



Revista Científica  
**HPCHSJ**

HOSPITAL DOS PLANTADORES DE CANA  
HEALTH SCIENCE JOURNAL

**ISSN: 2965-0275**

Volume 3, Article n. 1, January/December 2024

Received: 07/02/2024 - Accepted: 21/08/2024

# GENÉTICA E EPIGENÉTICA DO AUTISMO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## **Bruna Borges**

Graduanda em medicina – Faculdade Metropolitana São Carlos  
[brunabelima769@gmail.com](mailto:brunabelima769@gmail.com)

## **Giulia Loureiro**

Graduanda em medicina – Faculdade Metropolitana São Carlos  
[giulialoureirocesar@gmail.com](mailto:giulialoureirocesar@gmail.com)

## **Izabella Nogueira**

Graduanda em medicina – Faculdade Metropolitana São Carlos  
[izabellanoqueirab@gmail.com](mailto:izabellanoqueirab@gmail.com)

## **Maria Eduarda Braga**

Graduanda em medicina – Faculdade Metropolitana São Carlos  
[mariaeduardabmarin@hotmail.com](mailto:mariaeduardabmarin@hotmail.com)

## **Maria Fernanda Moraes**

Graduanda em medicina – Faculdade Metropolitana São Carlo  
[mafemoraes16@hotmail.com](mailto:mafemoraes16@hotmail.com)

## **Kelen Salaroli Viana**

Doutora em Ciência Animal - Professora de Medicina - Faculdade Metropolitana São Carlos /FMC  
[kelen.salaroli@gmail.com](mailto:kelen.salaroli@gmail.com)

## **Resumo**

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficit na interação social e na comunicação verbal e não verbal, além de comportamentos repetitivos e restritos. Embora a causa exata do autismo ainda seja desconhecida, estudos sugerem que fatores genéticos desempenham um papel significativo na sua etiologia. A genética do autismo tem sido extensivamente estudada e evidências indicam que existe uma predisposição genética para o transtorno. Pesquisas de famílias e gêmeos monozigóticos mostraram uma maior concordância para o autismo em indivíduos geneticamente relacionados. Além disso, a epigenética, caracterizada por mudanças químicas no DNA e que podem ser influenciadas por fatores ambientais, podem ter um impacto significativo no desenvolvimento e na função cerebral.

**Keywords:** Autismo; Epigenética; Fatores Ambientais; Mutações.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma patologia neurocognitiva, caracterizada por dificuldades em interagir socialmente, na comunicação verbal e não verbal e que apresenta padrões restritos e repetitivos de comportamento.

Em diferentes faixas etárias, as posturas clínicas são diferentes. No recém-nascido, por exemplo, é comum a reatividade a elementos, rigidez quando é pego no colo e o bebê não chora para demonstrar suas necessidades. Antes da primeira década de vida, são observadas características típicas do autismo, como irritabilidade aos sons, seletividade alimentar, dificuldade de interação social, atraso na fala, não realização de contato visual, hiperfoco e anormalidade na reação aos estímulos.

Para Gupta State (2006), a variância dos fenótipos relacionados à causas genéticas é estimada em 90%. Sendo assim, a recorrência do TEA está relacionada com heranças não mendelianas e multifatoriais. Entre as principais desordens genéticas e epigenéticas estudadas para realização desta revisão, destacam-se: síndromes monogênicas, idade avançada dos pais e análises ambientais.

Sendo assim, objetiva-se no presente estudo relacionar fatores genéticos e epigenéticos à recorrência do TEA.

## DESENVOLVIMENTO

### *Epigenética do autismo*

A epigenética é um campo de pesquisa que estuda como os estímulos ambientais, que são externos ao corpo, podem ativar ou silenciar alguns genes, fazendo com que ocorram mudanças no organismo sem alterar o seu DNA.

A etiologia do Transtorno do Espectro Autista, apesar de ainda ser desconhecida, tem como principal hipótese a herança multifatorial, que associa a interação de vários genes com fatores ambientais. Sendo assim, as desordens epigenéticas podem contribuir para o surgimento de crianças autistas.

O aumento do número de casos de autismo tem chamado a atenção para esses fatores ambientais, uma vez que a exposição a tais fatores pode desencadear em alterações epigenéticas, o que seria uma justificativa para o aumento das ocorrências de autismo. Estudos afirmam que fatores ambientais, sejam eles independentes ou em conjunto com os fatores epigenéticos, aumentam o risco do desenvolvimento do TEA (CORREIA, T. et al, 2021 e ZANOLLA, A.T. et al, 2015). O papel da epigenética no desenvolvimento cerebral é associado a um processo suscetível a influências ambientais.

A literatura aponta que os fatores ambientais associados a alterações nos genes são chamados de fatores de risco para desenvolvimento de autismo (CORREIA, T. et al, 2021). Entre eles estão: a metilação do DNA, os distúrbios sinápticos, os agentes associativos ao longo da gestação, os fatores nutricionais e a idade dos pais.

A metilação do DNA é uma forma de condensação do DNA ao ocorrer a inserção do grupo metil nas histonas. Ela é uma modificação epigenética que controla o potencial pós-transcricional de uma célula, mas não altera a sequência do DNA, modulando assim o fenótipo e as expressões gênicas. Essa regulação epigenética se liga a uma composição subsequente da cromatina (forma menos condensada do DNA), envolvendo o encadeamento covalente de uma molécula de metila à citosina do dinucleotídeo CpG. As citosinas nos dinucleotídeos CpGs são hidroxiladas no cérebro e a metilação do DNA pode ocorrer em todo o genoma. Algumas pesquisas apontaram o surgimento de biomarcadores de metilação replicados para o TEA (CORREIA, T. et al, 2021). Portanto, essa alteração epigenética é muito estudada para se entender o desenvolvimento do autismo.

Alguns estudos apontam que mutações em genes codificam os neurotransmissores e podem ser uma das causas do autismo, uma vez que essas mutações causam a remodelação da cromatina e se relacionam aos distúrbios sinápticos do TEA.

A gravidez é o momento em que o bebê está mais suscetível aos fatores de risco. Isso ocorre devido aos agentes associativos, que podem incluir o tabagismo, o estresse, as doenças gestacionais e o uso de determinados medicamentos durante a gravidez.

Um estudo epidemiológico consultado dividiu as mães em grupo caso (em que seus filhos possuem o TEA) e em grupo controle (em que os seus filhos são neurotípicos) e o resultado apontou que a proporção de mães que utilizaram qualquer medicamento durante a gestação foi maior entre mães de crianças com TEA, ou seja, o grupo caso. Entre os medicamentos utilizados foram citados analgésicos, corticóides, antibióticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-inflamatórios, hormônios e antieméticos (GUIMARÃES, C. et al, 2016).

Dentre essas classes de medicamentos, os analgésicos, os antibióticos e os antidepressivos apresentaram uma associação significativa com o autismo. Os analgésicos influenciam mecanismos inflamatórios e imunológicos, podendo predispor o estresse oxidativo, o que pode comprometer o neurodesenvolvimento do feto, e isso contribui para o desenvolvimento do TEA. Os antibióticos possuem sulfonamidas, que competem antagonicamente com o folato e, caso ele seja comprometido, pode se tornar um fator de risco para o desenvolvimento do transtorno autista. Os antidepressivos interferem na neurotransmissão serotoninérgica, se tornando, através da epigenética, um mecanismo de risco para o TEA.

Apesar dos fatores nutricionais serem considerados marcadores de risco, é necessário avaliar a suplementação gestacional. A suplementação com o ácido fólico é essencial pois esse nutriente atua na metilação do DNA e reduz os riscos de desenvolvimento do TEA no feto. No entanto, se uma gestante segue uma dieta que é pobre em colina, pode ocorrer a hipometilação global do DNA, aumentando a expressividade do gene e aumentando as chances do desenvolvimento do TEA.

Outra questão de extrema importância relacionada ao TEA é a idade avançada dos pais e casos de consanguinidade familiar. A respeito da idade avançada dos genitores, observou-se uma média de aumento de casos de autismo, tornando esse condicionante um potencial fator de risco. Diversos estudos apontam que a idade somente da mãe ou do pai ou ainda de ambos, podem estar relacionadas à incidência de nascituros diagnosticados com autismo. A idade paterna foi associada com o aumento de mutações específicas nas células gaméticas, contribuindo para uma maior porcentagem de novas mutações, e novas mutações podem ser mais observadas em filhos de pais mais velhos. (CANTOR et al., 2007; REICHENBERG et al., 2006 e GESCHWIND, 2008).

KONG et al., 2012 observaram que a idade avançada do pai é um fator expressivo para novas mutações associadas a quadros de autismo. Amostras de 78 famílias, compostas por mãe, pai e filho foram analisadas e os pesquisadores observaram que a incidência de mutação genética aumentava de acordo com a idade do pai. A idade materna foi correlacionada com a do pai e, também estava associada à incidência de mutações. Entretanto, quando ambas as idades foram analisadas, a idade avançada paterna se sobressai, provando que as mutações gênicas ocorrem em maior quantidade nas células germinativas masculinas conforme a idade avança. Do material genético analisado 44 filhos apresentaram transtorno do espectro autista e os pesquisadores concluíram que quando a idade do pai ultrapassa os 30 anos, a taxa de mutações de novo aumenta proporcionalmente.

Quando analisada a idade dos pais, tendo a idade de ambos avançada, o agravo é evidente, não só para o Transtorno do Espectro Autista, mas também para outras desordens cromossômicas fenotípicas e genotípicas, sendo considerado maior que 35 anos uma gestação tardia. Já em relação à consanguinidade entre os genitores, a recorrência familiar e o percentual de consanguinidade entre os pais, acima do esperado, sugerem a hipótese de herança multifatorial, já que o endocruzamento aumenta também a probabilidade de ocorrência das doenças multifatoriais.

A gravidade das características autistas está associada tanto com a duração quanto com a intensidade da exposição aos fatores de risco. No entanto, não é um único fator

epigenético que causará o autismo, sendo a predisposição genética um fator importante a ser levado em consideração.

### ***Herança multifatorial***

A maioria das doenças e transtornos que acometem o dia a dia dos indivíduos podem ser de origem ambiental e/ou genética. A princípio, devemos então entender os conceitos relacionados à herdabilidade para assim destacar os achados relacionados à herança multifatorial e ao TEA.

O gene é um segmento de uma molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico) responsável por carregar as características herdadas geneticamente, e todos nós somos constituídos por um conjunto de cromossomos herdados da mãe e do pai. Fenótipo é a expressão do genótipo determinado pela atividade gênica.

Existem na genética diversos tipos de herança, mas, para o estudo do Transtorno do Espectro Autista destaca-se a herança multifatorial, que consiste em um padrão de herança de uma característica que inclui a contribuição de mais de um gene.

A herança multifatorial no autismo refere-se então à influência de múltiplos fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do transtorno. A combinação de diferentes variantes genéticas e exposição a determinados agentes ambientais pode aumentar a probabilidade de uma pessoa desenvolver autismo. Essa complexidade genética torna o autismo um transtorno heterogêneo, com manifestações variadas e diferentes graus de gravidade: (BAI, et al., 2019; SANDIN, et al., 2017).

Estudos recentes indicam que a herdabilidade varia entre 50 a 80% dos casos. Gêmeos cuja manifestação fenotípica em pares monozigóticos varia entre 70-90%, enquanto em pares dizigóticos a porcentagem pode ser nula ou até 30% (TICK, B. et al., 2016). Tais números representam que a manifestação para o autismo é maior em gêmeos idênticos do que em gêmeos não idênticos e, indica que a genética do TEA é altamente heterogênea. Isso sugere que fatores genéticos estão envolvidos, mas também indica a influência de fatores ambientais. A combinação desses fatores contribui para a complexidade da herança multifatorial no autismo e para a variação na manifestação do transtorno entre gêmeos.

### ***Modelo poligênico e oligogênico***

A relação entre efeito fenotípico e modelo de herança diz que quanto maior o número de genes alterados, menor o efeito fenotípico. Por exemplo, em um padrão de herança monogênica, o único gene, cuja frequência do alelo alterado é próxima a zero, apresenta um grande efeito fenotípico. Em um padrão de herança oligogênico, os alelos alterados presentes na população com frequência intermediária, apresentam efeito fenotípico moderado. E em um padrão de herança poligênico, inúmeros alelos alterados são muito frequentes na população, apresentando efeito fenotípico baixo. (DE LA TORRE-UBIETA, et al., 2016)

No modelo genético poligênico, as doenças manifestam-se devido à soma de muitas alterações em muitos genes. Cada uma dessas alterações, individualmente, apresenta um efeito fenotípico pequeno, mas que ao terem seu efeito combinado, quando em um mesmo indivíduo, podem manifestar uma doença.

O modelo genético que é observado nas doenças mais comuns é o padrão de herança multifatorial. Se manifestam devido à somatória de todas as alterações do genoma com baixo efeito fenotípico (poligênicas) aos fatores ambientais, que envolve o estilo de vida do indivíduo. Por isso os transtornos multifatoriais são complexos, pois a genética do indivíduo não é a única variante.

O TEA envolve uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Esse transtorno pode se adequar a qualquer um dos quatro tipos de padrões de herança citados, por isso o diagnóstico é longo e é necessária a avaliação de inúmeras possibilidades para chegar a um

diagnóstico, através de uma equipe multidisciplinar composta por diversos profissionais aptos a oferecer o melhor tratamento e qualidade de vida para o paciente.

### ***Mutações DE NOVO***

Mutações *de novo* são alterações que surgem num indivíduo sem que nenhum dos progenitores apresente a mesma alteração. Tais mutações, alteram a sequência do DNA genômico. Podem estar relacionadas com o aparecimento de doenças e transtornos como o TEA.

A maior relação dessas mutações com o TEA se encontra nas taxas de mutações germinativas. Essa taxa é maior nos homens com idade avançada do que em mulheres com idade avançada. A explicação para essa ocorrência é que a gametogênese masculina ocorre continuamente ao longo da vida reprodutiva.

Quanto maior o número de mitoses, maior a possibilidade de erros de replicação e maior a taxa de mutações DE NOVO em espermatozoides. Isso aumenta a chance de mutações deletérias, conseqüentemente perda de função e podem levar ao surgimento do TEA. (WONG, et al., 2016) Portanto, o número de mutações de novo é maior em homens. Em gametas masculinos as mutações se acumulam linearmente, diferentemente dos gametas femininos, que também se acumulam, porém não linearmente.

Uma ligação do genótipo-fenótipo entre as mutações e o TEA não é explicado apenas por esses acúmulos lineares e acúmulos de mutações pontuais ou outras alterações genômicas, mas é possível afirmar que esses são fatores causais na patogênese do TEA. (Byars e Boomsma 2016)

Mutações podem ocorrer aleatoriamente ao longo do genoma, mas para atuar na patogênese do TEA elas precisam ocorrer em genes específicos e em localizações específicas. Estudos analisaram 3 regiões do genoma humano com associação ao autismo: 6q27, 20p13 e 5p15. Genes com uma mutação DE NOVO de perda de função são considerados prováveis genes do TEA.

### ***Síndromes monogênicas***

As síndromes monogênicas são doenças que afetam uma única variante genética definida, ou seja, há alteração na sequência do DNA de um único gene. Elas geralmente são raras, devido à baixa frequência dos respectivos alelos causais. O TEA pode ser um dos sintomas de algumas síndromes monogênicas (GRIESI-OLIVEIRA, et al., 2017).

Existem três tipos de síndromes monogênicas que possuem destaque nos estudos quando se trata da manifestação do TEA, a síndrome do X frágil, a síndrome de Rett e a síndrome de Cowden.

A síndrome do X frágil, cujo gene mutado é o FMR-1, possui alta prevalência em indivíduos com TEA. Essa síndrome afeta mais comumente os meninos, portanto, mesmo que os pacientes do sexo masculino não apresentem sintomas clínicos para a SXF, eles devem fazer o teste molecular para o X frágil. Em pacientes do sexo feminino, esse teste só é recomendado caso elas possuam deficiência intelectual não diagnosticada com padrão de herança ligada ao cromossomo X, histórico familiar de SXF ou insuficiência ovariana (GRIESI-OLIVEIRA, e SERTIÉ, 2017).

As pacientes do sexo feminino que possuem TEA devem fazer um rastreamento de mutações MECP2 (gene mutado na síndrome de Rett). Uma vez que uma menina que possua TEA ou que tenha deficiência intelectual grave, apresentará grandes chances de ter mutações deletérias no gene MECP2. Os meninos devem fazer o sequenciamento do MECP2 apenas quando as suas características se assemelham às da síndrome de Rett.

A síndrome de Cowden, também conhecida como síndrome do tumor hamartoma de PTEN, é causada por uma mutação no gene PTEN e deve ser investigada nos pacientes autistas que também possuem macrocefalia, principalmente pelo aumento das chances de

desenvolvimento de câncer (ZANOLLA, et al, 2015). Todos os pacientes que possuírem o perímetro cefálico maior do que 2,5 padrões do tamanho normal, devem fazer o sequenciamento de PTEN.

Esses testes e rastreamentos auxiliam um diagnóstico seguro e facilitam o aconselhamento genético, permitindo que o médico faça um acompanhamento clínico mais proveitoso e direcionado.

### ***Síndrome do X frágil***

A síndrome do X frágil (SXF) é uma anomalia genética que constitui a causa mais frequente de retardo mental transmitido e possui prevalência entre homens. Trata-se de uma ampliação de nucleotídeos CGG no primeiro exon do gene FMR-1, localizado no cromossomo X. Pessoas não afetadas carregam de 4 a 45 repetições CGG, enquanto a pré-mutação caracteriza a presença de 55-199 repetições, o que significa que essas pessoas não manifestam a doença, mas possuem chance maior de transmiti-la a seus descendentes. Um número superior a 200 repetições de CGG caracteriza o portador de SXF.

Indivíduos acometidos com a doença possuem inúmeras repetições dessa sequência, o que ocasiona o silenciamento da transcrição da proteína FMRP, que possui uma função primordial na funcionalidade íntegra do sistema nervoso central. A ausência dessa proteína ocasiona o aparecimento de diferentes fenótipos.

Um estudo de caso realizado por BOY, et al., 2000 aponta que 100% dos casos de retardo mental com herança ligada ao cromossomo X foram associados ao histórico familiar, ainda que com graus diferentes, de expressão do gene FRP1. No caso da SXF, o comportamento envolve hiperatividade, déficit de atenção, dificuldade em contato visual, hiperfoco e hiperatividade, características também observadas no TEA.

Como previamente mencionado, embora o TEA possua herança multifatorial, algumas síndromes monogênicas, como a do X frágil foram observadas em pacientes portadores de autismo. Em uma revisão bibliográfica citogenética foi mostrado que crianças com TEA continham anomalias cromossômicas de modo mais recorrente que a população normal, sendo a maior parte ligadas ao cromossomo X frágil (VEENSTRA-VANDERWEELE; et al., 2004). Embora haja uma grande evidência de anomalias multifatoriais e não só em um local específico, a revisão sobre cromossomopatias é significativo para pesquisas e novos estudos.

### ***Cromossomo 15 e o GABA como fatores relacionados ao autismo***

As mutações no cromossomo 15 têm sido associadas ao autismo, e uma das principais vias biológicas afetadas por essas mutações é a do ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA é um neurotransmissor inibitório que desempenha um papel crucial na regulação da atividade cerebral e na modulação do equilíbrio excitatório-inibitório. Uma das regiões mais estudadas que fornecem evidências de ligação genética com o TEA é o intervalo 15q11-q13, onde se encontram os genes  $\beta 3$ ,  $\alpha 5$  e 3 do receptor A do GABA (COUTINHO e BOSSO, 2015). Um estudo realizado por um grupo de pesquisadores, usando um novo método estatístico chamado Análise de Subgrupo Ordenado (ASO), identificou evidências de uma ligação genética com o fenótipo “insistência de repetição” na região 15q11-13 e com essa abordagem aumentou-se o escore do logaritmo de chances dessa região no *locus GABRB3*, o qual é responsável por codificar o receptor de GABA (GUPTA e STATE, 2006).

Mutações nessa região, como deleções ou duplicações podem afetar a expressão desses genes e, como consequência, comprometer a função do sistema GABAérgico. Isso pode levar a uma redução na disponibilidade de GABA ou a uma alteração na atividade dos receptores de GABA no cérebro, resultando em hiperexcitabilidade neuronal e disfunção sináptica. Segundo SOLIS-ANES, et al., 2007, aproximadamente 3 a 4% dos indivíduos com autismo têm uma duplicação na região proximal 15q.

Inúmeros estudos têm descrito elevados níveis de GABA no plasma de crianças com

autismo, e uma possibilidade é que esses níveis altos refletem um elemento compensatório na liberação pré-sináptica de GABA em resposta a uma hipossensibilidade a um subgrupo de receptores GABA. DHOSSCHE et al., 2002 realizou um estudo, que teve como amostra de estudo 9 crianças com Transtorno Autista, que evidenciou um nível mediano de GABA de 12,8 ng/ml nesses pacientes. Além disso, estudos têm mostrado que as mutações no cromossomo 15 também podem afetar genes que regulam indiretamente o sistema GABAérgico. SAMACO, et al., 2005 mostrou que o gene UBE3A, localizado na região 15q11-q13, está envolvido na degradação de proteínas, incluindo proteínas que regulam a função dos receptores de GABA. Mutações nesse gene podem levar a uma disfunção na regulação do GABA, contribuindo para os sintomas do autismo.

Outro gene presente no cromossomo 15q que também está sendo associado ao TEA é o UBE2A que se encontra na região 15q11.2, na qual está ligado à modificação de proteínas com ubiquitina, que em tese é um importante mecanismo celular para direcionar proteínas anormais ou de curta duração. A enzima que é sintetizada é necessária para regular o processo transicional (COUTINHO e BOSSO, 2015).

### **Cromossomo 17q e escore lod**

Por muito tempo, para tentar entender a etiologia do autismo, os pesquisadores tentavam achar uma região específica do cromossomo que se repetisse de geração em geração e que assim, caracterizasse um determinado fenótipo. Contudo, uma vez que o autismo não representa uma doença genética de ordem mendeliana, a abordagem de estudo começou a ser realizada embasada em análises com pares de irmãos afetados para observar se os portadores possuem alguma região do genoma mais compartilhada do que o esperado.

Para quantificar esse modelo não-paramétrico, utilizou-se o escore de logaritmo de chances (LOD), um algoritmo que representa a probabilidade de analisar os dados obtidos através da utilização de um modelo de ligação genética comparado a um modelo de recombinação livre. É usado para avaliar a relação entre o autismo e marcadores genéticos. Um LOD positivo indica forte ligação genética e quanto maior for seu número, maior a ligação.

Ao tentar decifrar a etiologia do autismo, uma recente descoberta foi associada ao cromossomo 17q. Uma pesquisa feita com mais de 300 famílias que possuem mais de um indivíduo afetado, realizada pelo banco de dados Autism Genetic Resource Exchange (AGRE), apresentou uma recorrência consideravelmente alta de probabilidade de achar esses possíveis dados na análise genômica, representado em algoritmo. (GUPTA e MATTHEW W STATE, 2006). Quando realizado em famílias que contavam somente com homens afetados, o escore foi ainda mais significativo, o que evidencia que o locus gênico predispõe os meninos a esse transtorno (Tabela 01).

Essa descoberta representou um achado importante de ligação genética do autismo e um gene possível de mutação é o do intervalo SLC6A4, responsável por codificar o transportador de serotonina. A hipótese se fortifica quando hiperserotonemia plaquetária é encontrada no hemograma de portadores do TEA, o que evidencia a deficiência da recaptação desse neurotransmissor.

Número de famílias multiplex	Escore logaritmo de chances	Gênero masculino presente	Gênero feminino presente	Locus
345	2,83	sim	sim	17 q11
158	2,9	sim	sim	17q11.2
257	3,2	sim	sim	17q11
91	4,1	sim	não	17q11.21

Tabela 1: Dados apurados pelo banco de dados AGRE, a qual evidencia significativos valores de escore logarítmico de chances para o cromossomo 17q, comprovando sua forte relação com o fenótipo. Outrossim, a predominância em homens evidencia que o locus gênico afeta mais o sexo masculino. (STONE et al., 2004)

### ***Doenças mitocondriais***

Foi evidenciado que cerca de 5% de pacientes com TEA também portam doenças mitocondriais (ZANOLLA, et al., 2015). Dentro desse índice, comprovou-se que pacientes autistas com doenças mitocondriais apresentam manifestações distintas daqueles sem patologias nessa organela, como regressão cognitiva, convulsões, disfunções endócrinas e hematológicas e fadigabilidade.

### ***Indício de mutações no gene SHANK que podem levar ao TEA***

As proteínas da família SHANK (SHANK 1, SHANK 2 e SHANK3) desempenham um papel crucial na formação e função das sinapses (conexões entre os neurônios). Essas proteínas atuam como "pontes" entre diferentes componentes da sinapse, permitindo a transmissão eficiente de sinais elétricos e químicos. Após estudos em animais de laboratório, para análise dos efeitos causados por mutações nessas proteínas, evidenciou-se uma forte associação de tais mutações com a patogênese do autismo (COUTINHO e BOSSO, 2015). Dentre essas proteínas, a que mais se destacou nos estudos foi a SHANK 3. Ela foi a primeira a ser descoberta e é a que melhor caracteriza o TEA em relação à família. Esse gene se encontra no cromossomo 22q13.3. Ela é uma proteína muito importante, pois é responsável pelo ancoramento de receptores de glutamato na membrana celular pós-sináptica, formação de sinapses, endocitose de receptores e regulação da transmissão e plasticidade sináptica.

Vários tipos de mutação podem ocorrer nesse gene, dentre eles destaca-se a deleção da região 22q13.3 e cromossomo em anel, a microdeleção, a microduplicação, as translocações, as pequenas deleções intragênicas e as mutações pontuais. No que tange a questão do espectro autista, a que mais se associa é a deleção da região 22q13.3 do gene SHANK 3, na qual é designada como síndrome de Phelan-McDermid. Microduplicações nessa proteína também foram identificadas em pessoas com atraso de desenvolvimento, o que sugeriu que esse gene afeta a função cerebral (ARONS et al., 2012).

Já no gene SHANK 1, a microdeleção só é penetrante em homens com TEA leve, sendo não muito clara, mas importante para se investigar mecanismos análogos de risco específico referentes ao autismo para pessoas do sexo masculino.

A relação entre o gene SHANK e sua relação com o neurotransmissor de glutamato é também uma forte evidência da relação dessa família de proteínas com o autismo, haja vista que o glutamato é secretado por terminais pré-sinápticos, em vias sensoriais aferentes e em áreas do córtex cerebral, e seu efeito na maioria das vezes é excitatório. Logo, se houver alguma anormalidade em SHANK haverá, conseqüentemente, uma perda nas sinapses glutamatérgicas, o que deixa claro que o sistema SHANK-glutamato desempenha um papel importante na patogênese do autismo.

Em um estudo, feito com animais em laboratório (JIANG e EHLERS, 2013), notou-se uma redução sináptica seletiva de mGluR5 (receptor de glutamato) que resultou em prejuízos na sinalização que depende desse receptor e na plasticidade sináptica importante para o desenvolvimento cognitivo e adaptação do cérebro às mudanças ambientais.

A relação entre as mutações nas proteínas SHANK e o autismo não é totalmente compreendida, e ainda há muito a ser investigado nessa área. No entanto, os estudos até o momento sugerem que as mutações nessas proteínas podem contribuir para a variabilidade dos sintomas observados no espectro do autismo. Uma pesquisa relatou evidências que mostram a dosagem genética anormal de SHANK 3 associada a déficits cognitivos graves, não só ao TEA, mas também, a distúrbios de linguagem e fala. Durante a análise, três famílias com TEA apresentaram alteração de 22q13 ou SHANK3. Na família ASD 1, o probando com



autismo, ausência de linguagem e retardo mental moderado apresentava uma deleção *de novo* de 22q13 ( ARONS et al., 2012)

Diferentes mutações nas proteínas SHANK podem estar associadas a diferentes perfis de sintomas, como dificuldades na comunicação verbal, interação social e comportamentos repetitivos. Entretanto, é importante ressaltar que o autismo é uma condição complexa e multifatorial, e as mutações nas proteínas SHANK são apenas um dos muitos fatores que podem contribuir para o seu desenvolvimento.

## CONCLUSÃO

A genética e a epigenética desempenham papéis cruciais no autismo. A predisposição genética, incluindo mutações genéticas raras e variações comuns em genes relacionados ao desenvolvimento cerebral, contribui para o risco do transtorno. Além disso, alterações epigenéticas influenciam a expressão gênica e podem ser influenciadas por fatores ambientais.

Compreender melhor os mecanismos genéticos e epigenéticos do autismo pode levar a avanços no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes. No entanto, é importante destacar que o autismo é um transtorno complexo, resultante da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais, e mais pesquisas são necessárias para uma compreensão completa de sua etiologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARONS, M. H. et al. Autism-associated mutations in ProSAP2/Shank3 impair synaptic transmission and Neurexin–Neurologin-mediated transsynaptic signaling. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 32, n. 43, p. 14966–14978, 2012.

Autismo é genético? – Progene. Ib.usp.br. Disponível em: <<https://progene.ib.usp.br/?p=174>>. Acesso em: 19 nov. 2023.

BAHIA, Lorena; FERNANDA, Tatiana; RESENDE, Rafaella; et al. Alterações epigenéticas no transtorno do espectro autista: revisão integrativa de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, 2021.

BAI, D. et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. *JAMA psychiatry (Chicago, Ill.)*, v. 76, n. 10, p. 1035, 2019.

BOY, Raquel; CORREIA, Patrícia; LLERENA, Juan; et al. Síndrome do X frágil. *Arq Neuropsiquiatra*, v. 59, n. 1, p. 83–88, 2001.

Byars SG, Boomsma JJ. Opposite differential risks for autism and schizophrenia based on maternal age, paternal age, and parental age differences. *Evolution, medicine, and public health* 2016;286-98.

COSTA, M. I. F. D. A.; NUNESMAIA, H. G. D. A. S. Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 56, n. 1, p. 24–31, 1998.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, Rosa Maria do Vale. Autismo e genética: uma revisão de literatura. *Revista Científica do ITPAC*, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2015.

DE LA TORRE-UBIETA, L., WON, H., STEIN, J. L., &GESCHWIND, D. H. (2016). Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature*

*medicine*, 22(4), 345.

HOANG, N., CYTRYNBAUM, C., & SCHERER, S. W. (2017). Communicating complex genomic information: A counselling approach derived from research experience with Autism Spectrum Disorder. *Patient education and counseling*.

DE RUBEIS, S., & BUXBAUM, J. D. (2015). Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Human molecular genetics*, 24(R1), R24-R31.

FERNANDA ALVES MAIA; TEREZA, Maria; BRUNO, Victor; et al. Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão sobre etiologia, epigenética e mutação de novo. *Revista Renome*, v. 6, n. 1, p. 101–114, 2017.

FERNANDA ALVES MAIA; TEREZA, Maria; MARIA RACHEL ALVES; et al. Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 8, 2018.

GABRIELE; FRANCO JOSÉ, ERICK; SOUZA, LIMA; ET AL. ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO: Contribuições, reflexões e perspectivas.

GUIMARÃES, Cissa, ALVES, Maria, SILVEIRA, Marise; et al. Uso de medicamentos na gestação e Transtorno do Espectro do Autismo: um estudo de caso-controle.

GRIESI-OLIVEIRA, Karina ; SERTIÉ, Andréa L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein (São Paulo)*, v. 15, n. 2, p. 233–238, 2017.

GUPTA, Abha; STATE, Matthew. Autismo: genética.

IONE, Maria; GIL. Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, v. 56, n. 1, p. 24–31, 1998.

JIANG, Y.-H.; EHLERS, M. D. Modeling autism by SHANK gene mutations in mice. *Neuron*, v. 78, n. 1, p. 8–27, 2013.

MAIA, F. A. et al. Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão sobre etiologia, epigenética e mutação de novo. *Renome*, v. 6, n. 1, p. 101–114, 2018.

MARTINS, Patrícia; NISHIYAMA, Patrícia; RIBEIRO, Denise; et al. Deficiência intelectual e o Transtorno do Espectro Autista: fatores genéticos e neurocognitivos. *Pedagogia em Ação*, v. 8, n. 2, 2016.

OMS. DeCS. Bvsalud.org. Disponível em: <<https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=33910#:~:text=Padr>>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SAMACO, R. C.; HOGART, A.; LASALLE, J. M. Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3. *Human molecular genetics*, v. 14, n. 4, p. 483–492, 2005.

SANDIN, S. et al. The heritability of autism spectrum disorder. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 318, n. 12, p. 1182, 2017.

SOLIS-ANEZ, E; DELGADO-LUENGO, W; HERNANDEZ, M. L. Autismo, cromosoma 15 y la

hipótesis de disfunción GABAérgica: Revisión. Invest. clín, Maracaibo , v. 48, n. 4, p. 529-541, dic. 2007 .

STONE, J. L. et al. Evidence for sex-specific risk alleles in autism spectrum disorder. The American Journal of Human Genetics, v. 75, n. 6, p. 1117–1123, 2004.

TICK, B. et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, v. 57, n. 5, p. 585–595, 2016.

VEENSTRA-VANDERWEELE, J.; CHRISTIAN, S. L.; COOK, E. H., Jr. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. Annual review of genomics and human genetics, v. 5, n. 1, p. 379–405, 2004.

Wong WS, Solomon BD, Bodian DL, et al. New observations on maternal age effect on germline de novo mutations. Nature communications 2016;7:10486.

ZANOLLA, Thais; CORREA, Aline; BEATRIZ, Ana; et al. Causas genéticas, epigenéticas e ambientais do Transtorno do Espectro Autista. Disponível em: <<https://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/cpgdd/article/download/11278/7014>>. Acesso em: 19 nov. 2023.