

AUTISMO E GENÉTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

João Victor Soares Coriolano Coutinho¹, Rosa Maria do Vale Bosso²

O autismo representa um transtorno de comportamento e cognição com início antes dos 3 anos de idade, o qual afeta os domínios fundamentais da linguagem e desenvolvimento social com comportamentos repetitivos e restritivos. As causas do autismo podem ser divididas em idiopática, que representa a maioria dos casos (90-95%), e secundária, que inclui fatores ambientais, anormalidades cromossômicas e doenças monogênicas. Estudos genéticos humanos recentes indicam que os genes da família SHANK (SHANK1, SHANK2 e SHANK3) estão envolvidos no autismo idiopático. Mutações nesses genes causam uma disfunção sináptica, a qual leva ao comportamento autístico. Fatores ambientais desempenham um papel na formação de novos acontecimentos genéticos que levam ao TEA (Transtorno do Espectro do Autismo), por exemplo, mutações na linhagem germinativa masculina podem ser a causa de novas mutações nos descendentes. A primeira triagem ampla de todo o genoma para regiões cromossômicas envolvidas no autismo associou aproximadamente 354 marcadores genéticos, localizados em oito regiões dos seguintes cromossomos: 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22 sendo as regiões 7q, 16p, 2q, 17q mais significativas. Na investigação etiológica de condições que podem causar ou estar associada ao autismo a Síndrome do X - Frágil é a mais comum. A presente revisão propõe apresentar um forte componente genético na etiologia do autismo; portanto, foram utilizados artigos e teses de autores nacionais e internacionais selecionados em bases de dados confiáveis e que abordam a temática. Como um todo, a herdabilidade, que é a proporção de variância fenotípica atribuível a causas genéticas, é calculada em aproximadamente 90%.

Palavras-Chave: Genes. Síndrome do X-frágil. Transtorno Autístico.

Autism is a disorder of behavior and cognition commencing before 3 years of age, which affects the key areas of language and social development with restrictive and repetitive behaviors. The causes of autism can be divided in idiopathic, representing the majority of cases (90-95%), and secondary, including environmental factors, chromosomal abnormalities and monogenic diseases. Recent human genetic studies indicate that SHANK family genes (SHANK1, SHANK2, and SHANK3) are causative genes for idiopathic autism. Mutations in these genes cause synaptic dysfunction which leads to autistic behavior. Environmental factors play a role in the formation of new genetic events that lead to autism spectrum disorders (ASD), for example, mutations in the male germ lineage may be the cause of new mutations in the offspring. The first screening wide the entire genome for chromosomal regions involved in approximately 354 associated with autism genetic markers located in these eight regions of chromosomes 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 and 22 being the 7q, 16p, 2q, q 17 locus most significant. In the etiology of conditions that may cause or be associated with autism Fragile -X Syndrome is the most common. This review aims to present a strong genetic component in the etiology of autism; so, articles and theses of national and international authors selected from reliable databases that address the theme were used. As a whole, the heritability, which is the proportion of phenotypic variance attributable to genetic causes, is estimated at approximately 90%.

Keywords: Genes. Fragile -X Syndrome. Autistic Disorder.

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da FAHESA/IIPAC - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO. E-mail: jvevcmedico@gmail.com.

² Doutora. Docente da FAHESA/IIPAC- Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína- TO. E-mail: rosarmvb@yahoo.com.br.

1. INTRODUÇÃO

Autismo não é uma doença única, mas sim um distúrbio de desenvolvimento complexo, definido de um ponto de vista comportamental, com etiologias múltiplas e graus variados de severidade (GARDIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004). E ainda, de acordo com Gupta & State (2006), está entre os transtornos psiquiátricos que possui maior evidência de ter base genética.

Há muito se avalia que os genes desempenham um papel central na fisiopatologia do autismo e de suas condições relacionadas (GUPTA, 2006; STATE, 2006). Estudos familiares e em gêmeos evidenciam a etiologia genética do autismo, mostrando um risco aumentado de recorrência do autismo de aproximadamente 3 a 8% em famílias com uma criança autista e concordância para o diagnóstico de autismo em gêmeos monozigóticos de pelo menos 60% se forem usados critérios estritos para autismo, de 71% para Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) e de até 92% com um espectro mais amplo de distúrbios de linguagem/socialização (SOLÍS-AÑEZ, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007; GARDIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004). No entanto, em gêmeos dizigóticos estritamente diagnosticados para autismo, os índices de concordância são de 0% e de 10% para diagnóstico mais amplo, de acordo com Gupta & State (2006).

Embora o autismo pareça ser altamente hereditário, sua etiologia genética é complexa, provavelmente envolvendo muitos genes em diferentes cromossomos interagindo com efeito moderado (SOLÍS-AÑEZ, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007; GESCHWIND, 2008). Fleisher (2012) chega a dizer que anomalias de quase todos os cromossomos já foram associadas ao autismo. Não implicando em um modelo próprio de transmissão genética ou um gene principal facilmente identificável como causa de desordens, segundo Geschwind (2008).

No entanto, estudos utilizando diferentes plataformas de microarranjos, com agregação do genoma inteiro, testam a associação de um único nucleotídeo comum relacionado ao autismo (GESCHWIND, 2008). Geschwind (2008) aponta as dificuldades na busca desse nucleotídeo comum, pois são necessários tamanhos enormes de

amostras através de grandes esforços de colaboração e compartilhamento. Em contrapartida, já foram identificadas mutações em um único par de bases em alguns genes que codificam as proteínas de adesão sináptica, com destaque para Shank 3 (GESCHWIND, 2008).

Proteínas da família Shank (shank 1, shank 2 e shank 3) têm sido candidatas promissoras em modelar TEA em camundongos, devido a descoberta de defeitos moleculares no gene que as codifica (SHANK) em pacientes com TEA. (BERKEL *et al.*, 2010, 2012; DURAND *et al.*, 2007; GAUTHIER *et al.*, 2010; MARSHALL *et al.*, 2008; PINTO *et al.*, 2010; SATO *et al.*, 2012 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). De acordo com Jiang & Ehlers (2013) mutações nessa família de proteínas dão base para uma patologia molecular comum ao TEA.

Outro avanço na genética do TEA foi impulsionado por descobertas de que as variações regionais no número de cópias de um gene decorrentes de novas mutações (mutações *de novo*), não vistas nos pais, é uma fonte significativa de variabilidade genética em seres humanos (SEBAT *et al.*, 2004 *apud* GESCHWIND, 2008). Geschwind (2008) explica que novas mutações são formas de variação estrutural no genoma, em que há um ganho ou perda de uma região cromossômica grande de 1 kilobase (kb).

A Idade paterna foi associada com o aumento de mutações pontuais nas células da linhagem germinativa, o que contribui para uma maior porcentagem de novas mutações (CANTOR *et al.*, 2007; REICHENBERG *et al.*, 2006 *Apud* GESCHWIND, 2008). Cantor *et al.* & Reichenberg *et al.* *apud* Geschwind (2008) justificam que novas mutações podem ser particularmente acentuadas em filhos de pais mais velhos, que são um reservatório para tais eventos.

O autismo tem sido associado a algumas doenças gênicas e aberrações cromossômicas autossômicas e de cromossomos sexuais, entre as quais se destaca a Síndrome do Cromossomo X-Frágil que apresenta uma incidência na população autista de 0 a 20% (OLIVEIRA *et al.*, 2004). A Síndrome do X-Frágil resulta da expansão repetida de trinucleotídeos CGG em Xq27.3, o que reprime a produção da proteína Fragile Mental Retardation Protein (FMRP), essencial para a

função cerebral normal e pode explicar o fenótipo comportamental autístico (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa definida como revisão de literatura, realizada por meio de artigos, teses e resenhas; nacionais e internacionais, que datam até o ano de 2014. Como critério de busca utilizamos bases de dados confiáveis como: BIREME, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO E PORTAL DE PERIÓDICOS CAPES com as palavras-chave: GENETIC AUTISM e FRAGILE-X.

3. FAMÍLIA DE PROTEÍNAS SHANK

As proteínas da família Shank (shank 1, shank 2 e shank 3) são “proteínas andaimes” que se organizam em um complexo de sinalização associado ao citoesqueleto na densidade pós-sináptica (DPS) de quase todas as sinapses glutamatérgicas excitatórias no cérebro de mamíferos (GRABRUCKER *et al.*, 2011; GUNDELFINGER *et al.*, 2006; KREIENKAMP, 2008; SHENG, 2000; KIM, 2000 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). Estudos em camundongos, que analisam os efeitos de diferentes mutações nesta família de proteínas, como o desenvolvido por Jiang & Ehlers (2013) vêm demonstrando uma forte associação com o fenótipo autístico. Arons *et al.* (2012) ressaltaram que tais mutações estavam sendo cada dia mais implicadas na patogênese do autismo.

Mutações em SHANK 3 foram descobertas primeiro e continuam sendo as mutações que melhor caracterizam o TEA em relação a família SHANK (DURAND *et al.*, 2007; BERKEL *et al.*, 2010; BERKEL *et al.*, 2012; SATO *et al.*, 2012 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). Jiang & Ehlers (2013) demonstraram que o SHANK3 é um dos principais genes conhecidos implicados na etiologia do TEA.

SHANK3 é um gene localizado no cromossomo 22q13.3, que codifica a proteína Shank3, a qual funciona como proteína da área de densidade pós-sináptica e atua regulando e interagindo com outras proteínas incluindo proteínas receptoras, de canais iônicos, do

citoesqueleto, enzimas e moléculas de sinalização (GARCÍA - PEÑAS, 2012; DOMÍNGUEZ-CARRAL, 2012; PEREIRA-BENZANILLA, 2012; GRABRUCKER *et al.*, 2011; KREIENKAMP, 2008 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). O grande número de proteínas reguladas por shank3 executam uma variedade de funções na membrana pós-sináptica, incluindo a remodelação do citoesqueleto à base de actina, a formação de sinapses, endocitose de receptores e regulação da transmissão e plasticidade sináptica (JIANG, 2013; EHLERS, 2013). García-Peñas, Domínguez-Carral & Pereira-Benzila (2012) destacaram que Shank3 está intimamente relacionada com a sinaptogênese, estabilidade das sinapses, maturação das espinhas dendríticas, estabilidade dos receptores de glutamato e indução de espinhas dendríticas funcionais. Não se sabe ainda se todas essas interações proteína-shank 3 /proteína ocorrem *in vivo* e a função exata dessas interações continua sendo investigada (JIANG, 2013; EHLERS, 2013).

3.1 Tipos de Mutações que Podem Ocorrer no Gene SHANK

Estudos têm mostrado vários tipos de defeitos moleculares identificados em SHANK3 em mais de 1000 pacientes com TEA (JIANG, 2013; EHLERS, 2013). Dentre eles, incluem deleção da região 22q13.3 e cromossomo em anel, microdeleção, detectada pelo método *array*, microduplicação, translocações, pequenas deleções intragênicas e mutações pontuais (JEFFRIES *et al.*, 2005; WILSON *et al.*, 2003 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013; BOCCUTO *et al.*, 2013; DHAR *et al.*, 2010 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013; OKAMOTO *et al.*, 2007 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013; BONAGLIA *et al.*, 2011 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013; DURAND *et al.*, 2007; MOESSNER *et al.*, 2007 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013).

É bem conhecida a associação de TEA com a deleção da região 22q13.3 do gene SHANK3 designada como síndrome de Phelan-Mc Dermid (GARCÍA-PEÑAS, 2012; DOMÍNGUEZ-CARRAL, 2012; PEREIRA-BENZANILLA, 2012). O estudo de Wilson *et al.* *apud* Jiang & Ehlers (2013) corrobora mostrando que SHANK3 mapeia uma região crítica da Síndrome de Phelan-McDemid, e

de acordo com Phelan *apud* Jiang & Ehlers (2013) o comportamento autístico é uma das características clínicas principais dessa Síndrome.

Curiosamente, microdeleção em SHANK1 só é penetrante em homens com TEA leve, em famílias já estudadas (SATO *et al.*, 2012 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). A base molecular para penetrância específica de gênero relacionada à microdeleção em SHANK1 não é imediatamente clara, mas pode ser uma oportunidade para investigar os mecanismos subjacentes de risco específico do sexo masculino maior para TEA (JIANG, 2013; EHLERS, 2013).

Microduplicações de SHANK3 foram relatadas em crianças com atraso de desenvolvimento, sugerindo que a dosagem do gene SHANK3 afeta a função cerebral. Mais recentemente, mutações pontuais de SHANK2 e deleções de SHANK1 e SHANK2 têm sido encontradas em pacientes com TEA e deficiência intelectual (OKAMOTO *et al.*, 2007 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013; BERKEL *et al.*, 2010; LEBLOND *et al.*, 2012; O'ROAK *et al.*, 2012., PINTO *et al.*, 2010; SATO *et al.*, 2012 *apud* JIANG, 2013; EHLERS 2013). De acordo com Jiang & Ehlers (2013), o número de casos com mutações em SHANK2 ainda é pequeno quando comparados com mutações em SHANK 3, mas estudos continuam buscando por distúrbios nesse gene com relação ao TEA.

3.2 A Relação Entre o Gene SHANK, o Neurotransmissor Glutamato e o TEA

Em sinapses glutamatérgicas, proteínas Shank interagem diretamente ou indiretamente com os principais receptores de glutamato (Figura 1) que são receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), os receptores de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) (EHLERS, 1999; NAISBITT *et al.*, 1999; TU *et al.*, 1999; UCHINO *et al.*, 2006; VERPELLI *et al.*, 2011 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). Quando há uma grande quantidade de glutamato expresso em neurônios cultivados de camundongos, as proteínas da família Shank recrutam receptores GluA1 e receptores de AMPA aumentando a formação de novas sinapses (ROUSSIGNOL *et al.*, 2005 *apud* JIANG, 2013; EHLERS, 2013). García-

Peñas, Domínguez-Carral & Pereira- Benzanilla (2012) destacam que a família de proteínas Shank conecta receptores, principalmente os de glutamato com o citoesqueleto de actina e da via de transcrição ligada à proteína G.

De acordo com Guyton & Hall (2011), o glutamato é secretado por terminais pré-sinápticos, em muitas vias sensoriais aferentes, assim como em muitas áreas do córtex cerebral, e seu efeito, provavelmente, quase sempre é excitatório, sabendo isso e conhecendo o papel das proteínas Shank em perpetuar o glutamato e seus efeitos por meio do terminal pós-sináptico fica fácil compreender que se houver alguma anormalidade em SHANK haverá uma perda, por consequência, nas sinapses glutamatérgicas, isso deixa claro que o sistema SHANK- glutamato desempenha um papel importante na patofisiologia do autismo como sugeriu Cordeiro & Vallada (2005).

Sabe-se que em camundongos, uma hipoglutamatergia simula o comportamento autístico (CORDEIRO, 2005; VALLADA, 2005).

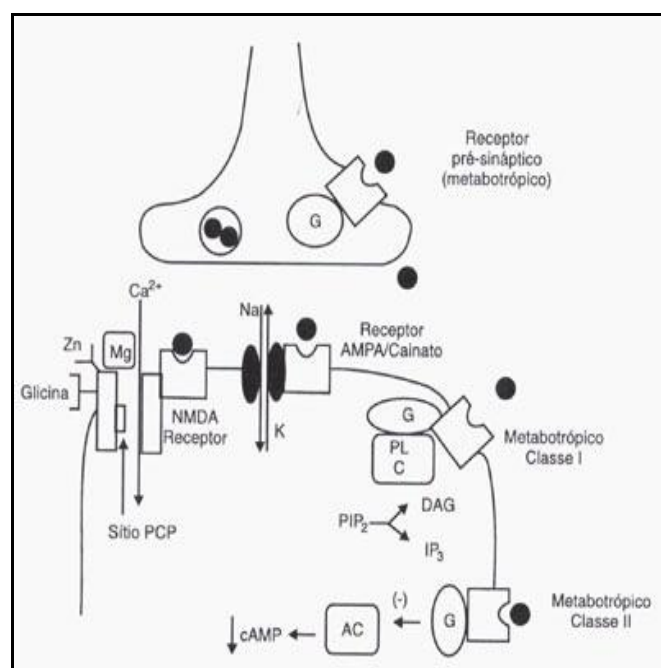


Figura 1. Principais receptores de glutamato - Fonte: PLISZKA, 2004; SILVEIRA, 2004.

No entanto, até o momento não está claro como as interações de SHANK com vários subtipos de receptores de glutamato são coordenadas e reguladas em uma sinapse. Em neurônios

cultivados de camundongos, *konok-dow* de *shank3* há uma redução sináptica seletiva de mGluR5 (receptor de glutamato) resultando em um prejuízo na sinalização dependente desse receptor e da plasticidade sináptica (VERPELLI *et al.*, 2011 *apud* JIANG,2013; EHLERS,2013). Se o mesmo ocorre em portadores do TEA ainda não está elucidado.

4. MUTAÇÕES DE NOVO E SUA RELAÇÃO COM A GENÉTICA DO TEA

No ano de 2004 Sebat *et al. apud* Geschwind (2008) reportou que o avanço mais notável em genética havia sido impulsionado por descobertas de que variações regionais no número de cópias de um gene, sejam elas herdadas ou vistas pela primeira vez no indivíduo, não vistas nos pais, eram uma fonte significativa de variações genéticas em seres humanos. Essas mutações *de novo* foram nos anos seguintes muito estudadas e associadas ao TEA.

Variação do número de cópias (VNC) ou mutação *de novo*, são formas de variação estrutural no genoma, em que há um ganho ou perda de uma região cromossômica grande de 1 Kb de tamanho (GESCHWIND, 2008). As VNC's são em geral extremamente raras e apenas algumas alterações recorrentes foram descritas, tais como as duplicações 15q11-q13, microduplicações 16p11.2 e deleções 22q11-13 (JAMAIN *et al.*, 2003; LAUMONNIER *et al.*, 2004; JACQUEMONT *et al.*, 2006; MOESSNER *et al.*, 2007 *apud* RIBEIRO, 2013).

Em um estudo recente desenvolvido por Helsmoorte *et al.* (2014) com dez pacientes apresentando TEA, e outras características como deficiência mental e dismorfias faciais, observou-se uma nova mutação no gene ADNP, os pesquisadores estimaram que este gene está mutado em pelo menos 0,17% dos casos de TEA o que o torna um dos mais frequentes genes associado a esse transtorno.

Em 1972, muito antes dos avanços e descobertas em relação às mutações *de novo*, Breg *apud* Barra, *et al.* (1986) sugeriu que havia uma maior incidência de translocações cromossômicas balanceadas na população com retardo mental severo do que na população normal, o que foi confirmado posteriormente. A maior frequência

de translocações balanceadas acontece devido a mutações *de novo* (BARRA *et al.*, 1986). Dessa forma, Barra *et al.* (1986) resolveram apresentar a relação entre mutações *de novo* do tipo translocação com autismo e retardo mental severo e relataram um caso de gêmeas homozigotas ambas com autismo e retardo mental severo, que apresentaram em seus cariótipos uma translocação entre o cromossomo 7 e o cromossomo 20, aparentemente balanceada (Figura 2). Relatos como o de Barra *et al.* sugerem que translocações também estão associadas com VNC's que levam ao TEA em casos mais severos.

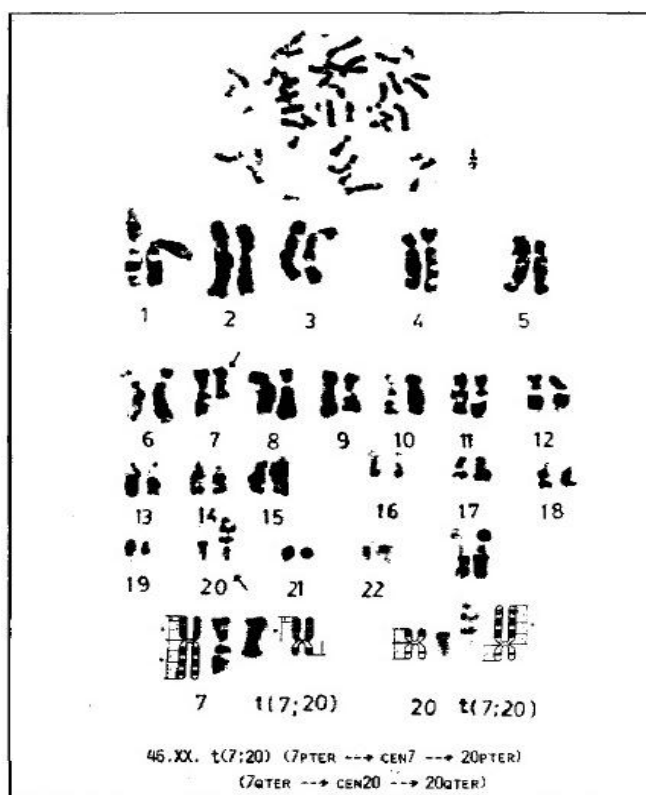


Figura 2. Cariótipo de uma das gêmeas, mostrando a translocação 7;20t balanceada e pontos de ruptura e fusão nos centrômeros (setas). - Fonte: Barra, *et al.*, 1986.

A frequência comumente reportada de VNC's em pacientes autistas, no geral, é de 8 a 11,6 %. Considerando-se apenas alterações *de novo* entre famílias apresentando apenas um indivíduo afetado, varia de 5,6% a 10% e famílias com mais de um afetado, varia de 2% a 5,5%, sugerindo que nos casos familiares, alelos de susceptibilidade podem ser transmitidos por pais não afetados e atuam em conjunto para modular o risco de TEA

(SEBAT *et al.*, 2007; MARSHAL *et al.*, 2008; CHRISTIAN *et al.*, 2008; QIAO *et al.*, 2009; PINTO *et al.*, 2010; ITSARA *et al.*, 2010; GIRIRAJAN *et al.*, 2010, BREMER *et al.*, 2011 *apud* RIBEIRO, 2013).

Lee *et al.* *apud* Ribeiro (2013) propôs que alterações *de novo* ou herdadas de um genitor afetado são mais prováveis de serem patogênicas, entretanto, não se pode afirmar que alterações herdadas de genitores saudáveis não estejam contribuindo para a manifestação de um fenótipo, uma vez que essas podem ter penetrância incompleta (DELIN, 2012; SCHERER, 2012 *apud* RIBEIRO, 2013).

VNC's podem englobar todo ou parte de um gene, ou vários genes e, ainda, elementos regulatórios. Assim, muitas dessas variações podem estar envolvidas na etiologia de doenças por mecanismo de dosagem gênica ou da formação de produtos gênicos errôneos devido à ruptura de sequências codificantes (MERIKANGAS *et al.*, 2009; STANKIEWICZ, 2010; LUPSKI, 2010 *apud* RIBEIRO, 2013). Entretanto, estima-se que 12% a 15% do genoma humano variem significativamente em número de cópias e muitas dessas variações, presentes em indivíduos aparentemente saudáveis, abrangem um ou mais genes (CARTER *et al.*, 2007 *apud* RIBEIRO, 2013). Portanto, ainda não se conhece a razão para algumas alterações apresentarem efeitos fenotípicos e outras não, sendo a interpretação do significado clínico de uma VNC um grande desafio (RIBEIRO, 2013). Delven & Scherer *apud* Ribeiro (2013) evidenciaram a penetrância incompleta de VNC's e ressaltaram que cerca de 40% das VNC's detectadas em indivíduos autistas são herdadas de pais saudáveis.

4.1 Pais com idade mais avançada e a ocorrência de Mutações *de Novo*

Mutações *de novo* podem ser particularmente acentuadas nos filhos de pais mais velhos (GESCHWIND, 2008). No estudo realizado por Kong *et al.* (2012) se concluiu que a idade avançada do pai é um fator causal de novas mutações associadas a quadros de autismo. Foram sequenciados 78 tríades (mãe, pai e filho) e os pesquisadores observaram que a incidência de mutação genética aumentava de acordo com a idade do pai, ou seja, quanto maior a idade

paterna, maior a ocorrência das mutações. No processo de sequenciamento, a idade materna foi correlacionada com a do pai e, também estava associada ao número de mutações. No entanto, quando a idade paterna e materna foi analisada em conjunto, a idade do pai manteve-se altamente significativa, o que não ocorreu com a idade materna (RIBAS, 2013; CUNHA, 2013). Kong *et al.* (2012) demonstram que recombinações gênicas são maiores em mulheres do que em homens, e os filhos de mães com idade mais avançada têm mais recombinações em cromossomos de origem materna do que os de mães jovens. No entanto, os homens transmitem um número muito maior de mutações para seus filhos do que as mulheres. Além disso, é a idade do pai o fator dominante na determinação do número de novas mutações na criança.

O material genético do grupo analisado foi composto por 78 filhos probandos: 44 apresentaram transtorno autístico, 21 esquizofrênicos e 13 incluídos por apresentarem indivíduos portadores dessas patologias em várias gerações anteriores (RIBAS, 2013; CUNHA, 2013). Os pesquisadores concluíram que quando a idade do pai ultrapassa os 30 anos, a taxa de mutações *de novo* aumenta proporcionalmente. Salientaram que essa mutação é determinada pela idade paterna no momento da concepção da criança, e sofre um aumento de aproximadamente duas chances de ocorrência a cada ano completado pelo pai. Tal modelo exponencial estima que as mutações paternas dobrem a cada 16,5 anos (RIBAS, 2013; CUNHA, 2013).

4.2 Fatores Ambientais e a Ocorrência de Mutações *de novo*

Segundo Geschwind (2008), a idade paterna está associada com o aumento de mutações pontuais nas células da linhagem germinativa masculina, e as condições genéticas complexas (como aquelas causadas por fatores ambientais) associadas com o aumento da idade paterna podem contribuir para uma porcentagem maior de novas mutações. De acordo com Geschwind (2008), dados de estudos que associam a idade paterna com a ocorrência de novas mutações sugerem um dos muitos mecanismos potenciais pelos quais fatores ambientais podem

desempenhar um papel na formação de novos acontecimentos genéticos causando autismo, como o acúmulo de mutações na linhagem germinal masculina. O trabalho de Kong *et al.* (2012) demonstrou que as características demográficas modulam a evolução de um conjunto de genes, por meio das forças de deriva genética, fluxo gênico e seleção natural. Transições demográficas, como o aumento da idade em que os casais têm filhos, podem ter impacto considerável sobre a taxa de criação genômica, através de mutações (KONG *et al.*, 2012). Sendo assim, Jiang *et al. apud* Geschwind (2008) explicam que determinados haplótipos herdados podem tornar regiões específicas mais vulneráveis aos agentes mutagênicos aumentando a frequência de mutações, além disso, algumas regiões podem ser mais vulneráveis a determinados fatores ambientais e desse modo afetar a estrutura da cromatina ou a expressão gênica; podendo levar ao desenvolvimento do TEA.

5. A AMPLA VARIACÃO CROMOSSÔMICA ASSOCIADA AO TEA

De acordo com Fleischer (2012), anomalias de quase todos os cromossomos já foram associadas ao autismo; Gupta & State (2006) sugerem que múltiplos *loci*, em vários cromossomos, interagem para levar as manifestações do TEA. Mesmo que seja amplamente aceito que não há um gene único do autismo, é difícil prever o número de regiões genéticas, cromossomos ou *loci*, que contribuam para o desenvolvimento do transtorno. Estimou-se que aproximadamente 15 genes possam estar envolvidos, o que pode acabar sendo uma significativa subestimação do número total que pode levar ao desenvolvimento de um fenótipo ou até mesmo o aumento do seu risco (GUPTA, 2006; STATE, 2006). No entanto, os mesmos autores destacam que as primeiras evidências reproduzíveis que implicam regiões cromossômicas e genes específicos no TEA já foram apresentadas, Carvalheira, Vergani & Brunoni (2004) demonstraram que a primeira triagem ampla de todo o genoma para regiões cromossômicas envolvidas no autismo clássico incluiu aproximadamente 354 marcadores

genéticos, localizados em oito regiões dos cromossomos 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22. O estudo de Gardia, Tuchman & Rotta (2004) utilizando análises de ligação genômica encontrou sinais fortemente positivos de correlação com o autismo nos cromossomos 2, 7, 1 e 17. Estudos têm demonstrado que os cromossomos 2 e 7 apresentam sinais mais positivos de correlação com o autismo, mais particularmente as regiões 2q e 7q e ainda ressaltam que esta positividade aumenta quando se estudam somente autistas com déficits severos de linguagem (CARVALHEIRA, 2004 ; VERGANI, 2004; BRUNONI, 2004; GARDIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004).

Segundo Moraes (2014), a identificação de cromossomos e genes candidatos para o autismo promete ajudar a esclarecer a fisiopatologia dessa síndrome trazendo oportunidades para o desenvolvimento de novos tratamentos, entretanto sugere que a investigação genética do autismo não deve apenas isolar os genes relevantes, mas também entender a função destes genes e a relação entre os diferentes níveis causais do autismo.

5.1 Cromossomos 2 e 7

Muitos pesquisadores identificaram regiões no cromossomo 2 que apresentam sugestiva ou significativa ligação genética com o autismo, três grupos relataram evidências implicando o cromossomo 2, achados que se fortalecem quando as amostras são estruturadas. Em um estudo com 152 pares de irmãos afetados (PIAs), um escore de logaritmo de chances multiponto (ELCM) de 3,74 foi calculado em 2q31.1. Quando se analisou o subconjunto de PIAs que preencheu critérios diagnósticos “estritos” (n = 127), o ELCM aumentou para 4,80. Torna-se importante ressaltar que os critérios “estritos” incluíram 84 PIAs em que um irmão preenchia critérios de Transtorno Invasivo de Desenvolvimento (TID) que não era o autismo. Uma análise genômica independente identificou uma ligação genética sugestiva dentro do mesmo grupo cromossômico e um terceiro estudo também identificou uma sugestiva ligação genética quando os pacientes foram estratificados

com base em certas características de linguagem (GUPTA, 2006; STATE, 2006).

O cromossomo 7q é a região mais frequentemente implicada nos estudos genômicos e TEA (GUPTA, 2006; STATE, 2006). Gardia, Tuchman & Rotta (2004) citam que em 1998 o Consórcio Internacional para o Estudo da Genética Molecular do Autismo encontrou evidências de suscetibilidade no braço longo do cromossomo 7 em uma região previamente associada a um distúrbio familiar severo de linguagem, mas somente em um subgrupo de 56 famílias do Reino Unido. O gene responsável por esse transtorno severo de linguagem foi identificado como um fator de transcrição putativo (FOXP2) (GARDIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004). Esse gene está localizado na região 7q31.7 ; é expresso no cérebro fetal e adulto, ocupando importante papel no cérebro e também em outros órgãos como pulmão e intestinos (WASSINK, 2002 *Apud* MORAES, 2014). Wassink *apud* Moraes (2014) acrescenta que o FOXP2 é necessário para o desenvolvimento pleno da linguagem e da fala de tal forma que durante a embriogênese uma cascata de acontecimentos biológicos pode ocorrer relacionada a este gene e afetar o desenvolvimento da linguagem e a incidência de TEA

Outro gene localizado no cromossomo 7 com uma possível associação com o autismo é o gene que codifica a reelina (RELN), localizado na região 7q22.7. A reelina é uma proteína encontrada principalmente no cérebro e que desempenha importante papel em seu desenvolvimento (GARDIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004; MORAES, 2014; ABDOLMALEKY, 2005; CHENG, 2005; RUSSO, 2005; SMITH, 2005; FARAONE, 2005; WILCOX, 2005; TSUANG, 2005 *apud* MORAES, 2014). Tal proteína atua como guia para a migração neuronal durante o desenvolvimento cerebral, principalmente do córtex cerebral, do cerebelo, do hipocampo e do tronco cerebral (GARDIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004). Abdolmaleky, Cheng, Smith, Faraone, Wilcox & Tsung *apud* Moraes (2014), destacam que este gene é candidato à associação com o autismo e também com uma série de distúrbios psicobiológicos.

Moraes (2014), propõe que a região 7q31.7, pode estar implicada no TEA. Nesta região encontra-se o gene MET, o qual é importante para o desenvolvimento do cérebro, em especial o neocórtex e cerebelo. Ao que parece, uma variante genética interrompe a transcrição de MET, o que por sua vez aumenta a probabilidade de incidência de TEA (CAMPBELL, 2006; SUTCLIFFE, 2006; EBERT, 2006; MILITERNI, 2006; BRAVACCIO, 2006; TRILLO, 2006; LEVITT, 2006 *apud* MORAES, 2014).

Recentemente, os resultados mais animadores foram relatados em relação ao gene EN2 codificado pela região 7q36.3. Este gene é fundamental para o desenvolvimento do mesencéfalo e do cerebelo (BENAYED, 2005; GHARANI, 2005; ROSSMAN, 2005; MANCUSO, 2005 LAZAR, 2005 KAMDAR, 2005; MILLONIG, 2005 *apud* MORAES, 2014). Ele atraiu a atenção pelo fato de que as anormalidades do cerebelo encontram-se entre os achados mais consistentes dos estudos patológicos e de neuroimagem em TEA. Camundongos que expressam o EN2 mutante ou falta da proteína exibem uma patologia cerebelar similar aos achados pós-morte em algumas amostras de TEA e de acordo com Moraes (2014), apresentam menor número de células de Purkinje. Seu *locus* cromossômico também tem sido um foco de atenção com base nos estudos de ligação genética. Portanto, o EN2 é tanto um gene candidato funcional quanto posicional (GUPTA, 2006; STATE, 2006).

Carvalho, Vergani & Brunoni (2004) acrescentaram que a maioria dos trabalhos convergia para a região 7q22-q33. Na região 7q22, o gene RELN, que codifica uma glicoproteína amplamente secretada na migração neuronal, pode apresentar alterações que afetam o desenvolvimento cortical e cerebelar (CARVALHEIRA, 2004; VERGANI, 2004; BRUNONI, 2004).

As anormalidades no cromossomo 7q foram encontradas em numerosos casos de TEA. A combinação de dados de ligação genética, a presença de *loci* relacionados à linguagem e o fato de que múltiplos genes candidatos intrigantes são mapeados nesse intervalo têm atraído considerável interesse de pesquisadores do autismo. Estudos demonstraram que uma

transposição de herança materna entre os cromossomos 7 e 13, t(7;13)(q31.3;q21) mat interrompeu o gene RAY1, um supressor da tumorigenicidade. Em um segundo caso, foi encontrada uma transposição equilibrada em dois gêmeos monozigóticos concordantes para o autismo que interrompeu a nova transcrição AUTS2 em 7q11.2, que é altamente expressa no cérebro (GUPTA, 2006; STATE, 2006).

A região 7q é uma área de intenso interesse por várias razões, incluindo múltiplos sinais sugestivos de ligação genética encontrados neste cromossomo e, mesmo que estejam dispersos em uma grande área, não é incomum que os picos de ligação genética sejam amplos e variem segundo os estudos. Uma segunda fonte de interesse foi a identificação de vários rearranjos cromossômicos envolvendo este intervalo em pacientes com TEA. Finalmente, numerosas transcrições com expressão cerebral mapeiam o braço longo do cromossomo 7, tais transcrições possuem funções conhecidas que poderiam estar envolvidas na fisiopatologia do TEA. Estas incluem o FOXP2 no 7q31.1, que apresenta-se mutado em um grave transtorno de fala e de linguagem, e EN2 que mostrou fortes evidências de associação com autismo em estudos recentes (GUPTA, 2006; STATE, 2006).

5.2 Cromossomo 15

Solís-Añes, Delgado-Luengo & Hernández (2007) relataram que existem evidências genéticas, bioquímicas e anatomopatológicas que apoiam a hipótese de que no autismo existe uma disfunção na via GABAérgica parcialmente responsável pela etiologia do TEA. Nesse sentido, uma das regiões do genoma mais estudada é o intervalo 15q11-q13, onde se encontram os genes que codificam as regiões $\beta 3$, $\alpha 5$ e 3 do receptor A do ácido gamma-aminobutírico (GABA_A) (SOLÍS-AÑES, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007). No entanto, Gupta & State (2006) afirmam que poucos estudos genômicos fornecem evidências de ligação genética no cromossomo 15q11-q13, apesar de ser um dos sítios sugestivos mais frequentes relacionados ao TEA.

Gardia, Tuchman & Rotta (2004) ressaltaram que estudos têm descrito uma possível associação entre autismo e duplicações

citogenéticas do braço proximal do cromossomo 15. De acordo com Solís-Añes, Delgado-Luengo & Hernández (2007) aproximadamente 3 a 4% dos indivíduos com autismo têm uma duplicação na região proximal 15q, sendo que esta mesma região está implicada nas síndromes de Prader- Willi e Algegan que podem incluir dentro de seus fenótipos a conduta autista.

Um grupo de pesquisadores utilizou um novo método estatístico conhecido como análise de subgrupos ordenados (ASO) e identificou evidências de ligação genética com o fenótipo "insistência na repetição" na região 15q11-13 (GUPTA, 2006; STATE, 2006). Nessa região está presente um gene que codifica as subunidades $\beta 3$, $\alpha 5$ e 3 do receptor GABA_A na qual se tem descrito um grande número de marcadores genéticos para TEA (SOLÍS-AÑES, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007). GABA é o principal neurotransmissor inibidor cerebral (GUPTA, 2006; STATE, 2006). Depois da liberação das vesículas de ácido gama-aminobutírico (GABA) pela membrana pré-sináptica, o receptor pós-sináptico GABA_A é ativado, resultando em uma entrada do íon cloro na célula e conseqüentemente hiperpolarização da membrana, isto diminui a excitabilidade elétrica do neurônio pós-sináptico (SOLÍS-AÑES, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007).

Vários estudos independentes têm descrito níveis elevados de GABA no plasma de crianças autistas (SOLÍS-AÑES, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007). De acordo com Solís-Añes, Delgado-Luengo & Hernández (2007) a neurotransmissão GABAérgica é extensa a nível do sistema nervoso central e os defeitos podem estar localizados em certas áreas cerebrais com mudanças compensatórias em outras áreas. Uma possibilidade, entre muitas, é que os níveis plasmáticos elevados de GABA em autistas, refletem um elemento compensatório na liberação pré-sináptica de GABA em resposta a uma hipossensibilidade a um subgrupo de receptores GABA. Isto pode produzir um aumento na ativação pós-sináptica de outros subtipos normais de receptores GABA, resultando em alterações complexas da função GABAérgica ao longo do

cérebro de pacientes autistas (SOLÍS-AÑES, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007).

Moraes (2014) elenca outro gene presente no cromossomo 15 associado ao autismo, o UBE2A codificado pela região 15q11.2. Esse gene está ligado à modificação de proteínas com ubiquitina, que em tese é um importante mecanismo celular para o direcionamento de proteínas anormais ou de curta duração. A enzima sintetizada é necessária para a reparação de danos posterior a replicação do DNA, nesse sentido, executa importante papel na regulação transicional (LAUMONNIER, 2009; SHOUBRIDGE, 2009; ANTAR, 2009; NGUYEN, 2009; VANESCH, 2009; KLEEFSTRA, 2009; RAYNAUD, 2009 *apud* MORAES, 2014).

5.3 Outros Cromossomos

De acordo com Gupta & State (2006) estudos têm focado a região 17q, com resultados consideráveis. Moraes (2014) relata que a região 17q11.2 está fortemente associada ao TEA. Nessa região está presente o gene 5-HTT que codifica uma proteína integral de membrana, a qual transporta o neurotransmissor serotonina de espaços sinápticos e pré-sinápticos (CONROY, 2004; MEALLY, 2004; KEARNEY, 2004; FITZGERALD, 2004; GILL, 2004; GALLAGHER, 2004 *apud* MORAES, 2014). Carvalheira, Vergani & Brunoni (2004) citam os genes 5-HTRs, também presentes nesta região e que possivelmente estão associados ao autismo. Esses genes codificam os receptores de serotonina na membrana pós-sináptica. Acredita-se que a ação de Serotonina no sistema nervoso seja inibitória nas regiões superiores do sistema nervoso, auxiliando no controle do humor do indivíduo (GUYTON, 2011; HALL, 2011). Um polimorfismo nestes genes foi mostrado em correlação com a baixa capacidade de absorção de serotonina, o que desempenha um papel na morte súbita, no comportamento agressivo, na incidência de Alzheimer, na susceptibilidade a depressão e também ao autismo (CONROY, 2004; MEALLY, 2004; KEARNEY, 2004; FITZGERALD, 2004; GILL, 2004; GALLAGHER, 2004 *apud* MORAES, 2014).

Outro gene também presente no intervalo 17q11 é o SLC6A4, que codifica um transportador de serotonina que está envolvido na recaptação da

serotonina sináptica. Consequentemente, uma mutação nesse gene levaria a um acúmulo de serotonina. A hiperserotonemia das plaquetas é encontrada em um terço dos indivíduos com autismo e pode estar associada a comportamentos repetitivos (GUPTA, 2006; STATE, 2006).

Dada à predominância masculina no autismo, que apresenta uma proporção de homens: mulheres de 4 para 1, foi levantada a hipótese de que as amostras estratificadas por gênero podem revelar os *loci* que predisõem os meninos a este transtorno. Seguindo esse objetivo, um estudo subdividiu 257 famílias do banco de dados Autism Genetic Resource Exchange (AGRE) em grupos afetados com somente homens e os que continham apenas mulheres. As análises de ligação genética produziram um escore LOD de 3,2 no 17q11 no conjunto total de dados, que aumentou para 4,3 nas famílias somente com homens (GUPTA, 2006; STATE, 2006).

O gene AVPR1a presente na região 12q14q.15 é um forte candidato genético para o autismo. A proteína codificada por este gene atua como receptora de vasopressina arginina. Estudos mostram que a vasopressina arginina (AVP) aumenta a frequência de uma série de comportamentos sociais. O comportamento e a distribuição neural dos receptores de vasopressina arginina variam de forma bastante ampla entre os mamíferos. Ao que parece a maior parte desta variedade é definida pelo gene AVPR1a (YANG, 2010; CHO, 2010; YOO, 2010; PARK, 2010; YOE, 2010; KIM, 2010 *apud* MORAES, 2014).

Outro cromossomo possivelmente envolvido no TEA é o cromossomo 20. Na região 20p13 encontra-se o gene OXT. Esse gene codifica uma proteína precursora de oxitocina, a qual é um hormônio da hipófise posterior sintetizado como precursor inativo do hipotálamo. Este hormônio está associado às funções envolvidas na cognição social, tolerância e comportamento sexual. A hipermetilação do OXT pode contribuir para o desenvolvimento do autismo, ao que parece por conta da desregulação epigenética (GREGORY, 2009; CONNELLY, 2009; TOWERS, 2009; JOHNSON, 2009; BISCOCHO, 2009; MARKUNAS, 2009; PERICAK-VANCE, 2009 *apud* MORAES, 2014).

6. SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

Barra *et al.* (1986) reportaram que entre as investigações etiológicas que podem causar ou estar associadas ao autismo, a Síndrome do Cromossomo X-Frágil é a mais frequente. Oliveira *et al.* (2004) salientaram que a Síndrome do Cromossomo X- Frágil é destaque entre as doenças genéticas associadas ao comportamento autístico e que ainda não está esclarecido se o comportamento autístico é parte do espectro da síndrome ou se o X frágil é parte do espectro autista, ou se são dois distúrbios distintos com aumento da comorbidade.

A síndrome do Cromossomo X- Frágil resulta de mutações no gene Fragile Mental Retardation 1 (FMR-1), o qual deixa de expressar uma proteína essencial para as funções cerebrais normais. Essa Síndrome é a forma mais comum de atraso mental hereditário, afeta cerca de 1 em cada 1000 indivíduos da população e possui uma incidência entre os casos de autismo variando de 0 a 20% (OLIVEIRA *et al.*, 2004). Carvalheira, Vergani & Brunoni (2004) relatam que 30% dos indivíduos com X- Frágil apresentam TEA.

De acordo com Ballone *apud* França (2011), a doença é muito mais frequente em meninos que em meninas, talvez porque no homem há apenas 1 cromossomo X, portanto, sendo este X defeituoso, não haverá outro X sadio para compensar como ocorre na mulher que têm 2 cromossomos deste tipo. Boy *et al.* (2001) relataram que a incidência da Síndrome do Cromossomo X-Frágil entre homens e mulheres é estimada em 1/4.000 homens e 1/6.000 mulheres.

Segundo Oliveira *et al.* (2004), as manifestações físicas da Síndrome do Cromossomo X-frágil incluem macroorquidismo, orelhas grandes; em abano e mandíbula proeminente, e dentre as manifestações cognitivas estão incluídas retardo mental moderado a severo e comportamento autístico. França *et al.* (2011) relatam o caso de um adolescente de 13 anos com suposto diagnóstico de Síndrome do Cromossomo X- Frágil que apresenta traços de autismo e hipercinesia, além de ausência de contato visual, ausência de linguagem e desenvolvimento intelectual abaixo da média.

6.1 A Patogenia da Síndrome do Cromossomo X Frágil

A patogenia molecular desta doença envolve uma expansão repetida de trinucleotídeos (CGG)_n localizada na porção 5' não traduzida do primeiro éxon do gene FMR-1, levando a uma hipermetilação do promotor e reprimindo a expressão do mesmo. Isto reduz efetivamente ou impede a produção da proteína FMRP, essencial para a função cerebral normal. O nível desta proteína entre os afetados varia e influencia na gravidade do retardo mental. Quando a hipermetilação ocorre, a enzima necessária para a transcrição está impossibilitada de se ligar à região promotora e iniciar este processo. O resultado final é que o RNA mensageiro não é produzido, uma condição que leva ao silenciamento transcricional do gene (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

O número de repetições CGG no gene FMR-1 na população normal, varia de 6 a 50 repetições, sendo considerado como polimorfismo. Em portadores não afetados, esta sequência está repetida entre 60 e 200 vezes, um evento conhecido como pré-mutação. Os indivíduos afetados, contudo, possuem mais de 200 repetições, ou seja, mutação completa (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Vários centros de diagnóstico molecular de todo o mundo usam técnicas de PCR para diagnosticar e caracterizar a presença e o tamanho da repetição CGG, pois a expansão está associada, na maioria dos casos com alterações fenotípicas (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Oliveira *et al.* (2004) desenvolveram um estudo com 25 pacientes do sexo masculino portadores de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID), que caracterizam-se por prejuízo severo do desenvolvimento, comportamento estereotipado, interesses e atividades restritas e incluem cinco diagnósticos diferentes: Transtorno Desintegrativo da Infância, Transtornos Invasivos do Desenvolvimento Sem Outra Especificação, Síndrome de Rett e de Asperger e o Autismo, com o objetivo de investigar a presença de mutação completa (indivíduo afetado) do gene FMR-1, utilizando a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Entre os 25 pacientes estudados, 1 apresentou a

mutação completa, o que indicou uma frequência de 4%. Oliveira *et al.* (2004), destacaram que esta frequência representa um fator etiológico importante e deve ser investigada em todo indivíduo com distúrbios comportamentais, com destaque para o autismo. Gupta & State (2006) demonstram que do ponto de vista clínico, análise cromossômica e outros testes genéticos em pacientes com TEA pode apontar para a Síndrome do Cromossomo X-Frágil e que pela alta incidência de mutações do cromossomo X-Frágil em pacientes com TEA, testes como estes devem fazer parte da investigação de forma rotineira.

6.2 A Herdabilidade da Síndrome do Cromossomo X Frágil

A herança da Síndrome do Cromossomo X-Frágil (SXF) apresenta-se incongruente aos padrões mendelianos clássicos. O aspecto mais intrigante da SXF é sua penetrância incompleta tanto em homens quanto em mulheres portadoras da mutação. Isto se torna peculiar nos casos dos "homens transmissores normais (NTMs)" que transmitem a mutação para seus netos através de suas filhas, mas aparentemente não são afetados (HAGERMAN, 1999 *apud* RODRIGUEIRO, 2006).

Mais peculiar ainda são as probabilidades de deficiência mental baseadas no acometimento dos parentes. Isto se tornou conhecido na literatura como o "paradoxo de Sherman", onde a probabilidade de deficiência mental é aumentada através do número de gerações por onde a mutação é transmitida, e é maior tanto para filhos e filhas de mulheres afetadas, como para as mulheres com irmãos afetados (SHERMAN *et al.*, *apud* RODRIGUEIRO, 2006).

A Figura 3 ilustra o paradoxo de Sherman através de uma genealogia imaginária. Nota-se na Figura que há um aumento da probabilidade de ocorrência da deficiência mental à medida que as gerações se sucedem. Uma vez que indivíduos afetados são encontrados, as probabilidades se aproximam das esperadas na herança mendeliana, entretanto, nas gerações iniciais, probabilidades significativamente reduzidas são encontradas (RODRIGUEIRO, 2006).

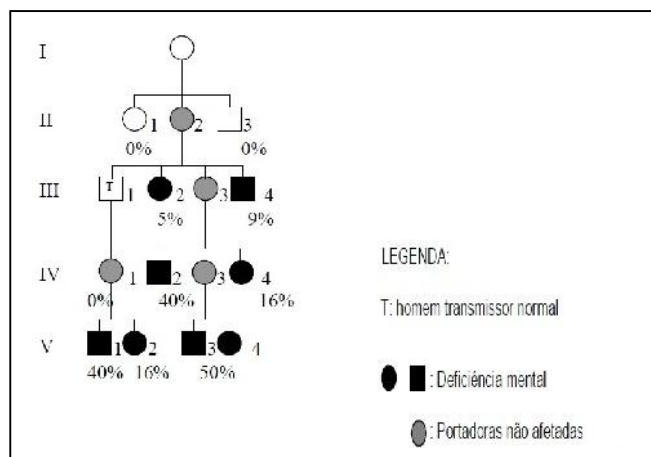


Figura 3. O paradoxo de Sherman. Ilustração de riscos de deficiência mental baseados na posição do heredograma. - Fonte: Rodrigueiro, 2006.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante ao exposto conclui-se que há um forte componente genético na etiologia do autismo. Sendo a genética do autismo complexa, pois não há um único *locus*, um único gene ou um único cromossomo envolvido e sim um conjunto complexo de anomalias cromossômicas que interagem e levam ao comportamento autístico, talvez a grande variedade fenotípica do autismo se deva a uma grande variedade genética.

Genes que codificam proteínas envolvidas nas sinapses vêm sendo cada vez mais estudados, entre eles os genes da família SHANK, que são genes que codificam proteínas "andaimes" envolvidas na manutenção geral das sinapses e perpetuação do neurotransmissor glutamato na membrana pós-sináptica; sendo que alguns estudos sugerem que a perda na ação do glutamato possa levar ao comportamento autístico.

Outro gene envolvido na manutenção das sinapses é aquele presente no cromossomo 15, que codifica o receptor GABA_A essencial para a perpetuação do neurotransmissor GABA, uma vez que vários estudos demonstraram que há níveis elevados de GABA no plasma de crianças autistas.

O cromossomo 17 também codifica um gene envolvido na manutenção das sinapses e perpetuação de serotonina. A serotonina é um neurotransmissor envolvido no equilíbrio do humor em mamíferos e segundo alguns

pesquisadores sua ausência em autistas pode estar envolvida com a repetição de movimentos.

Os cromossomos 7 e 2 são os cromossomos com uma maior relação com o autismo, segundo alguns estudos, provavelmente envolvidos nas dificuldades de linguagem.

Mutações *de novo* vêm sendo muito estudadas nos últimos anos e estão fortemente associadas ao TEA. Essas mutações acontecem nos filhos de pais que não apresentam nenhum traço autístico, o que leva os pesquisadores a chamar os filhos de reservatórios para estas mutações. Uma explicação para a ocorrência dessas mutações é que à medida com que os pais envelhecem, acumulam mutações nas células da linhagem germinativa que são passadas para o embrião no ato da concepção, no entanto, mutações na linhagem germinativa masculina têm uma maior penetrância.

A Síndrome do Cromossomo X-frágil está associada ao comportamento autístico, de acordo com alguns autores, e trata-se de uma repetição exagerada de um grupo de bases nitrogenadas presentes no cromossomo X, essa repetição leva a uma hipermetilação que impede a formação de uma proteína essencial para a manutenção do sistema nervoso. É importante que em casos de TEA se investigue a ocorrência da Síndrome do Cromossomo X-frágil, pois essa tem uma incidência considerável nestes casos.

8. REFERÊNCIAS

ARONS, Magali H. *et al.* Autism-Associated Mutations in Pro SAP2/Shank 3 Impair Synaptic Transmission and Neurexin- Neuroigin-Mediated Transsynaptic Signaling. *The Journal of Neuroscience*, v. 32, n.43, pub. 14966-14978, 2012.

BARRA, Flora de la *et al.* Gemelas com autismo y retardo mental asociado a translocacion cromossômica balanceada (7;20). *Revista Chilena de Pediatria*, v. 57, n.6, pub. 549-554, 1986.

BOY, Raquel *et al.* SÍNDROME DO X FRÁGIL: Estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, v.50, n.1, 2001.

CARVALHEIRA, Gianna; VERGANI, Naja; BRUNONI; Décio. Genética do Autismo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 26, n.4, pub. 270-2, 2004.

CORDEIRO, Quirino; VALLADA, Homero. Cartas aos Editores: Genetics of Autism. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 27, n.7, pub. 254-8, 2005. Carta.

FLEISCHER, Soraya. *Mana: Estudos de Antropologia Social*. Rio de Janeiro: 2012. Resenha de: GRINKER, Roy Richard. 2010. *Autismo: um mundo obscuro e conturbado*. Tradução de Catharina Pinheiro. São Paulo: Larrousse do Brasil. 320pp.

FRANÇA, Diurianne Caroline Campos *et al.* SÍNDROME DO X FRÁGIL: Relato de Caso. *Revista Faipe*, v.1, n.1, 2011.

GARCÍA-PEÑAS, Juan José; DOMÍNGUEZ-CARRAL, Jana; PEREIRA-BEZANILLA, Elena. Alteraciones de la sinaptogénesis em el autismo. Implicaciones etiopatogénicas y terapêuticas. *Revista Neurol*, v.54, 2012.

GARDIA, Carlos A.; TUCHMAN, Roberto; ROTA, Newra T. Autismo e Doenças Invasivas do Desenvolvimento. *Jornal de Pediatria*, v.80, n. 2, 2004.

GESCHWIND, Daniel H. Autism: Many Genes, Common Pathways?. *Cell*, v.35, n. 3, pub. 391-395, 2008.

GUPTA, Abha R., STATE, Matthew W. Autismo: Genética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.28, 2006.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1151 p.

HELSMOORTEL, Céline *et al.* A SWI/ SNF-related autism syndrome caused by *de novo* mutations in ADNP. *Nature Genetics*, v.46, 2014.

JIANG, Yong-hui; EHLERS, Michael D. Modeling Autism by SHANK Gene Mutations in Mice. *Neuron*, v. 78, 2013.

KONG, Augustine *et al.* Rate of *de novo* mutations, father's age, and disease risk. *Nature*, v. 488, n. 7412, pub. 11396, 2012.

MORAES, Thiago Perez Bernardes de. AUTISMO: Entre a alta sistematização e a baixa empatia. Um estudo sobre a hipótese de hiper masculinização do cérebro no espectro autista. Revista Pilquen, n.11,2014.

OLIVEIRA, Adriana Barbosa de *et al.* Investigação molecular por PCR da Síndrome do Cromossomo X Frágil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. Arquivo Ciência Saúde, v.11, n.1, 2004.

PLISZKA, Steven R.; SILVEIRA, Carlos Alberto. Neurotransmissores. Porto Alegre: Neurociência para o Clínico de Saúde Geral, 2004. (Psiquiatria Geral). Disponível em: <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/neurotransmissores.htm>. Acesso em: 11/07/2014.

RIBAS, Ligia Tunes; CUNHA, Maria Claudia. Correlação entre a idade paterna, nova mutação genética e autismo/ esquizofrenia infantil. São Paulo: Distúrb Comum; 2013. Resenha de : Kong A, Frigge ML, Masson G, et.al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature, 2012; 488:471-475.

RIBEIRO, C. M. Estudo de genes candidatos aos Transtornos do Espectro Autista. São Paulo: Universidade São Paulo, 2013, 100p. Tese (Doutorado)- Universidade São Paulo, São Paulo.

RODRIGUEIRO, D. A. SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL: Análise intrafamiliar das características clínicas, psicológicas, fonoaudiológicas e moleculares. Botucatu: Universidade Estadual Paulista " Júlio de Mesquita Filho", 2006, 163 p. Tese(Doutorado)- Universidade Estadual Paulista " Júlio de Mesquita Filho", Botucatu.

SOLÍS-AÑEZ, Ernesto; DELGADO-LUENGO, Wilmer; HERNÁNDEZ, María Luisa. Autismo, cromossoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica. Revisión. Investigación Clínica, v. 48, n.4, pub. 529-541, 2007.