



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LEONARDO SPHAIR CAVALCANTE

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E ASPECTOS GERAIS DO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, do Centro Universitário de Brasília sob orientação do Prof. Dr. Paulo Roberto Queiroz.

Brasília
2017

Características e aspectos gerais do transtorno do espectro autista.

Leonardo Sphair Cavalcante¹

Paulo Roberto Queiroz²

Resumo

Devido a falta de informação conclusiva para o entendimento das raízes do autismo e pelo fato do transtorno ser considerado multifatorial e não possuir uma relação que aponte o seu aparecimento na sociedade. A presente revisão literária tem como objetivo descrever genes relacionados as características do comportamento e sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Os estudos genéticos têm se mostrado promissores para o entendimento da evolução do autismo pois, muitos genes e suas deleções ou duplicações, dentre outros eventos genéticos foram relacionados com o aparecimento do transtorno e, com isso, foi possível entender certas peculiaridades do autismo. Estima-se que grande parte pode ser causada pelos aspectos genéticos e mutações ocorridas durante o período embrionário. Neste trabalho foi apresentado o resumo de pesquisas a respeito de cinco genes candidatos ao TEA que são promissores, mas não conclusivos ainda.

Palavras chaves: Austimo. SHANK3. ITGB3. SLC6A4. SYNGAP1. GABRB3.

Characteristics and general aspects of autism spectrum disorder.

Abstract

Due to the lack of conclusive information for the understanding of the roots of autism and the fact that the disorder is considered multifactorial and does not have a relation that indicates its appearance in society. The present literature review aims to describe genes related to behavioral characteristics and symptoms of Autistic Spectrum Disorder (ASD). Genetic studies have shown promise for the understanding of the evolution of autism, since many genes and their deletions or duplications, among other genetic events were related to the onset of the disorder and, with that, it was possible to understand certain peculiarities of autism. It is estimated that a large part can be caused by genetic aspects and mutations occurring during the embryonic period. The present work presents the summary of research on five candidate genes for TEA that are promising, but not conclusive yet.

Key words: Austimo. SHANK3. ITGB3. SLC6A4. SYNGAP1. GABRB3.

¹ Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Biólogo – Doutor em Biologia Animal - UnB, Professor de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 - Introdução

O termo Autismo surgiu quando o psiquiatra austríaco Eugen Bleuler (1911) o utilizou para se referir a um dos critérios de diagnóstico de Esquizofrenia naquela época; esses critérios ficariam conhecidos como “os quatro A’s de Bleuler”, que são: alucinações, afeto desorganizado, incongruência e autismo. A palavra se referia à tendência do esquizofrênico de “ensimesmar-se”, ficando alheio ao mundo social. A palavra “autismo” deriva do grego “*autos*”, que significa “voltar-se para si” (SILVA, 2005).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) se engloba no grupo de afecções do Transtorno do Neurodesenvolvimento que tem como característica o aparecimento no início do período de desenvolvimento, ou seja, ele se manifesta cedo, em geral, antes da criança ingressar na escola, caracterizado como déficit no desenvolvimento que acarreta prejuízos no funcionamento pessoal, social, acadêmico ou profissional (DSM-5, 2014).

O transtorno do espectro autista caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação social, seja linguagem verbal e/ou não verbal, na interação social em múltiplos contextos, incluindo déficits na reciprocidade social, em comportamentos não verbais de comunicação usados para interação social e em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Além dos déficits na comunicação social, apresenta comportamento caracteristicamente estereotipado, repetitivo, com gama restrita de interesses ou atividades e insistência nas mesmas coisas. No espectro, o grau de gravidade varia de pessoas que apresentam um quadro leve, e com total independência e discretas dificuldades de adaptação, até aquelas pessoas que serão dependentes para as atividades de vida diárias, ao longo de toda a vida (TAMANAHARA, 2013).

Existem fortes evidências de que fatores genéticos são determinantes para a etiologia do TEA: estudos de famílias e de gêmeos demonstram uma taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos de 60% a 90% em contraste à taxa de concordância de 1% a 10% observada em gêmeos dizigóticos. O risco de recorrência entre irmãos é de 2% a 8% e a herdabilidade é estimada em 90% (RIBEIRO, 2013).

A etiologia do TEA é multifatorial, ou seja, existe um componente genético, como também, um componente ambiental: exposição a agentes químicos, falta de vitamina D, falta de ácido fólico, infecções maternas, uso de certas drogas, como ácido valpróico durante a gestação, prematuridade (abaixo de 35 semanas) e baixo peso ao nascer (< 2,5 kg) são alguns dos fatores de risco ambiental. Fatores de risco para um componente genético são: familiar de

primeiro grau acometido, presença de defeitos congênitos, idade materna ou paterna acima de 40 anos. Do ponto de vista genético, os TEA também são muito variáveis, isto é, existem casos associados às síndromes genéticas e outros em que essa associação não existe (FUENTES et al., 2012).

Além disso, cerca de 10% dos casos estão associados a doenças de herança monogênica como esclerose tuberosa, síndrome do X-frágil e neurofibromatose e, em aproximadamente 3% dos casos, os indivíduos possuem alguma anomalia cromossômica detectável por cariótipo (OLIVEIRA, 2011).

Como um todo, a herdabilidade, que é a proporção de variância fenotípica atribuível a causas genéticas, é calculada em aproximadamente 90%. Dada a suposição de que na maioria dos casos é improvável que uma contribuição genética para o autismo seja transmitida de uma forma mendeliana simples (ou seja, não é provável que seja simplesmente dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X), muitos pesquisadores optaram por abordagens “não paramétricas” para a vinculação, que não se apoiam como primeira hipótese em um modo preciso de herança (GUPTA; STATE, 2006).

Pelo fato de ser uma doença complexa na qual existem diversas variantes envolvidas, e onde cada uma confere um risco reduzido no fenótipo, tem sido muito difícil a identificação dos genes de suscetibilidade genética. Há hipóteses que sustentam a presença de sinergismo e/ou epistasia entre múltiplos genes candidatos baseiam-se em alterações cromossômicas que nem sempre se verificam suficientes para a manifestação da doença (CARVALHEIRA; VERGANI; BRUNONI, 2004).

Os métodos tradicionais de estudos de ligação (*linkage*) utilizados na maior parte dos estudos realizados, demonstram-se insuficientes para detectar efeitos genéticos modestos, de acordo com as amostras tipicamente pequenas. É então necessário selecionar genes candidatos de acordo com a categoria das proteínas codificadas, que desempenham uma função importante perante a doença do autismo. Alguns genes tem sido propostos como candidatos, tais como, *AVPR1a*, *DISC1*, *DYX1C1* (está relacionado com a dislexia), *ITGB3*, *SLC6A4*, *RELN*, *RPL10* e *SHANK3* (ALMEIDA, 2014).

O presente trabalho se justifica, devido a falta de informação conclusiva para o entendimento das raízes do autismo e pelo fato do transtorno ser considerado multifatorial e não possuir uma relação que aponte o seu aparecimento na sociedade. Os estudos genéticos têm se mostrado promissores para o entendimento da evolução do autismo pois, muitos genes e suas deleções ou duplicações, dentre outros eventos genéticos foram relacionados com o aparecimento do transtorno e, com isso, foi possível entender certas peculiaridades da síndrome.

Diante disso, o presente trabalho teve por objetivo descrever os genes relacionados a uma das principais características do comportamento e sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

2- Metodologia

Esse trabalho é uma revisão de literatura no formato narrativa, pois os artigos de revisão narrativa são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o “estado da arte” de um determinado assunto sob o ponto de vista teórico ou contextual (ROTHER, 2007). Foram utilizados artigos obtidos das seguintes bases de dados: Google Acadêmico, NCBI (*National Center For Biotechnology Information*), UniProt, Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Na busca dos artigos foram usados os seguintes descritores: autismo, genética, genes, SHANK3, ITGB3, SLC6A4, SYNGAP1, GABRB3, fatores ambientais, história, expressão e autista, tanto no idioma português como no inglês.

Os critérios de inclusão de artigos nesse trabalho basearam-se naqueles publicados no período entre 2000 a 2017 voltados para o tema autismo. Foram avaliados 99 artigos, sendo selecionados 36 e excluídos 63 artigos que não continham os itens definidos na busca e por não possuírem resultados positivos relacionados aos genes estudados ou por não terem relação com o trabalho.

3- Desenvolvimento

3.1. Transtorno do Espectro Autista (TEA)

O termo “autismo” foi primeiramente usado por Bleuler em 1911 para designar crianças que, aparentemente, haviam perdido o contato com a realidade resultando em grande dificuldade ou incapacidade de comunicação. Anos depois, Kanner (1943) utilizou o mesmo termo para descrever 11 crianças que compartilhavam o mesmo comportamento peculiar: inabilidade para interação social, problemas no uso da linguagem (Por exemplo, ecolalia, inversão pronominal, entonação de voz anormal), desenvolvimento cognitivo desigual, comportamentos repetitivos, resposta sensorial atípica e extrema atração por objetos inanimados. Ele nomeou essa condição de “autismo infantil” e a definiu como uma síndrome caracterizada pela inabilidade em estabelecer contato afetivo com outras pessoas (LONGO, 2009).

Sendo assim, TEA é um termo que engloba um grupo de afecções do neurodesenvolvimento, cujas características envolvem alterações qualitativas e quantitativas da comunicação, seja linguagem verbal e/ou não verbal, da interação social e do comportamento caracteristicamente estereotipados, repetitivos e com gama restrita de interesses. No TEA o grau de gravidade varia entre os indivíduos que apresentam desde um quadro leve, e com total independência e discretas dificuldades de adaptação, até aquelas pessoas que serão dependentes para as atividades de vida diárias, ao longo de toda a vida (TAMANAHHA, 2013).

Acredita-se que o TEA provém principalmente de fatores genéticos, com base na observação de taxas de concordância. A causa do autismo subjacente na maioria dos pacientes permanece desconhecida, embora várias condições médicas conhecidas representem aproximadamente 10% dos casos. O TEA, semelhante a muitos outros distúrbios humanos complexos, não mostra um padrão de herança simples, pois pode envolver múltiplas variantes comuns, cada uma produzindo um efeito modesto na interação epistática, variantes raras com alta penetrância ou provavelmente, a coincidência de uma variante rara que atua sobre um fundo genético tornado-se vulnerável por um conjunto de variantes comuns. Deste modo, a agregação familiar de endofenótipos, traços quantitativos hereditários distribuídos continuamente entre pacientes com TEA e familiares em primeiro grau, pode promover a pesquisa de fatores de susceptibilidade genética em TEA (NAPOLIONI, 2011).

Nos últimos anos, os dados relacionados à prevalência têm mudado bastante, com aumento importante nos números, que variam de acordo com a metodologia e local do estudo. Estatísticas americanas, apresentadas pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC – Centro de Desenvolvimento de Doenças), passaram de 1:150, em 2000, para 1:88, em 2008, afetando mais pessoas do sexo masculino, na proporção de 3 a 5 homens para 1 mulher (2013). Há uma grande discussão acerca de que se esse aumento é real ou se há uma maior capacidade dos profissionais em identificar os casos, conjuntamente com a ampliação dos critérios diagnósticos utilizados e maior consciência da população. No Brasil, dados apontam para uma prevalência de 1:360, embora se considere que esse número esteja subestimado pela metodologia utilizada no estudo. Mas não há dúvida de que existe uma demanda maior por serviços de qualidade capazes de formular diagnóstico e prover o suporte necessário para pacientes e familiares, ao longo da vida (TAMANAHHA, 2013).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5 (APA, 2013, p. 50-51), os critérios para diagnosticar uma pessoa com o Transtorno do Espectro Autista (TEA) são:

- 1- Déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos

contextos, como dificuldade na reciprocidade sócio-emocional variando, por exemplo, de abordagem e falha numa conversa normal de ida e volta; redução na partilha de interesses, emoções ou afeto; a falha em iniciar ou responder a interações sociais.

- 2- Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais utilizados para a interação social variando, por exemplo, a partir de uma comunicação verbal e não verbal fracamente integrada; anormalidades no contato visual e linguagem corporal ou dificuldade na compreensão e uso de gestos, a uma total falta de expressões faciais e comunicação não-verbal.
- 3- Déficits em fazer, manter e compreender as relações variando, por exemplo, em dificuldade de adaptação no comportamento a vários contextos sociais; dificuldades em compartilhar o jogo imaginativo ou em fazer amigos; a ausência de interesse em pares.

Além disso, existem padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, como manifestado em pelo menos dois dos seguintes padrões abaixo, atualmente ou por história:

1. Movimentos motores estereotipados ou repetitivos, uso de objetos ou fala.
2. Insistência na uniformidade, adesão inflexível às rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal.
3. Interesses altamente restritos e fixos que são anormais em intensidade ou foco.
4. Hiper ou hiporeatividade a insumos sensoriais ou interesse incomum em aspectos sensoriais do ambiente.

O diagnóstico dos Transtornos do Espectro Autista é, iminentemente, clínico e deve ser feito por meio de anamnese com pais e cuidadores e mediante observação clínica dos comportamentos por profissionais qualificados. A anamnese deverá se basear nas características centrais: alterações quantitativas e qualitativas de comunicação verbal e não verbal, da interação social e comportamentos restritos e repetitivos (TAMANHA, 2013).

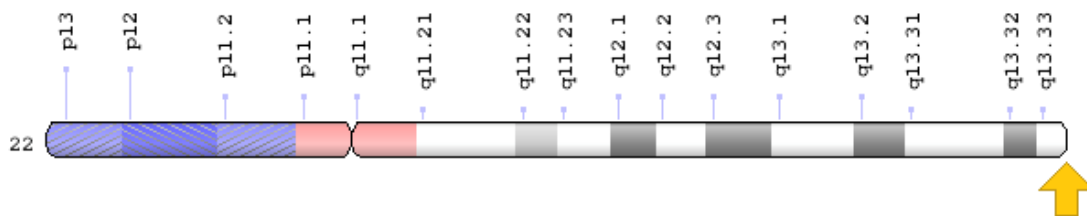
3.2. Principais genes associados ao Transtorno do Espectro Autista

3.2.1. SHANK3 (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*)

O gene *Shank3* (também conhecido como *ProSAP2*) que fica localizado em 22q13.33 (Fig. 1), que é o braço longo (q) do cromossomo 22 na posição 13.33, fornece instruções para codificar uma proteína que é encontrada em muitos dos tecidos do corpo, mas é mais abundante no cérebro. A proteína SHANK3 desempenha um papel no funcionamento das sinapses, que

são as conexões entre células nervosas (neurônios), onde ocorre a comunicação célula a célula. Dentro das sinapses, a proteína SHANK3 atua como uma ponte que conecta os neurônios, garantindo que os sinais enviados por um neurônio sejam recebidos por outro. A proteína SHANK3 também está envolvida na formação e maturação das espinhas dendríticas. Os dendritos são extensões especializadas dos neurônios que são essenciais para a transmissão de impulsos nervosos. As espinhas dendríticas são pequenos crescimentos de dendritos que ajudam a transmitir os impulsos nervosos e aumentam a comunicação entre os neurônios (GHR, 2017a).

Figura 1 - Localização cromossômica do gene *SHANK3*. A seta indica a localização física do gene no cromossomo 22.



Fonte: GHR (2017a).

Foram encontradas pelo menos sete mutações do gene *Shank3* em pessoas com características do autismo ou condições semelhantes dentro do espectro autista (Durand, 2007). A maioria dessas mutações interrompe a função da proteína SHANK3 ou leva a produção de uma versão anormal curta da proteína. Não está claro como as mudanças no gene *Shank3* estão relacionadas ao risco de desenvolver autismo. Os pesquisadores suspeitam que uma interrupção na comunicação das células nervosas contribui para o desenvolvimento do autismo (GHR, 2017a).

A proteína SHANK3 regula a organização estrutural das espinhas dendríticas e é um parceiro de ligação de neuroliginas; os genes que codificam neuroliginas são mutados no TEA. Em um estudo foi relatado mutação de uma única cópia do gene *Shank3* no cromossomo 22q13. Essa mutação pode resultar em distúrbios de comunicação em linguagem e/ou social; também diz respeito a um pequeno número de indivíduos, mas lançam luz sobre uma via sináptica sensível à dosagem de genes que está envolvida no TEA. Um dos rearranjos mais frequentes associados aos déficits cognitivos, a síndrome da microdeleção 22q13.3 (ou Síndrome de

Phelan-McDermid) é caracterizada por hipotonia neonatal, atraso global do desenvolvimento, crescimento normal ou acelerado, afasia ou fala gravemente adiada, comportamento autista e características dismórficas menores. A perda do terminal 22q13.3 pode ser sutil e pode não ser detectada pela análise do cromossomo de rotina; a técnica denominada FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization* – Hibridação de Fluorescência *in situ*) é muitas vezes obrigatório para confirmar a presença desta exclusão (DURAND et al, 2007).

Segundo Durand e colaboradores (2007) evidências demonstram que a dosagem genética anormal de SHANK3 está associada a déficits cognitivos graves, incluindo linguagem, distúrbios da fala e TEA. Ainda, SHANK3 é uma proteína de suporte encontrada em sinapses excitatórias diretamente opostas à zona ativa pré-sináptica. Acredita-se que as proteínas SHANK funcionem como organizadoras especializadas da densidade pós-sináptica (PSD), devido à sua capacidade de formar complexos multiméricos com receptores pós-sinápticos, moléculas de sinalização e proteínas do citoesqueleto presentes em espinhas dendríticas e nas PSDs. Por exemplo, o gene *Shank3* foi interrompido por uma translocação equilibrada *de novo* em uma criança com todas as características da síndrome de deleção 22q13.3.

O gene *Shank3* abrange 57 kb e contém 24 éxons. Sete éxons sofrem *splicing* alternativo, incluindo o éxon 18, que é detectado ativo principalmente no cérebro. Durante a análise desse gene, 3 famílias com TEA apresentaram alteração inequívoca de 22q13 ou *Shank3*. Na análise de um probando com autismo; a família TEA 1 apresentava linguagem ausente e retardo mental moderado, apresentando uma deleção *de novo* no *locus* 22q13. O ponto de interrupção de exclusão foi localizado no íntron 8 de *Shank3* e removido 142 kb do terminal 22q13. Esta supressão foi reparada pela adição de repetições teloméricas e foi semelhante à região removida mínima descrita anteriormente. As deleções recorrentes nesta região podem ser devidas à sequência rica em G quadruplex (QGRS) que envolve o ponto de interrupção, que fornece um substrato estrutural para a formação inapropriada de telômeros. Na família TEA 2, dois irmãos com autismo eram heterozigotos para a inserção de um nucleotídeo de guanina no éxon 21. Ambos os irmãos tinham dano grave e atraso mental severo. A mutação estava ausente em um irmão não afetado e os pais não afetados. Usando 14 SNP (Polimorfismo de Nucleotídeo Simples) informativos, descobriu-se que a mutação estava localizada no mesmo haplótipo materno nos dois irmãos afetados e que o irmão não afetado não possuía esse haplótipo. A mutação estava ausente no DNA isolado de leucócitos e células da boca da mãe. Estes resultados sugerem fortemente um mosaicismo germinal na mãe. A inserção de guanina cria um deslocamento de matriz de leitura (*frameshift*) no nucleotídeo 3680, modificando a sequência terminal C da proteína. Esta proteína truncada putativa não possui vários domínios

cruciais envolvidos na ligação de mGluR (*metabotropic Glutamate Receptors* – Receptor Metabotrópico de Glutamato) e actina (Homer, AbP1, cortactina) e na segmentação sináptica e na montagem pós-sináptica de multímeros SHANK3. Consistente com a perda desses domínios, quando se superexpressa a proteína truncada em células neuronais do hipocampo de ratos, não se observa qualquer localização sináptica em comparação com a seqüência de tipo selvagem (DURAND et al, 2007).

Vale acrescentar que mGluR realiza várias funções no sistema nervoso central e periférico. Por exemplo, esse receptor está envolvido nos processos de aprendizado, memória, ansiedade e na percepção do pânico. Esses receptores são encontrados em neurônios pré e pós-sinápticos do hipocampo, cerebelo e córtex neuronal, assim como, em outras áreas do cérebro e tecidos periféricos (ENDOH, 2004). O aminoácido glutamato funciona como um neurotransmissor excitatório (MARMIROLI; CAVALETTI, 2012).

Na família TEA 3, identificou-se uma supressão do terminal 22q em uma menina com autismo e atraso de linguagem grave e uma trissomia parcial de 22qter (ou seja, uma trissomia parcial do 22qter) em seu irmão com síndrome de Asperger, que demonstrou desenvolvimento de linguagem precoce e fala fluente. Descobriu-se que essas anormalidades citogenéticas desequilibradas foram herdadas de uma translocação paterna, t(14; 22)(p11,2; q13,33). O ponto de quebra do cromossomo ocorreu no *locus* 14p11.2 dentro da seqüência de DNA heterocromática característica dos cromossomos acrocêntricos e não contém quaisquer transcritos ou genes putativos. No cromossomo 22q13.33, utilizando-se SNPs informativos e PCR quantitativa, foi mapeado o ponto de interrupção entre *ALG12* e *MLC1*. O rearranjo de exclusão e duplicação observado em ambos os irmãos envolveu 25 genes, incluindo *Shank3*, localizado na seqüência terminal de 800 kb no *locus* 22q13. Não foram observados quaisquer outras deleções ou duplicações de *Shank3* após triagem de 155 indivíduos por PCR quantitativa (58 com autismo, 38 com síndrome de Asperger e 59 controles) (DURAND et al, 2007).

Neste estudo, mostrou-se que uma mutação heterozigótica *shank3* pode causar TEA. Notavelmente, no menino com síndrome de Asperger na família TEA 3, a presença de uma cópia adicional de 22q13 e *shank3* não prejudicou sua habilidade linguística, mas parece ter levado a uma grave deficiência na comunicação social. Esses resultados, juntamente com relatórios anteriores, destacam a importância de uma dosagem de genes finos para o desenvolvimento de fala e linguagem e/ou comunicação social em seres humanos (DURAND et al, 2007).

SHANK3 é uma proteína de suporte pós-sináptico que regula o desenvolvimento sináptico, a função e a plasticidade orquestrando a montagem do complexo de sinalização

macromolecular de densidade pós-sináptica (PSD). Esse é também um dos genes monogênicos do TEA em que se estima contribuir aproximadamente em 1% dos casos de autismo. As rupturas do gene *Shank3* em modelos de rato resultaram em defeitos sinápticos e comportamentos do tipo autista, incluindo ansiedade, dificuldade de interação social e comportamento repetitivo. A proteína SHANK3 (ProSAP2) é uma importante proteína de suporte na sinapse excitatória, coordenando o recrutamento de muitas moléculas sinalizadoras pós-sinápticas. Trabalhos anteriores mostram que a deleção da linha germinativa *Shank3* em camundongos altera a composição protéica na densidade pós-sináptica (PSD), reduz a eficiência da neurotransmissão e leva ao comportamento autista (MEI et al., 2016).

Foram descritas novas mutações associadas ao TEA. Por exemplo, a síndrome da deleção 22q13 é caracterizada pelo atraso no desenvolvimento global, hipotonia, atraso ou ausência da fala, crescimento normal ou acelerado junto a circunferência da cabeça, leve dismorfia do rosto e comportamentos semelhantes aos do TEA; e há boas evidências com base na presença de um recorrente ponto de quebra; em que *Shank3* é um gene crítico nesta síndrome. Um estudo recente questionou se as mutações em *Shank3* ou alterações cromossômicas no *locus Shank3* estariam diretamente associadas ao TEA idiopáticos, fazendo uso da análise por FISH e/ou sequenciamento em cerca de 300 casos. O estudo identificou três famílias com TEA que apresentaram alterações: uma família com um probando com uma deleção *de novo* no íntron 8, removendo 142 kb de 22q13; uma família com dois irmãos afetados com uma inserção de nucleotídeos, criando uma translocação que modificou a seqüência terminal-C da proteína (derivada do mosaicismo da linha germinal na mãe), e uma família tanto com monossomia (resultando em autismo) ou trissomia de 22q13 (resultando em síndrome de Asperger) em irmãos afetados, ambos decorrentes de uma translocação paterna (BUXBAUM, 2009).

Um estudo encontrou uma mutação *Shank3 de novo* e duas deleções 22q13 em 400 sujeitos com TEA (e uma deleção adicional em uma coorte diferente). Em outro estudo, uma deleção surgiu de uma translocação paterna, resultando em uma criança com monossomia no *locus Shank3* e uma criança com trissomia neste *locus*. A monossomia foi associada com autismo, embora a monossomia estava associada ao Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Pesquisa que avaliava mutações Novel de novo *Shank3* em pacientes autistas, encontrou uma deleção *de novo* e uma mutação de sentido trocado (a segunda transmitida de um pai com epilepsia) em 427 casos de TEA. As CNVs (*Copy Number Variants* – Variantes no Número de Cópias) no *locus Shank3* também foram identificadas nos estudos amplos do genoma observados acima. Juntos, esses resultados indicam que a haploinsuficiência de *Shank3* pode causar uma forma monogênica do TEA com frequência de cerca de 0,5% a 1%

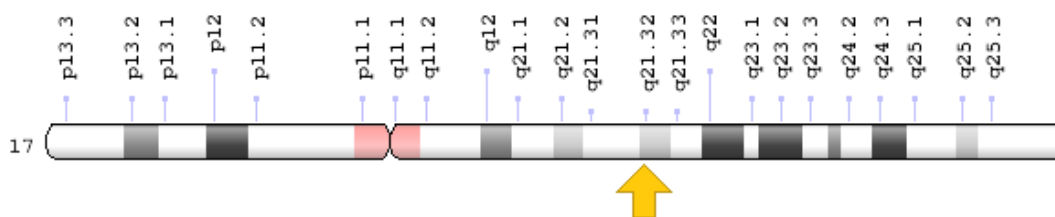
de casos do TEA. Além disso, a trissomia neste local parece resultar em fenótipos menos severos, incluindo síndrome de Asperger e TDAH (BUXBAUM, 2009).

A proteína SHANK3 possui vários domínios de interação protéica, comunicação entre complexos (e provavelmente outros ainda pouco descritos) receptores de glutamato (mGluR) e proteínas reguladoras de actina e, portanto, parece ser bem adaptada para desempenhar um papel na morfogênese da coluna vertebral e na plasticidade sináptica. Quando superexpressos em culturas de neurônios do hipocampo, SHANK3 promoveu o aumento das espinhas dendríticas, enquanto a interrupção do SHANK1 relacionado em camundongos levou a espinhas dendríticas menores e a transmissão sináptica reduzida, juntamente com processos cognitivos alterados. Consideravelmente, a expressão de SHANK3 em neurônios cerebelares da espinha promoveu a formação da coluna vertebral e o recrutamento de receptores de glutamato para a sinapse, direcionando SHANK3 na formação e função das sinapses glutamatérgicas (BUXBAUM, 2009).

3.2.2. Gene *ITGB3* (*Integrin beta-3*)

O gene integrina β -3 (*Itgb3*), localizado no cromossomo humano 17q21.32 (Fig. 2) (cerca de 20 cM distal para *SLC6A4*), que é o braço longo (q) do cromossomo 17 na posição 21.32, possui 15 éxons e tem tamanho de 60 kb, foi anteriormente identificado como um *locus* de característica quantitativa (QTL – *Quantitative Trait Loci*) para níveis sanguíneos de serotonina e foi selecionado como um possível gene candidato para TEA. A integrina β -3 codificada é uma subunidade do receptor de fibrinogênio heterodimérico específico de plaquetas e megacariócitos e o receptor de vitronectina heterodimérica amplamente expressa (GHR, 2017b; NAPOLIONI et al., 2011; WEISS et al., 2006).

Figura 2- Localização cromossômica do gene *ITGB3*. A seta indica a localização física do gene no cromossomo 17.



Fonte: GHR (2017b).

O gene *Itgb3* fornece instruções para sintetizar a subunidade beta 3 de uma proteína de receptor chamada integrina alfaIIb/beta 3 (α IIb β 3), que é encontrada na superfície das plaquetas. As plaquetas circulam no sangue e são um componente essencial de coágulos sanguíneos. A subunidade beta 3 liga-se à subunidade alfaIIb, que é produzida a partir do gene *ITGA2B*, para formar a integrina α IIb β 3. Estima-se que há entre 80.000 a 100.000 cópias da integrina α IIb β 3 presentes na superfície das plaquetas. Durante a formação do coágulo, a integrina α IIb β 3 liga-se a uma proteína chamada fibrinogênio. A adição de integrina α IIb β 3 em plaquetas adjacentes à mesma proteína de fibrinogênio ajuda as plaquetas a se juntarem (coesão de plaquetas) para formar um coágulo de sangue. Os coágulos sanguíneos protegem o corpo após a lesão, selando os vasos sanguíneos danificados e evitando novas perdas de sangue. A integrina α IIb β 3 também pode se ligar a outras proteínas nas plaquetas e no sangue, bem como, nas proteínas dentro da intrincada rede que se forma no espaço entre as células (matriz extracelular) para garantir a formação adequada de coágulos e promoção da cicatrização de feridas (GHR, 2017b).

As integrinas são conhecidas por participarem na adesão celular, no metabolismo e neurotransmissão da serotonina, com o nome químico 5-hidroxitriptamina ou 5-HT (NAPOLIONI et al., 2011; WEISS et al., 2006). Além dos papéis na ativação plaquetária e na modelagem de tecido dependente de adesão, os receptores de integrina demonstraram papéis de sinalização que podem influenciar a transcrição e a tradução. O polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) *ITGB3* Leu33Pro, que codifica o antígeno plaquetário PlA1/A2 (ou HPA-1a/1b), está associado a propriedades funcionais dos receptores de fibrinogênio, como a adesão plaquetária diferencial e a agregação. Este SNP foi identificado como um *locus* de característica

de traço quantitativo (QTL) para o nível total de serotonina no sangue em um estudo de associação do genoma em Hutterites, uma jovem população fundadora de descendência européia (WEISS et al., 2006).

As variantes funcionais no *locus* do transportador de serotonina (*SLC6A4*) foram associadas ao autismo em alguns estudos, mas esses polimorfismos não representam toda a variação nos níveis de serotonina na população do autismo. Estudos mostram que o gene integrina beta-3 (*Itgb3*) foi identificado como um *locus* de característica de traço quantitativo (QTL) para níveis de serotonina de sangue total, principalmente em indivíduos do sexo masculino em comparação com indivíduos do sexo feminino. Foi visto que os genes que influenciam o sistema de serotonina são fortes candidatos para o aumento de susceptibilidade no TEA, pois os fármacos que atuam seletivamente no sistema de serotonina são alguns dos tratamentos mais efetivos para comportamentos inadequados vistos no autismo (WEISS et al., 2006).

De acordo com Napolioni e colaboradores (2011), a presença de um SNP localizado na extremidade 5' do gene *ITGB3*, está fortemente relacionado com os níveis plasmáticos elevados da 5-HT. Essa é uma das características mais encontradas em cerca de 30% dos indivíduos com autismo.

A correlação entre o transporte de 5-HT e o 5-HT de sangue total pode resultar da variação no gene que codifica o transportador 5-HT (*SERT*, *SLC6A4*). Estudos de ligação e associação implicaram *SLC6A4* no autismo. O polimorfismo promotor *SLC6A4* HTTLPR longo/longo (L/L) está associado com o aumento da absorção de 5-HT nas plaquetas. Um polimorfismo funcional no íntron 2 foi associado com níveis de 5-HT de sangue total em um estudo (CROSS et al., 2008).

Os resultados gerais, portanto, implicam consistentemente os genes *SLC6A4* e *ITGB3* na etiologia do autismo e na determinação do nível de serotonina e mostram que a interação entre as mesmas variantes genéticas está associada a ambos os traços, sugerindo fortemente uma relação causal. Relacionou-se, também, uma interação significativa entre os marcadores em *SLC6A4* e *ITGB3*, indicando que a epistasia entre variantes nesses dois genes está associada ao aumento do risco para o autismo, mesmo que os mesmos marcadores não demonstrem associação individual com a doença. Este resultado pode ilustrar um caso extremo que poderia ser comum para traços complexos, nos quais o teste de interação entre genes descobre uma interação genética, mesmo quando os genes envolvidos não mostram nenhum efeito principal independente sobre o fenótipo. O modelo mais significativo associado ao autismo foi uma combinação de três vias entre *SLC6A4*, *ITGB3* e *HTR5A* em 67% dos indivíduos analisados. A

interpretação deste modelo usando um dendrograma de interação mostra um forte efeito sinérgico entre os marcadores *SLC6A4* e *ITGB3*, mas um efeito aditivo de *HTR5A*, consistente com o efeito principal independente encontrado para *HTR5A* em associação com o autismo (COUTINHO et al., 2007).

O estudo de Napolioni e colaboradores (2011), relata uma associação significativa entre TEA e um alelo *ITGB3* marcado pelo haplótipo H3, que duplica o risco de autismo na amostra. O haplótipo associado ao autismo é definido principalmente pelo SNP rs12603582, localizado em direção à posição 3' do gene, enquanto que o SNP rs2317385, localizado no extremo 5', está significativamente associado aos níveis sanguíneos de 5-HT. Por outro lado, o SNP anterior não mostra associação com a serotoninemia e, por último, não oferece contribuição para o risco de autismo. Assim, vários polimorfismos *ITGB3* funcionais localizados em diferentes partes do gene são aparentemente responsáveis pelas contribuições para a suscetibilidade do autismo e para os níveis sanguíneos de 5-HT nas amostras estudadas.

Não foi detectada nenhuma interação gene-gene entre *ITGB3* e *SLC6A4*. Em conclusão, foi identificada uma associação significativa entre um haplótipo comum de *ITGB3* e TEA. Marcadores distintos, localizados nas extremidades 5' e 3' do gene, aparentemente modulam os níveis sanguíneos de 5-HT e a possível causa do autismo, respectivamente. Os resultados suscitam interesse nas influências de *ITGB3* nas interações imunes feto-maternas no autismo (NAPOLIONI et al., 2011).

Os genes que influenciam o sistema da serotonina são genes de suscetibilidade fortes, como demonstram os medicamentos seletivos para o sistema serotonina que revelam maior eficácia no tratamento de alguns comportamentos desajustados presentes no autismo (por exemplo, perturbações relacionadas com a ansiedade e agressão) (WEISS et al., 2006; ALMEIDA, 2014).

As disfunções nos sistemas de 5-HT foram associadas a várias doenças psiquiátricas, incluindo ansiedade, depressão, transtornos obsessivo-compulsivos e distúrbios do espectro autista. A evidência convergente de análises genéticas de indivíduos humanos implicou no gene da integrina subunidade $\beta 3$ (*ITGB3*) como um modulador de sistemas serotoninérgicos por meio de interações genéticas com o gene transportador 5-HT (*SLC6A4* ou *SERT*). Embora as interações genéticas possam resultar das contribuições de cada gene em vários níveis, a hipótese de que *ITGB3* modula o sistema 5-HT ao nível da sinapse, pelas ações da integrina $\alpha v\beta 3$. No estudo utilizou-se uma abordagem genética em modelos de ratos para examinar as contribuições de *ITGB3* sobre a função de *SLC6A4* tanto na expressão normal quanto reduzida. Como a integrina $\alpha v\beta 3$ é expressa em membranas pós-sinápticas, foram isolados sinaptoneurosomas

que mantêm associações pré e pós-sinápticas intactas. Estudos com Citalopram que é um medicamento usado para tratar a depressão e, após a melhora, para prevenir a recorrência desses sintomas. Este também é usado em tratamentos de longo prazo para prevenir a recorrência de novos episódios depressivos em pacientes que têm depressão recorrente. É eficaz para o tratamento de pacientes com transtorno de pânico com ou sem agorafobia e para o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (WHYTE et al., 2014).

Estudos de ligação do Citalopram revelou reduções significativas de SLC6A4 na expressão de SERT em sinapses do mesencéfalo, enquanto que não foram observadas alterações significativas nas projeções hipocâmpais ou corticais. Esperando as alterações correspondentes à função SERT, também foi mensurada a atividade de absorção de 5-HT em preparações sinaptoneurosomáticas. Estudos afinidade da proteína ITGB3 em ratos heterozigóticos apresentaram reduções significativas no V_{max} 5-HT, sem alteração no K_m , em preparações do mesencéfalo. No entanto, na presença de ambas as células heterozigotas de ITGB3 e SLC6A4, a absorção de 5-HT foi semelhante aos níveis de tipo selvagem, revelando uma interação genética significativa de SLC6A4 por ITGB3 no mesencéfalo. Observações semelhantes foram observadas em preparações corticais, enquanto que no hipocampo, a maioria das alterações de V_{max} foram conduzidas unicamente por SLC6A4. Os achados fornecem evidências de que a integrina $\alpha\beta_3$ está envolvida na regulação de sistemas serotoninérgicos em algumas, mas não todas as sinapses 5-HT, revelando novas contribuições para a especificidade sináptica no sistema nervoso central (WHYTE et al., 2014).

3.2.3. Gene SLC6A4 “Serotonin Transporter Gene” ou “Solute Carrier Family 6 Member 4”

Este gene está localizado no cromossomo 17q11.2, que é o braço longo (q) do cromossomo 17 na posição 11.2 e codifica o transportador de serotonina. Esta é uma substância química que atua no cérebro, através da transmissão de sinais entre os neurônios (sinapses). O papel do sistema de serotonina no autismo ainda não está totalmente clarificado, contudo, sabe-se que polimorfismos deste gene podem modular a recaptação do transportador, o que explica a ocorrência de hiperserotoninemia em alguns indivíduos com autismo (COUTINHO et al., 2004; WEISS et al., 2006).

Entre o grande número de neurotransmissores existentes, a serotonina (5-hidroxitriptamina – 5-HT) modula uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo sono, apetite, termorregulação, percepção da dor, respiração e bom funcionamento do intestino. A disfunção do sistema serotoninérgico tem sido implicada em síndromes psiquiátricas comuns,

e a eficácia terapêutica de vários agentes psicofarmacológicos é pensada para ser baseada na modulação da serotonina. A identificação de possíveis genes candidatos e polimorfismos para o sistema serotoninérgico pode, portanto, ser importante, pois este sistema é conhecido por influenciar o humor, a emoção e a cognição. Após a sua liberação vesicular, o nível de serotonina é mantido pelo transportador de serotonina (5HTT) que o carrega ativamente da sinapse, devolvendo-o ao neurônio pré-sináptico onde pode ser degradado ou liberado em um momento posterior. O transportador de serotonina é codificado por um único gene (a família portadora de soluto 6, membro 4 - *SLC6A4*) e tem tamanho de 31 kb. Consiste em 14 éxons e pertence a uma grande família de genes de transportadores de neurotransmissores que possuem uma atividade de transporte de ácido clorídrico e do sódio, e o transportador contém 12 domínios transmembranares (MARGOUB; MUSHTAQ, 2011).

A transcrição deste gene é modulada por dois polimorfismos primários em sua região reguladora a montante. O primeiro polimorfismo é uma deleção de inserção de 44 pb localizada na região promotora (5HTTLPR - *serotonin transporter gene-linked polymorphic region*), criando as variantes longas e curtas do gene. A variante longa (L) indica a presença de uma inserção, resultando em um alelo de 528 pb com 16 elementos de repetição GC-rica (região de controle) de 20 a 23 pb de comprimento, enquanto a ausência desta inserção produz uma variante curta (S) de alelo de 484 pb tendo 14 elementos de repetição. O alelo L confere um aumento triplo na eficácia e atividade transcricional do que o alelo S. A região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5HTTLPR) é um dos polimorfismos mais extensamente estudados na genética comportamental psiquiátrica. Dois subtipos funcionalmente distintos de alelos longos, L_A e L_G , foram descritos recentemente. O tipo "A" mostrou estar associado a níveis elevados de expressão do RNAm do 5HTT. Outro polimorfismo existente no íntron 2 do gene transportador de serotonina chamado número variável de repetições *in tandem* (VNTR) também foi descrito como associado à susceptibilidade a distúrbios psiquiátricos. Os três alelos da região VNTR no íntron 2 são indicados como STin2.9, STin2.10 e STin 2.12 com repetições 9, 10 e 12, respectivamente (MARGOUB; MUSHTAQ, 2011).

O papel do sistema de serotonina na etiologia e patogênese do Transtorno do Espectro Autista (TEA) não está claramente definido. Os níveis elevados de serotonina plaquetária (5-HT) foram consistentemente encontrados em uma proporção de pacientes e é descrito que as variáveis específicas do gene transportador 5-HT (*SLC6A4*) modulam a função de recaptação do transportador, possivelmente influenciando a ocorrência de hiperserotoninemia em um subconjunto de pacientes autistas. Os níveis de serotonina nas sinapses são regulados pelo seu transportador e, quando este se torna mais ativo, a serotonina acumula-se nas plaquetas em vez

de aumentarem no nível das sinapses (onde se encontra reduzida). Isto pode levar a mudanças comportamentais importantes que determinam o aparecimento do autismo (COUTINHO et al., 2004; WEISS et al., 2006).

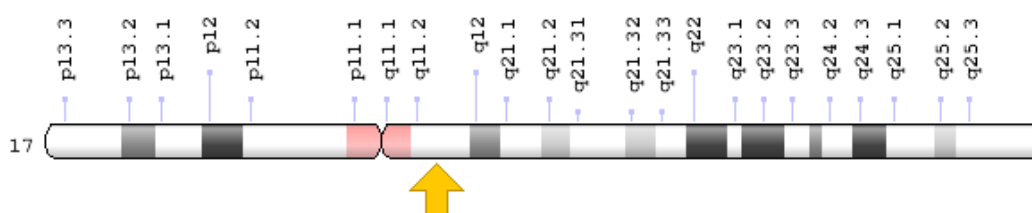
Examinou-se a associação dos níveis de serotonina plaquetária com dois polimorfismos *SLC6A4*, região polimórfica ligada ao gene 5-HTT (HTTLPR) no promotor e repetição *in tandem* de número variável (VNTR) do íntron 2, em uma amostra de 105 pacientes com TEA, seus pais e 52 crianças controle. Os resultados do teste de desequilíbrio de transmissão quantitativa (QTDT) mostraram um efeito significativo nos níveis de 5-HT de cada marcador *SLC6A4* e de haplótipos dos dois marcadores, com uma contribuição importante do haplótipo L.Stin2.10. Um valor médio de 5-HT no intervalo de hiperserotoninemia foi associado com o haplótipo de L.Stin2.10 homozigoto, que ocorreu em 33% dos pacientes com hiperserotonemia contra 6% de pacientes com níveis normais de 5-HT. A interação de alelo no *locus HTTLPR* foi encontrada com um efeito significativo de variância de dominância nos níveis de 5-HT. Não foi encontrado desequilíbrio de transmissão de nenhuma das variantes *SLC6A4* no TEA. Os resultados mostram que o gene *SLC6A4* é um fator significativo na determinação dos níveis de 5-HT e que as variantes específicas de *SLC6A4* estão associadas a um risco aumentado de hiperserotoninemia na amostra de pacientes autistas. O mecanismo biológico, no entanto, é improvável que envolva o gene *SLC6A4* exclusivamente. Os alelos *SLC6A4* associados provavelmente interagem com outros genes ou fatores ambientais para produzir os níveis anormalmente altos de 5-HT observados neste subconjunto de pacientes autistas, que possivelmente representam um grupo etiológico separado (COUTINHO et al., 2004).

A transmissão de progenitores parentais dos alelos longo e curto do polimorfismo de deleção/inserção na região do promotor HTT foi examinada em famílias de 71 crianças com autismo usando o teste de transmissão para desequilíbrio de ligação (TDT). A transmissão dos alelos do promotor HTT não diferiu entre os probandos com autismo e seus irmãos não afetados. No entanto, a transmissão alélica em probandos dependia da gravidade das deficiências nos domínios social e de comunicação, com maior transmissão de alelos curtos em indivíduos gravemente prejudicados e maior transmissão de alelos longos em indivíduos com problemas menores/moderados. Esta relação entre os alelos do promotor HTT e a gravidade da deficiência autista também foi observada quando as classificações dos comportamentos sociais e de comunicação foram comparadas entre os genótipos. Os dados indicam que os alelos do promotor HTT por si só não transmitem risco para autismo, mas sim modificam a gravidade dos comportamentos autistas nos domínios social e de comunicação. Os resultados exigem replicação e, considerando o tamanho dos grupos e subgrupos examinados, deve ser

considerado ainda preliminar. Os resultados sugerem que a pesquisa futura a respeito da genética do autismo deve avaliar cuidadosamente cada um dos principais domínios comportamentais e considerar seriamente o possível papel dos *loci* modificadores (TORDJMAN et al., 2001).

A localização cromossômica do gene *SLC6A4* (Fig. 3) está no *locus* 17q11.2 que corresponde ao braço longo (q) do cromossomo 17 na posição 11.2 (GHR, 2017c).

Figura 3- Localização cromossômica do gene *SLC6A4*. A seta indica a localização física do gene no cromossomo 17.



Fonte: GHR (2017c).

3.2.4. Gene *SYNGAP1* “synaptic Ras GTPase activating protein 1”

O gene *SYNGAP1* fornece instruções para criar uma proteína, chamada SynGAP, que desempenha um papel importante nas células nervosas no cérebro. SynGAP é encontrada nas junções entre células nervosas (sinapses), onde ocorre a comunicação de célula a célula. As células nervosas conectadas atuam como "fiação" nos circuitos do cérebro. As sinapses são capazes de mudar e se adaptar ao longo do tempo, reconectam circuitos cerebrais, o que é crítico na aprendizagem e para a memória. SynGAP ajuda a regular as adaptações de sinapse e promove a comunicação cerebral adequada. A função da proteína é particularmente importante durante um período crítico de desenvolvimento inicial do cérebro que pode afetar as capacidades cognitivas futuras. Este gene codifica uma proteína ativadora de Ras GTPase que é um membro do complexo do receptor de N-metil-D-aspartato. O domínio N-terminal da proteína contém um domínio Ras-GAP, um domínio de homologia de pleckstrina e um domínio C2 que pode estar envolvido na ligação de cálcio e fosfolípidos. O domínio C-terminal consiste em uma região de repetição de histidina repetida, sítios de fosforilação de serina e tirosina e um motivo T/SXV requerido para a interação protéica de suporte pós-sináptico. A proteína

codificada reage negativamente ao tráfico de Ras, Rap e alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico para a membrana pós-sináptica para regular a plasticidade sináptica e a homeostase neuronal. As variantes alélicas deste gene estão associadas à deficiência intelectual e ao distúrbio do espectro do autismo. O *splicing* alternativo resulta em múltiplas variáveis de transcrição (GHR, 2017d).

Em, no mínimo, 40 mutações no gene foram encontradas como causa de deficiência intelectual ligada ao *SYNGAP1*. Além da deficiência intelectual leve a moderada, esta condição geralmente apresenta outros problemas neurológicos, incluindo convulsões recorrentes (epilepsia) e transtorno do espectro do autismo, que afeta a comunicação e a interação social. Estudos relacionando à mutação nesse gene com o transtorno do espectro autista é uma provável causa do TEA. Ainda, há pelo menos cinco mutações do gene *SYNGAP1* que foram identificadas em pessoas com transtorno do espectro autista (TEA), uma condição que aparece no início do desenvolvimento da infância. Essas mutações resultam em uma proteína SynGAP com função alterada ou impedem a produção da proteína. As mudanças na adaptação sináptica em indivíduos com essas mutações podem estar ligadas às anormalidades comportamentais características do TEA. Não se sabe por que algumas pessoas com mutações genéticas *SYNGAP1* desenvolvem TEA, enquanto outras apresentam os recursos adicionais da deficiência intelectual relacionada ao *SYNGAP1* (GHR, 2017d).

Encontrou-se uma forte ocorrência de mutações pontuais *de novo* para esses genes e, especificamente, foram implicados nove genes, incluindo *CHD2* e *SYNGAP1*, genes previamente relatados em distúrbios relacionados e novos genes, tais como, *TRIP12* e *PAX5*. Mostrou-se também que os indivíduos portadores de mutação geralmente têm QIs mais baixos e maior propensão para convulsões. Esses dados começam a distinguir subtipos geneticamente distintos de autismo importantes para classificação etiológica e terapias futuras (O'ROAK et al., 2015).

O'Roak e colaboradores (2015) incluíram 16 mutações nos oito genes previamente examinados em um subconjunto das amostras. O gene mais mutado foi *CHD8* com 11 mutações totais (20% de todas as mutações de probando *de novo*). Além disso, observou-se três ou mais mutações nos genes *PTEN*, *TBR1*, *SYNGAP1*, *CHD2*, *ADNP*, *GRIN2B* e *TRIP12*. Em contraste, observou-se apenas 14 mutações *de novo* em irmãos não afetados para 11 dos 64 genes. Os outros genes significativos incluem *CHD2* e *SYNGAP1*, relatados anteriormente em distúrbios relacionados com potencial sobreposição fenotípica de TEA e novos genes *TRIP12* e *PAX5*. Em contraste, na análise de irmãos, apenas um gene, *EIF2C1*, foi marginalmente significativo.

Dois genes relatados por O'Roak e colaboradores (2015), *CHD2* e *SYNGAP1*, foram

implicados em vários distúrbios do desenvolvimento neurológico. Foram observadas mutações *de novo* no gene *SYNGAP1* em pacientes com Deficiência Intelectual (DI), com ou sem autismo e/ou convulsões e encefalopatias epiléticas, novamente com ou sem características de TEA.

No modelo de expressão de *SYNGAP1* em portadores de DI/TEA descobriu-se que as sinapses das espinhas dendríticas desenvolvem-se prematuramente durante o período pós-natal precoce. A maturação precoce da coluna aumentou consideravelmente a excitabilidade no hipocampo em desenvolvimento, o que correspondeu com o surgimento de anormalidades comportamentais. A ocorrência de mutações no gene *SYNGAP1* após as etapas de desenvolvimento críticas já completadas tiveram impacto mínimo na função de sinapse da coluna vertebral, enquanto a reparação dessas mutações patogênicas na idade adulta não melhorou o comportamento e a cognição. Esses dados demonstram que a proteína SynGAP atua como um repressor de desenvolvimento crítico da excitabilidade neural que promove o desenvolvimento de habilidades cognitivas ao longo da vida, sendo proposto que o ritmo da maturação da sinapse da coluna dendrítica no início da vida seja um determinante crítico do desenvolvimento intelectual normal (CLEMENT et al., 2012).

Acredita-se que as alterações nos mecanismos moleculares que controlam a estrutura e a função da sinapse glutamatérgica estão por trás de certos distúrbios do desenvolvimento neurológico da cognição, tais como, DI e TEA, que são dois distúrbios que muitas vezes são co-diagnosticados em crianças atingidas. Mutações deletérias em proteínas sinápticas estão ligadas a esses transtornos e muitos modelos animais apresentam déficits relacionados à estrutura e/ou função da sinapse. No entanto, continua a ser amplamente desconhecido como a disfunção sináptica resultante de mutações patogênicas durante o desenvolvimento afeta a função e o comportamento do circuito. Esta é uma consideração particularmente importante na DI e no transtorno do espectro autismo (TEA) porque esses transtornos cerebrais são geralmente diagnosticados em crianças muito novas. A ruptura do equilíbrio excitatório/inibitório (E/I) está emergindo como um fenótipo neurofisiológico comum a muitos distúrbios cerebrais, incluindo DI e TEA. Recentemente, foi demonstrado que o aumento da excitação neural é suficiente para perturbar a cognição e sociabilidade. Portanto, as mutações genéticas que aumentam seletivamente a força sináptica glutamatérgica nos neurônios piramidais deverão afetar significativamente o equilíbrio E/I, o processamento da informação e o comportamento, particularmente durante o desenvolvimento pós-natal inicial, quando os sistemas de interneurônios GABAérgicos ainda estão em maturação (CLEMENT et al., 2012).

As mutações *de novo* de forma autossômica dominante em *SYNGAP1* que levaram ao truncamento da proteína de comprimento total foram relatadas como uma causa de Deficiência

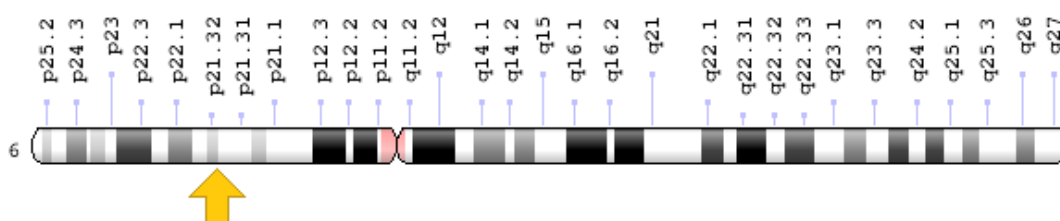
Intelectual esporádica em aproximadamente 4% dos casos examinados. Todos os pacientes identificados com haploinsuficiência de *SYNGAP1* têm formas de DI moderadas a graves, e vários desses pacientes também possuem TEA. Curiosamente, esses pacientes apresentam DI não-sindrômica, pois não há anormalidades físicas diferentes das observadas no domínio cognitivo/comportamental. Portanto, as mutações *de novo* que alteram *SYNGAP1* são altamente impactantes e afetam seletivamente a função cerebral. Os dados de prevalência recentes indicam que essas mutações são inesperadamente comuns (previsto ser > 1 milhão de indivíduos atingidos em todo o mundo e mais prevalentes do que a síndrome de X frágil), ressaltando o impacto que *SYNGAP1* tem no desenvolvimento cognitivo (CLEMENT et al., 2012).

O gene *SYNGAP1* codifica uma proteína RasGAP sináptica (SynGAP) que é amplamente localizada em espinhas dendríticas em neurônios piramidais neocorticais, nos quais suprime caminhos de sinalização ligados à plasticidade sináptica mediada pelo receptor NMDA (NMDAR) e inserção da membrana do receptor AMPA (AMPA). Este é um gene complexo com locais alternativos de início da transcrição e vários éxons terminais alternadamente emendados que resultam em muitas isoformas possíveis do SynGAP. Entretanto, o impacto da expressão da proteína SynGAP nos neurônios não está claro. Tanto a expressão N-C-terminal pode influenciar a função da proteína SynGAP e, dependendo da variante expressa, SynGAP pode estimular ou suprimir a função de sinapse da coluna dendrítica. Além disso, interromper a expressão de SynGAP em neurônios de hipocampo dissociados pode melhorar a função da coluna dendrítica ou suprimi-la. Com base nesses dados, é difícil prever como as mutações inativantes de *SYNGAP1* afetariam o desenvolvimento de circuitos cerebrais e as modalidades cognitivas controladas por eles. Independentemente disso, considerando que esta proteína está restrita às espinhas dendríticas e que a variação do número de cópias afeta diretamente a cognição, os camundongos que mantem as mutações truncadas *SYNGAP1* fornecem um excelente modelo para estudar como uma mutação genética influencia a maturação sináptica e o desenvolvimento cognitivo. Curiosamente, os camundongos *knock-out* heterogêneos *SynGAP* adultos (Hets), que representam o equivalente no modelo humano da haploinsuficiência do *SYNGAP1* realizam uma transmissão sináptica normal e apenas defeitos modestos na plasticidade sináptica. Apesar da falta de defeitos sinápticos funcionais comuns na idade adulta, esses animais apresentam anormalidades cognitivas profundas. Esses dados sugerem que o papel da *SynGAP* na regulação do desenvolvimento da sinapse pode ser particularmente importante para a maturação cognitiva e comportamental. No entanto, o papel deste gene crítico no desenvolvimento do cérebro permanece amplamente inexplorado.

Portanto, foi hipotetizado que a falta de eficiência de SYNGAP1 é particularmente perturbadora para o desenvolvimento da sinapse da coluna dendrítica neonatal que, conseqüentemente, contribui para déficits cognitivos e comportamentais (CLEMENT et al., 2012).

A localização cromossômica do gene *SynGAP1* (Fig. 4) está no *locus* 6p21.32 que corresponde ao braço curto (p) do cromossomo 6 na posição 21.32 (GHR, 2017d).

Figura 4 - Localização cromossômica do gene *SynGAP1*. A seta indica a localização física do gene no cromossomo 6.



Fonte: GHR (2017d).

3.2.5. Gene *GABRB3* (*Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-3*)

Este gene codifica um membro da família de canais iônicos que se ligam a substância química GABA. A proteína codificada é uma das subunidades de um canal de cloreto de múltiplas subunidades que serve como receptor para o ácido gama-aminobutírico, um neurotransmissor inibidor principal do sistema nervoso dos mamíferos. Esse gene está localizado no braço longo do cromossomo 15 em um *cluster* com outros dois genes codificando subunidades relacionadas da família. Este gene pode estar associado com a patogênese de vários distúrbios incluindo síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, fissuras orofaciais não-sindrômicas, epilepsia e autismo. Foram descritas variantes de transcritos processados que codificam isoformas distintas (GHR, 2017e).

O gene *GABRB3* humano possui 10 éxons e contém duas regiões promotoras a montante dos primeiros éxons alternativos, o éxon 1a e o éxon 1. Ambos os primeiros éxons alternativos estão previstos para codificar um peptídeo sinal (URAK et al., 2006).

O componente do receptor heteropentamérico para GABA, o principal neurotransmissor inibitório no cérebro de vertebrados funciona também como receptor de histamina e medeia as respostas celulares à histamina. Funções como receptor de diazepinas e vários anestésicos, como o pentobarbital; estes são ligados a um sítio de ligação efetor alostérico separado. Essa proteína funciona como ligante do canal de cloreto (GHR, 2017e).

A atividade do receptor GABA_A é crítica para o desenvolvimento neurológico e a sinaptogênese no desenvolvimento do cérebro e na mediação da maioria da inibição sináptica no cérebro adulto. Os receptores de GABA_A passam de excitatório para inibidor do cérebro fetal para pós-natal. Nos cérebros embrionários e neonatais, o GABA produz ações excitatórias e atua como um fator trófico durante o desenvolvimento do sistema nervoso. Ele desempenha papéis importantes na proliferação, migração e diferenciação de células precursoras, maturação de sinapse e morte celular que orquestra o desenvolvimento do cérebro embrionário (DELAHANTY et al., 2011).

O *locus* no cromossomo 15q11-q13 é uma região de grande ocorrência de deleções do DNA genômico e duplicações que geralmente estão associadas a distúrbios do desenvolvimento, incluindo TEA. Por exemplo, a supressão do segmento paterno 15q11.2-q12 está associada à síndrome de Prader-Willi caracterizada por obesidade, baixa estatura e hipotonia, enquanto a exclusão do segmento materno de 15q11-13 está associada à síndrome de Angelman caracterizada por Deficiência Intelectual (DI), desordem do movimento e comprometimento do desenvolvimento da linguagem e da fala. As síndromes de Angelman e Prader-Willi são susceptíveis de ter TEA. Além disso, a duplicação materna de 15q11-q13 foi encontrada em aproximadamente 1 a 3% dos pacientes com TEA. Assim, os genes localizados nesta região foram considerados potenciais genes candidatos de TEA (CHEN et al., 2014).

Os déficits na eficácia da inibição neuronal mediada por GABAARs contendo a subunidade $\beta 3$ são amplamente considerados como contribuidores para a fisiopatologia do TEA. Consequentemente, as modificações na estrutura do gene da subunidade GABAAR $\beta 3$ e/ou níveis de expressão da proteína, juntamente com ambas as deleções e duplicações do *locus* 15q11-13, são as principais causas de TEA (CHEN et al., 2014).

O sistema do ácido gama-aminobutírico (GABA) tem sido associado consistentemente às atípicas no autismo, tanto na associação genética quanto nos estudos de expressão. Componente chave do sistema GABAérgico é codificado pelo gene *GABRB3*, que foi previamente implicado tanto no TEA quanto nas diferenças individuais na empatia (WARRIER; BARON-COHEN; CHAKRABARTI, 2013).

O sistema do ácido gama-aminobutírico (GABA) desempenha um papel crucial no desenvolvimento neural inicial. Tanto a associação genética como os estudos de expressão gênica sugerem um papel fundamental para o sistema GABAérgico no autismo. Especificamente, a variação no gene *GABRB3* em seres humanos já foi implicada na empatia e no TEA. O primeiro estudo que associou variantes em *GABRB3* com TEA identificou uma associação estatisticamente significativa entre o marcador 155CA-2 e indivíduos com TEA, utilizando um teste de desequilíbrio de transmissão múltipla em 140 famílias. Isso foi replicado em 80 famílias de autismo. As variações de número de cópias e outras anormalidades cromossômicas no *locus GABRB3* também foram relatadas em indivíduos com TEA (WARRIER; BARON-COHEN; CHAKRABARTI, 2013). No estudo foi observada a associação com um marcador em *GABRB3* nas famílias estudadas. Sequenciamentos adicionais dentro da região em torno de 155CA-2 podem ser identificadas variantes genéticas associadas ao autismo em certos indivíduos (BUXBAUM et al., 2002).

A variação no *GABRB3* também está associada à sensibilidade tátil, o que é atípico em alguns indivíduos com TEA. O *knockout* do gene *Gabrb3* em camundongos exibem déficits no comportamento social e constituem um modelo de rato potencial para o autismo. *GABRB3* codifica a subunidade $\beta 3$ do receptor $GABA_A$. O receptor de $GABA_A$ é um receptor ionotrópico, ligado ao ligando, que faz parte das sinapses inibitórias no cérebro adulto e conduz seletivamente ions Cl^- . Durante o desenvolvimento, o *GABRB3* é uma molécula importante para o crescimento e diferenciação neuronal e medeia a sinalização excitatória (WARRIER; BARON-COHEN; CHAKRABARTI, 2013).

A duplicação de 15q11-q13 materna é a variante do número de cópias mais comum no autismo, representando aproximadamente de 1 a 3% dos casos. A região 15q11-q13 está sujeita a regulação epigenética e as perdas e ganhos de números de cópias genômicas causam distúrbios genômicos de uma maneira específica para os pais de origem. Um *locus* 15q11-q13 codifica o gene da subunidade $\beta 3$ do receptor GABA (*GABRB3*), que tem sido implicado em vários estudos no autismo e ausência de epilepsia, e a comorbidade para epilepsia no autismo está bem estabelecida. Foi relatado que a transmissão materna de uma variante peptídica de sinal *GABRB3* (P11S), anteriormente envolvida na epilepsia de ausência da infância, está associada ao autismo. A análise de uma subunidade $\beta 3$ selvagem e mutante contendo receptores $GABA_A \alpha 1\beta 3\gamma 2$ demonstram uma redução no total de células circulantes e uma diminuição da proteína da subunidade $\beta 3$ na superfície da célula devido ao processamento prejudicado da subunidade $\beta 3$ intracelular. Os autores fornecem, portanto, a primeira evidência de associação entre um defeito específico do receptor $GABA_A$ e autismo, evidência direta de que esse defeito

causa disfunção sináptica relevante para o autismo e o primeiro risco materno de afetar na região de duplicação de autismo 15q11-q13 ligada a uma variante de codificação (DELAHANTY et al., 2011). Esse gene tem o seu *locus* em 15q12, que é o braço longo (q) do cromossomo 15 na posição 12 (Fig. 5). Esse gene está localizado entre os pares de bases 26,543,546 pb a 26,773,788 pb no cromossomo 15 (GHR, 2017e).

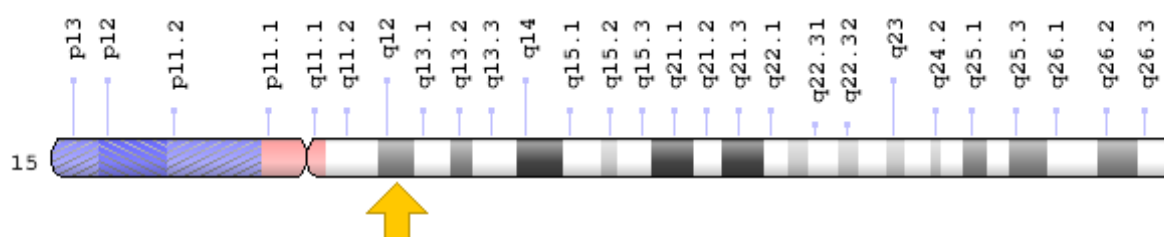
CHEN e colaboradores (2014), relataram redução considerável da ligação do receptor GABA_A no córtex frontal superior e medial de pacientes com TEA. Esses dados geram genes da subunidade do receptor GABA_A como potenciais genes candidatos do autismo. O ácido gamma-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro. Um conjunto de genes da subunidade do receptor GABA_A, incluindo *GABRB3*, *GABRA5* e *GABRG3*, que codificam as subunidades $\beta 3$, $\alpha 5$ e $\gamma 3$, respectivamente, foram mapeados para o cromossomo 15q12. Várias linhas de estudo indicam que uma via de sinalização GABAérgica alterada está associada à patogênese do autismo. Por exemplo, a expressão reduzida de subunidades dos receptores de GABA_A, incluindo *GABRB3*, as enzimas sintetizadoras de GABA, ácido glutâmico descarboxilase (GAD) 65 e 67 foram encontradas em várias regiões cerebrais de pacientes com autismo.

Estudos epigenéticos recentes do grupo de subunidades de 15q GABA_A realizados por Hogart e colaboradores (2007), indicam a expressão bialélica desses genes em amostras normais do cérebro. Embora *Gabrb3* seja expresso bialelicamente no cérebro do camundongo, existem dados conflitantes sobre o estado de impressão dos genes *Gabrb3* 15q11-13 em seres humanos. Um subconjunto de amostras de autismo, no entanto, mostrou viés monoalélico ou alélico na expressão, sugerindo desregulação epigenética.

Delahanty e colaboradores (2011) descrevem que as anormalidades cromossômicas mais comuns no autismo são as duplicações 15q11-q13 que ocorrem como um ganho intersticial ou um cromossomo isodicêntrico supernumerário com duas cópias adicionais de 15q11-q13. Enquanto as duplicações paternas são observadas, os fenótipos autistas são quase sempre associados a duplicações de origem materna. A exclusão materna desta região leva à síndrome de Angelman e a exclusão paterna à síndrome de Prader-Willi, que compartilham as características do TEA. Como consequência, os genes neste intervalo tornaram-se fortes candidatos para a investigação de sua potencial contribuição para a susceptibilidade ao autismo. Um grupo de genes da subunidade do receptor GABA_A está dentro desse intervalo. Os receptores de GABA_A são canais de cloreto ligando que medeiam a maioria da inibição sináptica rápida no cérebro. Além dos estudos de associação, várias linhas de evidência apontaram o potencial envolvimento dos sistemas GABAérgicos no autismo. Os receptores

funcionais de GABA_A são compostos por cinco subunidades que formam um canal de íons de cloreto e são tipicamente constituídas por duas subunidades α , duas β e a γ ou δ . Um gene no cluster (grupo ou trecho) 15q11-q13 codifica a subunidade β 3, *GABRB3*. Vários trabalhos documentaram a associação de alelos comuns no *GABRB3* com autismo e um trabalho com Epilepsia de Ausência na Infância. Dados de estudos de autismo (nem todos são positivos) mostram evidências de replicação, mas também sugerem heterogeneidade alélica.

Figura 5 - Localização cromossômica do gene *GABRB3*. A seta indica a posição física do gene no cromossomo 15.



Fonte: GHR (2017e).

A partir do grande volume de informações geradas pelos diversos estudos de alguns dos principais genes que, possivelmente, estão relacionados ao TEA, optou-se por organizar essas características em uma tabela (Tab. 1) para melhor visualização e entendimento do assunto.

Tabela 1. Descrição das características principais moleculares e funcionais dos genes descritos nesse trabalho que possivelmente estão relacionados com o TEA.

Gene	Locus	Número de éxons	Proteína codificada	Função do Gene	Relação com o autismo
<i>SHANK3</i>	22q13.33	22 Éxons	SHANK3	<p>Realizar a ligação das sinapses entre as células dendríticas, onde atua como uma ponte que conecta os neurônios, garantindo que os sinais enviados por um neurônio sejam recebidos por outro. A proteína SHANK3 também está envolvida na formação e maturação das espinhas dendríticas (GHR, 2017a).</p> <p>SHANK3 é uma proteína de suporte pós-sináptico que regula o desenvolvimento sináptico, a função e a plasticidade orquestrando a montagem do complexo de sinalização macromolecular de densidade pós-sináptica (PSD) (MEI et al., 2016).</p>	<p>Pesquisadores suspeitam que uma interrupção na comunicação das células nervosas contribui para o desenvolvimento do autismo (GHR, 2017a).</p> <p>Regula a organização estrutural das espinhas dendríticas e é um parceiro de ligação de neuroliginas; os genes que codificam neuroliginas são mutados no TEA (DURAND et al, 2007).</p> <p>Mutações podem resultar em distúrbios de comunicação em linguagem e/ou social; mas lançam luz sobre uma via sináptica sensível à dosagem de genes que está envolvida no TEA. Rearranjos mais frequentes associados aos déficits cognitivos, a síndrome da microdeleção 22q13.3 (ou Síndrome de Phelan-McDermid) é caracterizada por hipotonia neonatal, atraso global do desenvolvimento, crescimento normal ou acelerado, afasia ou fala gravemente adiada, comportamento autista e características dismórficas menores (DURAND et al, 2007).</p>
<i>ITGB3</i>	17q21.32	15 éxons	Sintetiza a subunidade beta 3 de uma proteína de receptor chamada integrina alfaIIb/beta 3 (α IIb β 3).	<p>A adição de integrina αIIbβ3 em plaquetas adjacentes à mesma proteína de fibrinogênio ajuda as plaquetas a se juntarem (coesão de plaquetas) para formar um coágulo de sangue (GHR, 2017b).</p> <p>Participam na adesão celular, no metabolismo e neurotransmissão da serotonina (NAPOLIONI, 2010; WEISS, 2006).</p> <p>Receptores de integrina demonstraram papéis de sinalização que podem influenciar a transcrição e a tradução (WEISS, 2006).</p>	<p>Estudos mostram que o gene integrina beta-3 (<i>Itgb3</i>) foi identificado como um <i>locus</i> de característica de traço quantitativo (QTL) para níveis de serotonina de sangue total, principalmente em indivíduos do sexo masculino em comparação com indivíduos do sexo feminino (WEISS, 2006).</p> <p>Está relacionado a comportamentos desajustados presentes no autismo (por exemplo, perturbações relacionadas com a ansiedade e agressão) (WEISS et al., 2006; ALMEIDA, 2014).</p>

<i>SLC6A4</i>	17q11.2	15 Éxons (NCBI, 2017a) Link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list_uids=6532	Transportador de serotonina (5HTT)	É uma substância química que atua no cérebro, através da transmissão de sinais entre os neurônios (sinapses) (COUTINHO et al., 2004; WEISS et al., 2006). A serotonina modula uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo sono, apetite, termo regulação, percepção da dor, respiração e bom funcionamento do intestino (MARGOUB, 2011).	A disfunção do sistema serotoninérgico tem sido implicada em síndromes psiquiátricas comuns, e a eficácia terapêutica de vários agentes psicofarmacológicos é pensada para ser baseada na modulação da serotonina; pois este sistema é conhecido por influenciar o humor, a emoção e a cognição (MARGOUB, 2011). Os níveis elevados de serotonina plaquetária (5-HT) foram encontrados em uma proporção de pacientes que as variáveis específicas do gene transportador 5-HT (<i>SLC6A4</i>) modulam a função de recaptação do transportador, possivelmente influenciando a ocorrência de hiperserotonemia em um subconjunto de pacientes autistas (COUTINHO, 2004).
<i>SYNGAP1</i>	6p21.32	19 Éxons	SynGAP	Fornecer instruções para criar a proteína SynGAP, que desempenha um papel importante nas células nervosas do cérebro. Ajuda a regular as adaptações de sinapse e promove a comunicação cerebral adequada. Está ligado a regulação no desenvolvimento das sinapses, que pode ser particularmente importante para a maturação cognitiva e comportamental (GHR, 2017d).	Está associado a disfunção cognitiva e comportamental no autismo. Mutações resultam em uma proteína SynGAP com função alterada ou impedem a produção da proteína. Mutações podem estar ligadas às anormalidades comportamentais características do TEA. Está relacionado com outros problemas neurológicos, incluindo convulsões recorrentes (epilepsia) e transtorno do espectro do autismo, que afeta a comunicação e a interação social (GHR, 2017d).
<i>GABRB3</i>	15q12	10 Éxons	Receptor do ácido gama-aminobutírico da subunidade β3	Serve como receptor para o ácido gama-aminobutírico, um neurotransmissor inibidor principal do sistema nervoso dos mamíferos (GHR, 2017e). Funciona também como receptor de histamina e medeia as respostas celulares à histamina. Essa proteína funciona como ligante do canal de cloreto (GHR, 2017e). A atividade do receptor GABA _A é crítica para o desenvolvimento neurológico e a sinaptogênese no desenvolvimento do cérebro. (DELAHANTY et al., 2011).	Fica numa região de grande ocorrência de deleções do DNA genômico e duplicações que geralmente estão associadas a distúrbios do desenvolvimento como TEA (CHEN et al., 2014). Foi previamente implicado tanto no TEA quanto nas diferenças individuais na empatia. Está associada à sensibilidade tátil (WARRIER; BARON-COHEN; CHAKRABARTI, 2013).

Fonte: Próprio autor, 2017.

4. Considerações Finais

O presente trabalho foi elaborado por meio da seleção dos genes com as características mais comuns vistas em pessoas com TEA, principalmente no que diz respeito à interação social comprometida, dificuldade na fala ou afasia, ansiedade e depressão, visto que muitos desses genes atuam na rede sináptica do cérebro.

A partir do relato dos estudos observou-se que muitas pesquisas foram feitas em populações específicas e isoladas, dificultando parâmetros generalizados. Vale ressaltar que pesquisas para o “Autismo” no Brasil são poucas; tanto que quase todos os artigos pesquisados para esse trabalho foram obtidos de estudos conduzidos fora do país.

A via sináptica do cérebro autista muitas vezes é rápida gerando uma dificuldade em processar a informação e responder a essa informação, principalmente quando ela não foi assimilada ainda. Ressalta-se que grande parte dos autistas tem uma certa sensibilidade tátil ou diminuição dela, o que pode levar a auto-mutilação que serve de estímulo para o cérebro se organizar. Os genes *SHANK3* e *SYNGAP1* são promissores diante das características dos TEAs, pois favorecem alteração na comunicação das sinapses no cérebro o que pode causar um *feedback* errado. Os demais genes também são candidatos passíveis de explicarem a origem do autismo.

Diante de tudo que foi abordado no presente trabalho, observa-se que o autismo é uma particularidade que cada pessoa com TEA teve para se adaptar ao ambiente em que vive. Considerando que há, ainda, muitos aspectos a serem estudados como, por exemplo, paternidade acima dos 40 anos; fatores externos, tais como, evolução tecnológica em curto prazo, produção de alimentos em massa/industrializados/refinados contendo substâncias químicas potencialmente genotóxicas; fatores químicos como agrotóxicos, produtos químicos utilizados na pecuária de modo geral e demais demandas alimentícias fabricadas em larga escala nos quais são utilizados produtos químicos que podem estar causando alterações genômicas.

Conviver com uma pessoa no TEA não é uma tarefa fácil para as famílias e os que moram por perto; ser uma pessoa com TEA também é um grande desafio.

É conclusivo que o autismo tem incidência multifatorial com fortes indicativos na genética; sem causas exatas, portanto, pouco se sabe e há muito a ser pesquisado.

5. Referências Bibliográficas

ALMEIDA, S. I. M. **Genes envolvidos na determinação do autismo**. 2014. 34 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Fernando Pessoa, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)**, 2014. 992 p.

BUXBAUM, J. D et al. Association between a GABRB3 polymorphism and autism. **Nature**, England, v. 7, n. 3, p. 311-316, s.m. 2002.

BUXBAUM, J. D. Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. **Neuilly-sur-Seine: Les Laboratoires Servier**, France, v.11, n. 1, p. 35-43, mar. 2009.

CARVALHEIRA, G.; VERGANI, N.; BRUNONI, D. Genética do autismo. **Revista Brasileira de Psiquiatria (RBP)**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 270-272, dec. 2004.

CHEN, C. H. et al. Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders. **BioMed Central**, London, v. 4, n. 48, p. 1-11, jun. 2014.

CLEMENT, J. P. et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting the maturation of dendritic spine synapses. **Cell**, Cambridge, v. 151, n. 4, p. 709-723, nov. 2012.

COUTINHO, A. M. et al. Variants of the serotonin transporter gene (SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism. **Nature**, London, v. 9, n. 3, p. 264-271, mar. 2004.

COUTINHO, A. M. et al. Evidence for epistasis between SLC6A4 and ITGB3 in autism etiology and in the determination of platelet serotonin levels. **Springer Verlag**, Berlin, v. 121, n. 2, p. 243-256, apr. 2007.

CROSS, S. B. A. et al. Molecular genetics of the platelet serotonin system in first-degree relatives of patients with autism. **Nature**, London, v. 33, n. 2, p. 353–360, jan. 2008.

DELAHANTY, R. J. et al. Maternal transmission of a rare GABRB3 signal peptide variant is associated with autism. **Nature**, England, v. 16, n. 1, p. 86-96, jan. 2011.

DURAND, C. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature**, New York, v. 39, n. 1, p. 25-

27, jan. 2007.

ENDO, T. Characterization of modulatory effects of postsynaptic metabotropic glutamate receptors on calcium currents in rat nucleus tractus solitarius. **ELSEVIER**, Japan, v. 1024, n. 1-2, p. 212-224, oct. 2004.

FUENTES, J. et al. Autism spectrum disorders. In: REY, J.M. **IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health**. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, c. 2, p. 1-27. 2012.

GHR (Genetics Home Reference). **SHANK3 gene**. 2017a. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3>. Acesso em: 23 Jun. 2017.

GHR (Genetics Home Reference). **ITGB3 gene**. 2017b. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ITGB3>. Acesso em: 11 Out. 2017.

GHR (Genetics Home Reference). **SLC6A4 gene**. 2017c. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ITGB3>. Acesso em: 25 Out. 2017.

GHR (Genetics Home Reference). **SYNGAP1 gene**. 2017d. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SYNGAP1>. Acesso em: 25 Out. 2017.

GHR (Genetics Home Reference). **GABRB3 gene**. 2017e. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ITGB3>. Acesso em: 25 Out. 2017.

GUPTA, A. R.; STATE M. W. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. S29-38, mai. 2006.

HOGART, A. et al. 15q11-13 GABAA receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders. **Oxford**, England, v. 16, n. 6, p. 691-703, mar. 2007.

LONGO, D. **Influência de fatores genéticos e ambientais nos transtornos do espectro autista**. 2009. 148 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

MARGOUB, M. A.; MUSHTAQ, D. Serotonin transporter gene polymorphism and psychiatric disorders: Is there a link? **Medknow Publications**, Mumbai, v. 54, n. 4, p. 289-299, oct. 2011.

MARMIROLI, P.; CAVALETTI, G. The Glutamatergic Neurotransmission in the Central

Nervous System. **Schiphol**, Netherlands, v. 19, n. 9, p. 1269-1276, s.m. 2012.

MEI, Y. et al. Adult Restoration of SHANK3 Expression Rescues Selective Autistic-Like Phenotypes. **Nature**, London, v. 530, n. 7591, p. 481-484, feb. 2016.

NAPOLIONI, V. et al. Family-based association study of ITGB3 in autism spectrum disorder and its endophenotypes. **Nature**, London, v. 19, n. 3, p. 353–359, mar. 2011.

NCBI. **SLC6A4 solute carrier family 6 member 4 [*Homo sapiens* (human)]**. 2017a. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list_uids=6532. Acesso em: 10 nov. 2017.

NURDEN, A. T. et al. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. **Blood**, Whashington, v. 118, n. 23, p. 5996-6005, dec. 2011.

OLIVEIRA, K. G. **Identificação de genes e vias associadas aos transtornos do espectro autista**. 2011. 144 f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo.

O'ROAK, B. J. et al. Recurrent *de novo* mutations implicate novel genes underlying simplex autism risk. **Nature**, London, v. 5, n. 5595, p. 1-6, nov. 2014.

RIBEIRO, C. M. **Estudo de genes candidatos aos Transtornos do Espectro Autista**. 2013. 100 f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo.

SILVA, A. C. e **Abordagem Comportamental do Autismo**. 2005. 20 f. Disponível em: https://www.google.com.br/search?dcr=0&ei=Xi3yWa7TJoe9wAS_pq6gDQ&q=SILVA%2C+A.+C.+e+Abordagem+Comportamental+do+Autism&oq=SILVA%2C+A.+C.+e+Abordagem+Comportamental+do+Autism&gs_l=psy-ab.3..33i22i29i30k1.16605.16605.0.18753.1.1.0.0.0.158.158.0j1.1.0....0...1.2.64.psy-ab..0.1.157....0.f7c5t8pH8fw#. Acesso em: 26 Out 2017.

TAMANAHÁ, A. C. **Protocolo do Estado de São Paulo de Diagnóstico, Tratamento e Encaminhamento de Pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA)**. São Paulo: SEDPCD, 2013.

TORDJMAN, S. et al. Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism. **Nature**, England, v. 6, n. 4, p. 434-439, jul. 2001.

URAK, L. et al. A GABRB3 promoter haplotype associated with childhood absence epilepsy impairs transcriptional activity. **Oxford**, England, v. 15, n. 16, p. 2533–2541, aug. 2006.

WARRIER, V.; BARON-COHEN, S.; CHAKRABARTI, B. Genetic variation in GABRB3 is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. **BioMed Central**, London, v. 4, n. 48, p. 1-11, dec. 2013.

WEISS, L. A. et al. Variation in ITGB3 is associated with whole-blood serotonin level and autism susceptibility. **Nature**, London, v. 14, n. 8, p. 923–931, aug. 2006.

WHYTE, A. et al. Serotonin Transporter and Integrin Beta 3 genes interact to modulate Serotonin uptake in mouse brain. **Oxford**, England, v. 73, n. 0, p. 122–126, jul. 2014.