

# Genética do autismo

## Genetics of autism

Original version accepted in English

Gianna Carnevalheira,<sup>a</sup> Naja Vergani<sup>b</sup> e Décio Brunoni<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Morfologia (disciplina de genética), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup>Centro de Genética Médica, Departamentos de Morfologia e Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup>Programa de Pós-Graduação em Distúrbio do Desenvolvimento, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil

### Resumo

O autismo é uma doença neuropsiquiátrica com profundas conseqüências sociofamiliares. Inúmeros trabalhos investigaram pacientes e famílias com metodologia genético-clínica, citogenética e biologia molecular. Os resultados destes trabalhos apontam para um modelo multiloci com interação epistática associado à etiologia do autismo.

**Descritores:** Transtorno autístico/genética; Transtornos cromossômicos; Aberrações cromossômicas; Deficiências do desenvolvimento; Genes.

### Abstract

Autism is a neuropsychiatric disorder with profound family and social consequences. An extraordinary number of genetical-clinical, cytogenetics and molecular studies were done in recent years. A multiloci epistatic model involved in the causation of autism have emerged from these studies.

**Keywords:** Autistic disorder/genetic; Chromosome disorders; Chromosome aberrations; Developmental disabilities; Genes.

### Introdução

Há mais de três décadas existem evidências contundentes sobre o forte componente genético na maioria das doenças psiquiátricas, entre elas esquizofrenia, distúrbio bipolar e autismo. Nos últimos 15 anos, uma série de locos gênicos tem sido associadas a essas e outras doenças mentais, utilizando principalmente análise de ligação gênica. Porém, somente poucos genes específicos têm sido identificados. A maioria desses genes só poderá ser reconhecida quando, literalmente, centenas de indivíduos afetados, e seus familiares, forem analisados. Novas técnicas e metodologias têm surgido como uma promessa para as pesquisas dos fatores genéticos e ambientais envolvidos nas causas dessas doenças.

Os avanços nas pesquisas com genética humana têm aberto caminhos para o conhecimento das vias biológicas das doenças cognitivas e afetivas, bem como de certas psicoses. Devido à grande dificuldade de compreensão das alterações das funções encefálicas, o conhecimento da fisiopatologia do sistema nervoso tem se tornado um grande atrativo. Como mencionado anteriormente, estudos de famílias, com um ou mais membros afetados, bem como estudos de gêmeos e adoção, têm demonstrado que doenças mentais, como o autismo, têm um forte componente genético.<sup>1</sup> Entretanto, nenhuma dessas doenças segue um padrão mendeliano de herança, sugerindo uma interação entre múltiplos genes.

O fenótipo autista é amplamente variado. Têm sido descritos tanto autistas clássicos, com ausência de comunicação verbal e deficiência mental grave, quanto autistas com sociabilidade comprometida, que apresentam habilidades verbais e inteligência normal. As anormalidades no desenvolvimento geralmente são detectadas nos primeiros três anos de vida, persistindo até a idade adulta.<sup>2</sup> Cerca de 75% dos casos apresentam deficiência mental e 15 a 30% apresentam convulsões.<sup>3</sup> O Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais<sup>4</sup> e a Classificação Internacional de Doenças<sup>5</sup> criaram a categoria Diagnóstica dos Distúrbios Globais do Desenvolvimento e Transtornos Invasivos do

Desenvolvimento (TID). De uma maneira geral, são todos considerados pela designação Autismo. Os TID prejudicam a interação social, a comunicação e o comportamento, com uma prevalência alta, que pode chegar a 5 casos por 1.000 crianças, cuja razão sexual é de 4:1 entre homens e mulheres.<sup>3,6-8</sup>

A etiologia do autismo ainda é desconhecida. Centenas de estudos têm tentado desvendar os fatores genéticos associados à doença. As causas neurobiológicas, associadas ao autismo, tais como convulsões; deficiência mental; diminuição de neurônios e sinapses na amígdala, hipocampo e cerebelo;<sup>9</sup> tamanho aumentado do encéfalo<sup>9</sup> e concentração aumentada de serotonina circulante, sugerem forte componente genético. Além disso, estudos com gêmeos têm demonstrado que em monozigóticos (MZ) a concordância para o autismo varia de 36 a 92%, em contraste com gêmeos dizigóticos (DZ), onde a concordância é nula ou baixa.<sup>10</sup> Porém, quando se consideram anormalidades cognitivas e sociais, o nível de concordância sobe para 92% entre os MZ e 10% entre os DZ.<sup>11</sup> Outro fato relevante é que, embora o risco de recorrência para o autismo seja baixo (2-8%), o risco relativo é de 50-200 vezes maior que a prevalência da doença na população geral.<sup>6,12</sup>

Acredita-se que existam de 3 a mais de 10 genes relacionados com a doença.<sup>13-14</sup> Além disso, o espectro autista tem sido associado a anormalidades de, praticamente, todos os cromossomos.<sup>15</sup> A região 15q11-13, crítica para a síndrome de Prader-Willi/Angelman, apresenta alteração em 1 a 4% do pacientes autistas.<sup>16</sup> Aberrações estruturais na região 17p11.2, crítica para a síndrome de Smith-Magenis, também foram relatadas em pacientes autistas.<sup>17</sup> Do mesmo modo, pacientes com esclerose tuberosa, síndrome de Rett, fenilcetonúria, neurofibromatose ou síndrome do X-frágil associado ao autismo formam subgrupos etiológicos.<sup>7,18</sup> Aproximadamente 30% dos indivíduos com X-frágil apresentam espectro autista.<sup>6,19</sup> Entretanto, existe discordância sobre o grau de prevalência do X-frágil nesses pacientes, cuja taxa varia de 7-8%.<sup>20-21</sup>

A primeira triagem ampla de todo o genoma para regiões cromossômicas envolvidas no autismo clássico associou aproximadamente 354 marcadores genéticos, localizados em oito regiões dos seguintes cromossomos: 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22.<sup>22</sup> Entretanto, estudos posteriores apontam as regiões 7q, 16p, 2q, 17q como as mais significativas.<sup>23</sup> Recentemente, surgiu evidência de ligação com o cromossomo X.<sup>24-25</sup>

Genes de desenvolvimento relacionados ao SNC,<sup>26-27</sup> genes do sistema serotoninérgico e de outros sistemas de regulação das funções neurais, além dos genes localizados em pontos de quebras cromossômicas,<sup>28</sup> identificados em pacientes com autismo, têm surgido como genes candidatos. Na região 15q11-q13, por exemplo, o *cluster* do gene receptor do ácido amino butírico (GABA) parece estar associado à patogênese do autismo.<sup>7,28</sup> Nesta mesma região, o gene UBE3A apresenta expressão predominantemente no cérebro humano.<sup>30-31</sup> Porém, como indivíduos com alterações cromossômicas em 15q11-q13 nem sempre são autistas, acredita-se que as modificações desses genes não são suficientes para o desenvolvimento da doença. Essa hipótese reforça a hipótese do sinergismo e/ou epistasia entre múltiplos genes para originar o autismo.

A maioria dos trabalhos tem convergido 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. De fato, anormalidades nos neurônios cerebelares estão entre uma das causas mais importantes na patologia do autismo.<sup>11</sup> Nesta região existem, pelo menos, mais nove genes candidatos.<sup>6,27,32-34</sup>

No cromossomo X, a região Xq22-q23, onde está mapeado o gene AGTR2, é tida como importante.<sup>35</sup> Estudos neste gene têm mostrado que a deleção desta região está associada à alta frequência de deficiência mental em indivíduos autistas. No entanto, a região mais significativa é a Xq13-q21, que contém um dos genes da família das neuroliginas. As neuroliginas atuam como mediadoras da interação celular (moléculas de adesão) entre neurônios que possuem receptores do tipo neuroxinas em suas membranas plasmáticas. São encontradas no lado pós-sináptico das sinapses<sup>36</sup> e parecem ser essenciais para o bom funcionamento das mesmas.<sup>37-38</sup> Mutações nos genes NLGN3 e NLGN4 foram encontradas em duas famílias com membros afetados por autismo e Síndrome de Asperger, sugerindo um comprometimento funcional da sinapse.

Genes que codificam proteínas participantes do sistema serotoninérgico são também fortes candidatos para o estudo em autistas. O mau funcionamento desse sistema pode resultar em depressão, epilepsia, comportamento obsessivo-compulsivo e distúrbios afetivos. De fato, alguns desses genes vêm sendo estudados em indivíduos afetados, entre eles o gene 5-HTT, que codifica o transportador de serotonina, e os genes 5-HTRs, que codificam seus receptores. No entanto, a relação do gene 5-HTT com o autismo ainda é controversa.<sup>39-43</sup> Em relação aos genes 5-HTRs, nenhuma associação foi observada para os receptores 5-HTR2B e 5-HTR<sub>1A</sub>,<sup>44</sup> mas a presença de um polimorfismo no gene do receptor 5-HTR2A, em autistas e controles, mostrou associação significativa nos indivíduos afetados.

Apesar de todas as discordâncias em relação aos genes candidatos para o autismo, existem ainda boas razões para se acreditar que, uma vez conhecidos os genes envolvidos, novos agentes terapêuticos poderão atuar em alvos moleculares específicos. Na busca desses genes, a identificação de fenótipos quantitativos múltiplos é fundamental na seleção de algumas regiões. Por exemplo, a evidência que os cromossomos 7 e 13 têm forte associação com o autismo foi sugerida por um estudo com 75 famílias subdivididas em grupos baseados nas características de linguagem dos propósitos e de seus consanguíneos.<sup>45</sup> Também

tem sido associada à região 2q em outras populações com dificuldade de linguagem.<sup>46-47</sup> Esses trabalhos têm sugerido que defeitos sociais e cognitivos fazem parte da ampla variação fenotípica do autismo.<sup>48</sup> Os defeitos sociais incluem perda da resposta emocional, perda de empatia, hipersensibilidade e preocupações únicas com algum interesse especial. Já os defeitos de comunicação consistem principalmente de dificuldades pragmáticas ou outros problemas de linguagem. A ampliação do espectro fenotípico do autista poderá ajudar na identificação de genes envolvidos na doença. Assim, trabalhos multidisciplinares ou estudos em consórcios são a grande esperança para o melhor entendimento dos TID. Para a prática clínica, testes diagnósticos específicos ainda não são disponíveis. O diagnóstico do autismo deverá resultar de minucioso histórico evolutivo do paciente e inquérito familiar a respeito das habilidades cognitivas e comportamentais do mesmo. A investigação clínica confirmará ou não se o autismo está associado às síndromes mencionadas.

#### Financiamento e Conflito de Interesses: Inexistente

Recebido em 28.06.2004

Aceito em 28.06.2004

#### Referências

1. Cowan WM, Kopnisky KL, Hyman SE. *The human genome project and its impact on psychiatry*. *Ann Rev Neurosci*. 2002;25:1-50. Review.
2. Lamb JA, Moore J, Bailey A, Monaco A. *Autism: recent molecular genetic advances*. *Hum Mol Genet*. 2000;9(6):861-8. Review.
3. Smalley SL. *Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Am J Hum Genet*. 1997;60(6):1276-82. Review.
4. American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4<sup>th</sup> ed. Washington: APA; 1994.
5. Organização Mundial de Saúde - OMS. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. 10<sup>a</sup> revisão. São Paulo: OMS; 2000. p. 361-2.
6. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. *The genetics of autism*. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-86. Review.
7. Volkmar FR, Pauls D. *Autism*. *Lancet*. 2003;362(9390):1133-41. Review.
8. Wing L. *Some questions on sex differences*. *J Autism Dev Disord*. 1984;14(2):211-4.
9. Kemper TL, Bauman M. *Neuropathology of infantile autism*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57(7):645-52. Review.
10. Folstein S, Rutter M. *Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs*. *J Child Psychol Psychiatry*. 1977;18(4):297-321.
11. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Siminoff E, Yuzda E, Rutter M. *Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study*. *Psychol Med*. 1995;25(1):63-77.
12. Bailey A, Phillips W, Rutter M. *Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives*. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(1):89-126. Review.
13. Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, Rutter M. *Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism*. *Am J Hum Genet*. 1995;57(3):717-26.
14. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. *A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology*. *Am J Hum Genet*. 1999;65(2):493-507.
15. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. *Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder*. *Nat Rev Genet*. 2001;2(12):943-55. Review.
16. Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, et al. *Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers*. *Am J Hum Genet*. 1998;62(5):1077-83.
17. Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Whitters MA, Kimonis V, et al. *Molecular mechanism for duplication 17p11.2 - the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion*. *Nat Genet*. 2000;24(1):84-7.
18. Swillen A, Hellems H, Steyaert J, Fryns JP. *Autism and genetics: high incidence of specific genetic syndromes in 21 autistic adolescents and adults living in two residential homes in Belgium*. *Am J Med Genet*. 1996;67(3):315-6.

19. Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(6):409-17.
20. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med*. 1999;29(4):769-86. Review.
21. Estecio M, Fett-Conte AC, Varella-Garcia M, Fridman C, Silva AE. Molecular and cytogenetic analyses on Brazilian youths with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2002;32(1):35-41.
22. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Hum Mol Genet*. 1998;7(3):571-8.
23. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC). A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet*. 2001;69(3):570-81.
24. Shao Y, Wolpert CM, Raiford KL, Menold MM, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *Am J Med Genet*. 2002;114(1):99-105.
25. Liu J, Nyholt DR, Magnussen P, Parano E, Pavone P, Geschwind D, et al. A genomewide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2001;69(2):327-40.
26. Petit E, Herault J, Martineau J, Perrot A, Barthelemy C, Hameury L, et al. Association study with two markers of a human homeogene in infantile autism. *J Med Genet*. 1995;32(4):269-74.
27. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, et al. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet*. 2001;105(5):406-13.
28. Vincent JB, Herbrick JA, Gurling HM, Bolton PF, Roberts W, Scherer SW. Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. *Am J Hum Genet*. 2000;67(2):510-4.
29. Owens DF, Kriegstein AR. Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(9):715-27. Review.
30. Nurmi EL, Bradford Y, Chen Y, Hall J, Arnone B, Gardiner MB, et al. Linkage disequilibrium at the Angelman syndrome gene UBE3A in autism families. *Genomics*. 2001;77(1-2):105-13.
31. Herzing LB, Cook EH Jr, Ledbetter DH. Allele-specific expression analysis by RNA-FISH demonstrates preferential maternal expression of UBE3A and imprint maintenance within 15q11-q13 duplications. *Hum Mol Genet*. 2002;11(15):1707-18.
32. Cisternas FA, Vincent JB, Scherer SW, Ray PN. Cloning and characterization of human CADPS and CADPS2, new members of the Ca<sup>2+</sup>-dependent activator for secretion protein family. *Genomics*. 2003;81(3):279-91.
33. Serajee FJ, Zhong H, Nabi R, Huq AH. The metabotropic glutamate receptor 8 gene at 7q31: partial duplication and possible association with autism. *J Med Genet*. 2003;40(4):e42.
34. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC). Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet*. 2001;10(9):973-82.
35. Vervoort VS, Beachem MA, Edwards PS, Ladd S, Miller KE, de Mollerat X, et al. AGTR2 mutations in X-linked mental retardation. *Science*. 2002;296(5577):2401-3.
36. Ichtchenko K, Nguyen T, Sudhof TC. Structures, alternative splicing, and neurexin binding of multiple neuroligins. *J Biol Chem*. 1996;271(5):2676-82.
37. Scheiffele P, Fan J, Choih J, Fetter R, Serafini T. Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. *Cell*. 2000;101(6):657-69.
38. Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colinaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*. 2003;34(1):27-9.
39. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry*. 1997;2(3):247-50.
40. Klauck SM, Poustka F, Benner A, Lesch KP, Poustka A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet*. 1997;6(13):2233-8.
41. Persico AM, Militeri R, Bravaccio C, Schneider C, Melmed R, Conciatori M, et al. Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. *Am J Med Genet*. 2000;96(1):123-7.
42. Zhong N, Ye L, Ju W, Bronw WT, Tsiouris J, Cohen I. 5-HTTLPR variants not associated with autistic spectrum disorders. *Neurogenetics*. 1999;2(2):129-31.
43. Maestrini E, Lai C, Marlow A, Mathews N, Wallace S, Bailey A, et al. Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Am J Med Genet*. 1999;88(5):492-6.
44. Lässig JP, Vachirasomtoon K, Hartzel K, Leventhal M, Courchesne E, Courchesne R, et al. Physical mapping of the serotonin 5-HT(7) receptor gene (HTR7) to chromosome 10 and pseudogene (HTR7P) to chromosome 12, and testing of linkage disequilibrium between HTR7 and autistic disorder. *Am J Med Genet*. 1999;88(5):472-5.
45. Bradford Y, Haines J, Hutcheson H, Gardiner M, Braun T, Sheffield V, et al. Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *Am J Med Genet*. 2001;105(6):539-47.
46. Shao Y, Raiford KL, Wolpert CM, Cope HA, Ravan SA, Ashley-Koch AA, et al. Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):1058-61.
47. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, et al. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2001;68(6):1514-20.
48. Folstein SE, Santangelo SL, Gilman SE, Piven J, Landa R, Lainhart J, et al. Predictors of cognitive test patterns in autism families. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(7):1117-28.

---

**Correspondência**

Décio Brunoni

Programa de Pós-Graduação em Distúrbios

do Desenvolvimento

Universidade Presbiteriana Mackenzie - Edifício João Calvino

Rua da Consolação, 896

01302-907 São Paulo, SP

E-mail: decio Brunoni@mackenzie.com.br

---