de *Phelan-McDermid* ou Monossomia 22q13; as manifestações clínicas de indivíduos afetados envolvem dificuldade na comunicabilidade; carência intelectual, variando de grave a moderada; retardo da fala e complicação no desenvolvimento. Dentre as mutações envolvendo o gene SHANK3 as deleções são consideradas mais críticas associadas aos fenótipos autistas, intensificando-se em relação ao tamanho da alteração (DURAND *et al.*, 2012; LEBLOND *et al.*, 2014; ROSAN, 2015).

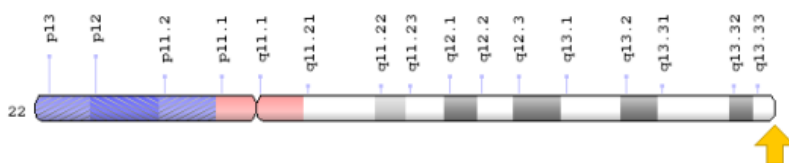


Figura 1: Localização do gene SHANK 3 no cromossomo 22q13.3. A seta indica a posição do gene no cromossomo. Fonte: GENETCS (2019).

Em relato descrito, Durand *et al* (2012) avaliou as complicações envolvendo as modificações na constituição das espinhas dendríticas dependentes de actina, na existência de mutação no gene SHANK3, em paciente com Transtorno do Espectro Autista. Os resultados do estudo apontaram que as alterações no gene influenciam o seu recrutamento até as extremidades dos filamentos de actina e na polimerização das moléculas das mesmas, isto é, a variação afeta seu direcionamento e interagem o citoesqueleto de actina devido a falta do terminal C, sugerindo que há modificação diretamente na forma e nas espinhas dendríticas de neurônios.

Em pacientes autistas com alterações em genes SHANK, a maior prevalência é constatar mutação no gene SHANK3 do que em SHANK2. Todavia, ambos são fundamentais ao desenvolvimento e ao desempenho regular das atividades cerebrais, visto que danos nestes genes podem estar relativamente associados em casos de TEA (ROSAN, 2015).

3.3.2 Principais genes relacionados ao TEA

O Transtorno do Espectro Autista é retratado como multifatorial, tendo um número amplo de genes associados a manifestação clínica da patologia. Dependendo do gene e local da mutação haverá causa à variabilidade clínica do autismo em cada indivíduo portador, já que os traços do TEA são altamente diversificados (CAVALCANTE, 2017).

Diversas pesquisas apontam a atuação de genes em alterações significantes no sistema nervoso, modificantes de vias de expressão e transportadoras de serotonina, alteração do sistema gama aminobutírico (GABA) e Glutamatérgico, como exemplo nos genes, GABRB3, GABRA5,

GABRG3 e mutações envolvidas em NLG1 a NLG5 das neuroglias, que abrangem falhas estruturais e conformacionais das conexões sinápticas, desequilibrando a excitação cerebral (REGO, 2012; CAVALCANTE, 2017).

São inúmeros genes expressos em praticamente todos os cromossomos, sendo alguns: NRXN1, CNTN4, CNTNAP2, NLGN3 e NLGN4X. Os fenótipos de seus portadores é em geral de retardo mental, de dificuldade na linguagem e de limitações do desenvolvimento neurológico. Estudos com genes da família FOX apresentam conexão com o TEA, FOXP1 e FOXP2, quando mutados estão relacionados ao déficit cognitivo e ao atraso mental. Análises constataram deleções e duplicações no gene PARK2 em pacientes com TEA, as variações neste gene têm impacto no mau funcionamento de mitocôndrias no encéfalo dos portadores (MORENO-RAMOS *et al.*, 2015; YIN *et al.*, 2016; SANTOS E MELO, 2018).

3.3.3 Síndromes e o TEA

O Transtorno do Espectro Autista dispõe da concomitância na conformação de comorbidade entre síndromes genéticas, ou chamado de TEA secundário, são inúmeras as alterações reconhecidas (Quadro 1). Identificação das síndromes clássicas ocorre através do cariótipo, que são anomalias estruturais maiores em cromossomos, em que pode-se diagnosticar pelo cariótipo (ZANOLLA *et al.*, 2015).

Com intuito de investigar as condições e o diagnóstico do transtorno, existe um protocolo, iniciando com uma avaliação morfológica do indivíduo, em que se tem uma hipótese clínica fundamentada da dismorfia do paciente, a partir de então, são solicitados exames específicos, em que incluem testes para diagnóstico da Síndrome do X Frágil, o sequenciamento do gene MECP2 e *Array* genômico (LONGO, 2009; BRUNONI, 2014; GRIESI-OLIVEIRA E SERTIÉ, 2017).

A Síndrome do X Frágil é a disposição genética mais associada ao TEA, em sua maioria, em pacientes do sexo masculino. Há relatos de alteração no gene FMR1, representativo da síndrome, no entanto, somente no diagnóstico para autismo. Do mesmo modo, com o gene MECP2, responsável pela Síndrome de Rett, em casos isolados tem relação com o autismo. Recomenda-se a avaliação deste gene em pacientes do sexo feminino no geral diagnosticados com TEA ou com fenótipo associado, existindo casos de mutação em MECP2 sem manifestação da Síndrome de Rett, não obstante, com traços autísticos (LASALLE e YASUI, 2009; LONGO, 2009; ZANOLLA *et al.*, 2015).

Quadro 1: Síndrome genéticas associadas ao TEA.

Condição	Gene / região cromossômica	Taxa estimada (%) de TEA	Método de detecção
Síndrome de Down	47,XX+21/ 47,XY,+21	10 - 20	Cariótipo
Síndrome do X Frágil	FMR1	<5 - 10	Teste molecular
Esclerose Tuberculosa	TSC1/2	40 - 70	Teste molecular
Síndrome de Rett	MECP2	80 - 100	Teste Molecular
Síndrome de Angelman	UBE3A (15q11-q13)	80 - 100	FISH; SCE
Síndrome Smith-Magenis	RAI1	80 - 100	SCE
Síndrome de Cohen	VPS13B	(?)	SCE
Síndrome de Sotos	NSD1	(?)	SCE
Outras	SMC1A; DMD; DEL 22q13...	(?)	aCGH; SCE...

Nota: FISH: *Fluorescence in situ hybridization*; aCGH: *array comparative genomo hybridization*; SCE: Sequenciamento Completo do Exoma.

Fonte: o autor, adaptado de LONGO, 2009; BRUNONI, 2014; GRIESI-OLIVEIRA E SERTIÉ, 2017.

Conclusão

As associações genéticas em pacientes com Transtorno do Espectro Autista apresentam complexidade e heterogeneidade em sua etiologia, apesar disso, as pesquisas sobre o tema são promissoras. De um modo geral, as manifestações clínicas são semelhantes atribuindo aos portadores problemas neurológicos, nos quais há bloqueio no desenvolvimento pessoal.

Vários genes relacionados ao Espectro Autista em diversos cromossomos já foram demonstrados, entretanto, ainda não existe um estudo que indique um gene que esteja envolvido com a patogenia autística, uma vez que a característica autista é composta por grandes agregações de anomalias gênicas, identificadas em alterações estruturais, como nos cromossomos, genes, alelos, Variação de Nucleotídeo Único, Variação do Número de Cópias, conhecidas como mutações *de novo*.

Mesmo todas estas variações conceituadas como sendo Síndromes de Transtorno no Espectro Autista, elas compreendem diversas maneiras de manifestação, em distintos diagnósticos e imprecisões moleculares que caracterizam cada uma delas.

O progresso de novas técnicas colabora para o esclarecimento das causas do transtorno, de maneira que implica no desenvolvimento de novos tratamentos, terapias, em que se busca beneficiar o paciente, familiares e a sociedade.

Referências

BERKEL, S.; et al. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nature Genetics*, v.42, p.489–49, 2010.

BOURGERON, T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *Comptes Rendus Biologies*, v.339, n.7–8, p.300-307, 2016.

BRUNONI, D. Diagnóstico Etiológico dos Transtornos do Espectro do Autismo: quando e quais exames pedir? 2º Congresso Internacional Sabará de Especialidades Pediátricas, São Paulo, v. 1, n. 4, Novembro, 2014.

CAVALCANTE, L. S. Características genéticas e aspectos gerais do Transtorno do Espectro Autista. 34 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina - Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, Brasília, 2017.

CORREIA, C. T.; CONCEIÇÃO, I. C.; OLIVEIRA, B.; COELHO, J.; SOUSA, I.; SEQUEIRA, A. F.; ALMEIDA, J.; CAFÉ, C.; DUQUE, F.; MOUGA, S.; ROBERTS, W.; GAO, K.; LOWE, K. K.; THIRUVAHINDRAPURAM, B.; WALKER, S.; MARSHALL, C. R.; PINTO, D.; NURNBERGER, J. I.; SCHERER, S. W.; GESCHWIND, D. H.; OLIVEIRA, G.; VICENTE, A. M. Recurrent duplications of the annexin A1 gene (ANXA1) in autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, v.5. n.28, p.2-14, 2014.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. V. Autismo e Genética: uma revisão de literatura. *Revista Científica do ITPAC*, Araguaína, v.8, n.1, Pub.4, Janeiro, 2015.

DURAND, C. M.; PERROY, J.; LOLL, F.; PERRAIS, D.; FAGNI, L; BOURGERON, T.; MONTCOUQUIOL, M.; SANS, N. SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. *Molecular Psychiatry*, v.17. n. , p71-84, 2012.

GENETCS H.R., Shank3 Gene, Bethesda, MD, 2017. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3>, acessado em 29 de Out de 2019.

GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. *Einstein (São Paulo)*, v. 15, n. 2, p. 233-238, Junho de 2017.

HADJKACEM, I.; AYADI, H.; TURKI, M.; YAICH, S.; KHEMEKHEM, K.; WALHA, A.; CHERIF, L.; MOALLA, Y.; GHRIBI, F. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*, v. 92, n. 6, p. 595-601, 2016.

LASALLE, J. M.; YASUI, D. H. Evolving role of MeCP2 in Rett syndrome and autism. *Epigenomics*, v.1, n.1, p.119 - 130, 2009.

LEBLOND, C. S.; et al. Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments. *PLOS Genetics*, v.10, n.9. p. 1-15. 2014.

LONGO, D. Influência de Fatores Genéticos e Ambientais nos Transtornos do Espectro Autista. 148 páginas. Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, 2009.

MANUAL diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Edição 5. Editora Artmed, 2013.

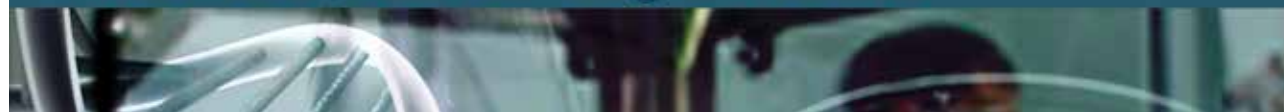
MESQUITA, W. S.; PEGORARO, R. F. Diagnóstico e tratamento do transtorno autístico em publicações brasileiras: revisão de literatura. *Journal of the Health Sciences Institute*, v. 31, n. 3, p. 324-329, 2013.

OLIVEIRA, K. G.; SERTIÉ, A. L. Transtorno do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 233-238, Junho, 2017.

PINTO, D. et al. Convergence of Genes and Cellular Pathways Dysregulated in Autism Spectrum Disorders. *The American Journal of Human Genetics*, v.94, n.5, p.677–694, Maio, 2014.

REGO, S. W. S. E. Autismo Fisiopatologia e biomarcadores. 66 páginas. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina - Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde, Covilhã, 2012.

RIBEIRO, M. C. Polimorfismos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro Autista: uma revisão bibliográfica. 23 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina



- Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde – FACES, Brasília, 2018.

ROBERTS, J. L.; HOVANES, K.; DASOUKI, M.; MANZARDO, A. M.; BUTLER, M. G. Chromosomal Microarray Analysis of Consecutive Individuals with Autism Spectrum Disorders or Learning Disability Presenting for Genetic Services. *Gene*, v.535, n.1, p. 70-78, 2014.

ROSAN, D. B. A. Investigação de mutações nos genes sinápticos SHANK2 e SHANK3 em Transtornos do Espectro do Autismo. 80 páginas. Dissertação para obtenção do título de Mestre em Genética - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, 2015.

SANTOS, C. A.; MELO, H. C. S. A genética associada aos Transtornos do Espectro Autista. *Conexão Ci*, v.13, n.3, pp.68-78, 2018.

SANTOS, L. F. O Transtorno do Espectro Autista e sua singularidade: uma proposta inclusiva calcada no ensino personalizado. *Revista Ambiente Educação*, v. 10, n. 1, p. 101-116, 2017.

STELZER, F. G. Uma pequena história do autismo. *Cadernos Pandorga de Autismo*. Volume 1. São Leopoldo, RS: Editora Oikos, 2010.

YIN, C.; CHEN, H.; LI, L.; CHIEN, Y.; LIAO, H.; CHOU, M. C.; CHOU, W.; TSAI, W.; CHIU, Y.; WU, Y.; LO, C.; WU, J.; CHEN, Y.; GAU, S. S. Genome-wide analysis of copy number variations identifies PARK2 as a candidate gene for autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, v.7, n.23, p.2-13, 2016.

ZANOLLA, T. A.; FOCK, R. A.; PERRONE, E.; GARCIA, A. C.; PEREZ, A. B. A.; BRUNONI, D. Causas Genéticas, Epigenéticas e Ambientais do Transtorno do Espectro Autista. Universidade Presbiteriana Mackenzie. CCBS – Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, São Paulo, v.15, n.2, p. 29-42, 2015.