



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

MILENA ABADIA SIMAS FARIAS

**SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADOS AO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

Trabalho de conclusão de curso
Apresentado em forma de artigo
como requisito ao Bacharelado em
Biomedicina do Centro Universitário
de Brasília sob a orientação do
professor Dr. Paulo Roberto Queiroz.

BRASÍLIA

2017

FATORES GENÉTICOS QUE LEVAM AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Milena Abadia Simas Farias¹
Paulo Roberto Queiroz²

Resumo:

O autismo é o tipo de Transtorno do Espectro Autista (TEA) mais conhecido, mas assim como ele, existem outras síndromes que também são relacionadas ao TEA. O objetivo deste trabalho foi descrever os fatores que podem levar ao desenvolvimento dos transtornos do espectro autista, sobretudo quanto aos aspectos genéticos e moleculares. Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa, com artigos retirados do PubMed, SCIELO e biblioteca do Uniceub, entre os anos de 2000 e 2017 onde foram descritos os *loci* que podem levar ao Transtorno do Espectro Autista. Síndromes autísticas, em muitos casos, são causadas por problemas cromossômicos, como deleção, translocação, cromossomos em anel e outras razões. Essas mutações podem ocorrer tanto em cromossomos sexuais (Síndrome do X-Frágil e Síndrome de Rett) e também em cromossomos Autossomos (Autismo, Síndrome de Asperger, Síndrome de Angelman e Síndrome Prader-Willi). Todas essas Síndromes possuem etiologias e características diferentes, mas podemos observar que todas possuem problemas relacionados a alterações intelectuais.

Palavras-Chave: Autismo, Metilação, TID, X-Frágil, Rett, Argerger, Angelman

GENETIC FACTORS ASSOCIATED TO THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Abstract:

Autism is the most widely known in the Autistic Spectrum Disorder (ASD). Though this disorder is infamous, there are other syndromes that are relatively comparable in severity in the ASD. This work is a narrative review, which will describe some of the chromosomes and genes that can lead to Autism Spectrum Disorder. Autistic syndromes, in many cases, are caused by chromosomal problems such as deletion, translocation, ring chromosomes, and many other reasons explained in this work. These mutations can occur in both sex chromosomes such as: X-Fragile Syndrome, Rett Syndrome and also in Autosomal Chromosomes which includes: Autism, Asperger Syndrome, Angelman Syndrome and Prader-Willi Syndrome. In most cases of sexual defects, mutation occurs on the X chromosome, predominately in cases of boys. This is mainly because girls have two X chromosomes, if a possible mutation were to occur, one can compensate for the other. Along with chromosomal mutations there are also some genes and receptors that can cause Autistic properties and if they did not play their part properly, the functioning of the body can lead into Autistic Spectrum Disorder.

Keywords: X-Fragile Syndrome, Rett Syndrome, Asperger Syndrome, Angelman Syndrome, Prader-Willi Syndrome, Shank3 gene.

¹ Estudante de biomedicina do UniCEUB

² Professor do curso de biomedicina do UniCEUB

1. Introdução

O autismo é um dos transtornos invasivos do desenvolvimento (TID) que se tem o maior conhecimento. Pessoas com autismo têm problemas em interação social, alterações na comunicação e padrões limitados de comportamento e interesses. Essas demonstrações de autismo começam a aparecer por volta dos três anos de idade e, aproximadamente, 60% a 70% dos casos de autismo caracterizam-se por alterações neurológicas (KLIN, 2006). Embora o autismo possa se apresentar em ambos os sexos, é muito mais presente em meninos (1 em cada 42 casos) do que em meninas (1 em cada 189 casos) (KEIL; LEIN, 2016).

Segundo Molfetta e colaboradores (1997) alguns estudos indicam que algumas síndromes de etiologia cromossômica (Síndrome do duplo Y e Síndrome do triplo X), etiologia monogênica (Síndrome do X frágil, Síndrome de Rett), etiologia genética heterogênia (Síndrome de Angelman) ou de etiologia ambiental (efeitos da rubéola) podem ser um dos sintomas do autismo, conhecido como “traços do autismo”.

A Síndrome do X-Frágil, por exemplo, é uma das causas que levam ao desenvolvimento do retardo mental, por conta de trinucleotídeos CGG (mais de 200 repetições) presentes no éxon do gene *FMR-1* localizado no cromossomo X, mais presente em meninos, por terem apenas um X herdado da mãe, e como as meninas possuem XX um compensa o defeituoso por haver um inativado (BOY et al., 2001).

A Síndrome de Rett foi descrita por Andreas Rett depois de observar 22 meninas apresentando desordem neurológica, com atraso psicomotor, ataxia, estereotípias das mãos e convulsões. Ocorre em crianças normais, com perda rápida de capacidade cognitiva e motora, em seguida é observado o quadro clínico que se mantém normal por um tempo. A sobrevivência é longa, mas pode levar a morte rápida e, também, pode haver caso de demência, mas nesse caso principalmente em meninas (BRUCK et al., 2001).

Existem também fatores que influenciam a metilação do DNA como, por exemplo, a dieta (alimentos com corantes ou agrotóxicos), hormônios, estresse, drogas ou, até mesmo, a exposição a fatores químicos do ambiente, levando a fatores do desenvolvimento neurológico. A metilação do DNA, tem importante papel no desenvolvimento neurológico, levando a modificações epigenéticas, alterações nos padrões de acetilação das proteínas histonas, expressão de microRNAs para

funcionar na transcrição de uma célula, sem a alteração na seqüência de DNA (KEIL; LEIN 2016).

Uma triagem do genoma cromossômico que está envolvida no autismo se associa à aproximadamente 354 marcadores genéticos que se localizam em oito regiões cromossômicas (2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22, nas mais significativas 7q, 16p, 2q, 17q). Estudos também indicam que genes da família *SHANK* também estão envolvidos (COUTINHO; BOSSO 2015).

O objetivo deste trabalho é descrever as síndromes que podem levar ao desenvolvimento dos transtornos do espectro autista, sobretudo quanto aos aspectos genéticos e moleculares.

2. Metodologia

Este trabalho É uma revisão bibliográfica no formato narrativa. Uma revisão narrativa é o estudo de um determinado assunto, com o desenvolvimento sendo feito por meio da pesquisa de artigos e o ponto de vista de outros autores (ROTHER; 2007).

Para isso foram utilizados artigos científicos, acadêmicos e livros pesquisados nas bases de dados bibliográficas PubMed, Biblioteca digital do Uniceub e SCIELO entre os anos de 2000 a 2017, sendo eles em Inglês, Português e Espanhol. Os livros utilizados foram obtidos juntos à biblioteca do UniCEUB. Para a busca dos artigos foram utilizadas as palavras chave “Autismo”, “Metilação”, “TID”, “X-Frágil”, “Rett”, “Angelman”.

3. Desenvolvimento

3.1. Autismo

O autismo possui uma classificação conhecida como Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), a pessoa com este tipo de transtorno leva durante a vida uma dificuldade em se socializar e de comunicação, possuem comportamentos e interesses diferenciados e restritos (BOSA, 2006). Essas características começam a ser observadas, na maioria dos casos, a partir dos três anos de idade, e boa parte dessas crianças ou adultos autistas, apresenta relatos de retardo mental (KLIN 2006).

Esse transtorno não é único, e complexo vindo de um ponto de vista comportamental de múltiplas etiologias e uma grande variação do seu grau, sendo um dos transtornos com maior destaque em características genéticas (GADIA, 2004; TUCHMAN, 2004; ROTTA, 2004).

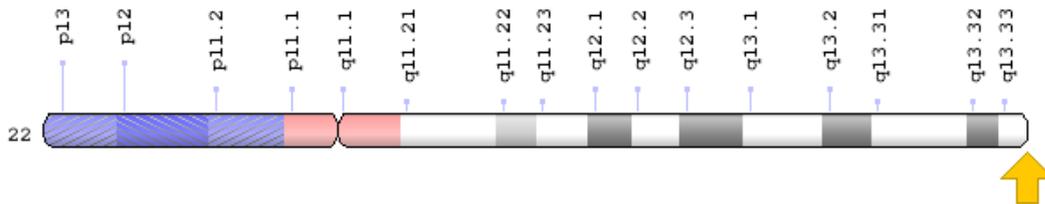
Segundo Klin (2006) existem quatro características criteriosas para o “prejuízo qualitativo na comunicação”, começando pelo atraso no desenvolvimento da fala, no qual não há gestos ou outros modos não verbais para tentar a compreensão da comunicação; dificuldade ao começar ou continuar uma conversa com pessoas não autistas, pessoas que conseguem se comunicar bem; repetição da linguagem, da fala; e não brincam de faz de conta, imitação ou brincadeiras do gênero.

No autismo, existem níveis a se relacionar, com relação às características mais brandas até os mais avançados, e elas vão mudando com o passar do desenvolvimento. Crianças com um nível mais branda são mudas, não falam muito, se isolam da sociedade e não tem interesse em se juntar a ela. No nível seguinte, essas crianças aceitam uma comunicação social, mas não correm atrás das pessoas, se comunicam com quem fala com elas, observando uma linguagem mais comunicativa do que o nível anterior. No nível mais alto e de crianças mais velhas, a socialização é diferente, elas tem um interesse na fala, na comunicação, mas nem sempre é iniciada ou contínua (KLIN, 2006).

Segundo Jiang e Ehlers (2013) o gene *SHANK 3* é um dos genes mais importantes relacionados o Transtorno do Espectro Autista (TEA). As proteínas da família SHANK são proteínas estruturais, que interagem e ajudam a organizar outras proteínas intermediárias. Estão localizadas nas sinapses excitatórias, que são muito importantes para um correto desenvolvimento e uma melhor função sináptica. A proteína é codificada pelos genes *SHANK 1*, *2* e *3*, e o gene *SHANK 3* é o mais importante deles (MONTEIRO; FENG; 2017).

O gene *SHANK 3* está localizado no cromossomo 22q13.3 (Figura1), codifica a proteína *SHANK 3*, funcionando como proteína da parte de densidade pós-sináptica e, também, interage com proteínas de receptores de canais iônicos, do citoesqueleto, enzimas e moléculas de sinalização (GARCÍA-PEÑAS et al., 2012). Defeitos moleculares no *SHANK 3* são o resultado de eventos genéticos, tais como, deleção do cromossomo 22q13.3, translocação, formação de cromossomo em anel e mutação pontual (COUTINHO; BOSSO, 2015).

Figura 1: Localização do gene *SHANK 3* no cromossomo 22q13.33. A seta indica a posição do gene no cromossomo.



Fonte: GENETCS (2017).

Alguns cromossomos também podem se associar a genética do autismo como, por exemplo, os cromossomos 7 e 15. O cromossomo 7 e seu braço longo (q), por exemplo, é o mais frequente quando se trata de TEA, pois no braço longo é encontrada uma região associada a um distúrbio brusco de linguagem, que está localizado no *locus* 7q31.7, que é expressa no cérebro fetal e adulto. Nesse *locus* foi descrito um gene, *RAY1* (Vincent et al., 2000). Outro gene, também localizado no braço longo desse mesmo cromossomo que pode estar associado ao autismo está no *locus* 7q22.7 que codifica a reelina, que é uma importante proteína que tem um importante papel no desenvolvimento cerebral, principalmente no córtex, cerebelo e tronco cerebral (COUTINHO; BOSSO, 2015).

Solís-añe, D., Hernández (2007), citam alterações no cromossomo 15, uma vez que, o autismo tem a ver com disfunção na via GABAérgica, presente no intervalo 15q11-q13 e, também, onde se encontram genes que codificam as regiões $\beta 3$, $\alpha 5$ e $\gamma 3$ do receptor GABA_A.

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório do cérebro (GUPTA, 2006; STATE, 2006). Assim que a vesícula de GABA é liberada na membrana pré-sináptica o GABA_A é ativado, liberando cloro para dentro da célula e hiperpolarizando a membrana, fazendo assim a diminuição da excitabilidade elétrica do neurônio pós-sináptico (SOLÍS-AÑES, 2007; DELGADO-LUENGO, 2007; HERNÁNDEZ, 2007).

3.1.1. Síndrome de Asperger

A síndrome de Asperger era conhecida como Transtorno de Asperger, ela foi descoberta por Hans Asperger em 1994. Foi, primeiramente, classificada como um

dos tipos de autismo, identificada inicialmente como “psicopatia autística”, suas manifestações clínicas eram, dificuldade na comunicação e interação social, atraso de linguagem, dificuldade de imaginação e comportamentos restritos. Crianças com esse tipo de transtorno são caracterizadas por não ter contato visual com os pais, não respondem ao próprio nome, sem interesse em outras pessoas, atraso no desenvolvimento da linguagem, não entendem os gestos e sinais que os pais fazem, não conseguem brincar de faz-de-conta e muitas outras características relacionadas ao desenvolvimento da criança (MARTINS et al., 2010).

Esse transtorno, assim como o autismo, não existe apenas uma causa, e está relacionada com muitas causas diferenciadas. Em muitos casos está relacionada a fatores genéticos interagindo com fatores ambientais. (BRENDEL et al., 2017).

Fatores ambientais são indicados para etiologia da TEA, principalmente relacionado com os cuidados da saúde da mãe no pré-natal, como por exemplo: certos tipos de infecções, alcoolismo, uso de drogas, intoxicação por metal, uso de misoprostol (remédio para aborto), tabaco, contaminação do meio ambiente (poluição), sangramento uterino, idade dos pais, dentre outros exemplos, que podem levar ao fator de deleção associado ao Asperger (PORTO e BRUNONI, 2015).

O diagnóstico nessa doença é muito difícil, pois, além de não ser muito conhecida, quando se identifica crianças com essas características já é dito que ela tenha uma hiperatividade, distúrbios de conduta, bloqueio emocional. Existem pesquisas genéticas em relação à Síndrome de Asperger (SA), em que normalmente um dos pais apresenta um quadro de SA ou algo relacionado à síndrome (FURTADO, 2009).

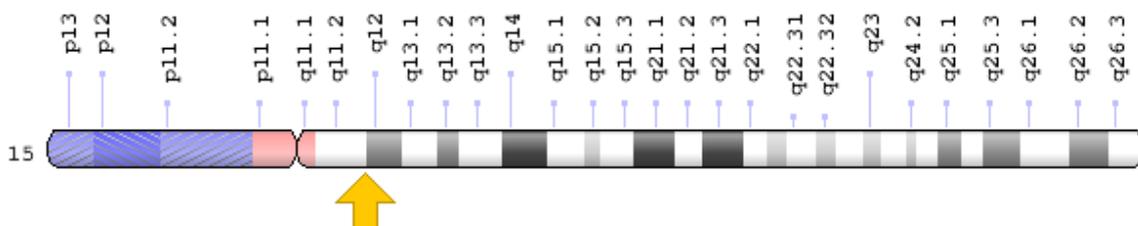
O autista e o portador de SA possuem aspectos diferenciados. O autista é identificado como anomalia, quando está relacionado com o aspecto interação social, linguagem e brincadeiras, possuem interesses restritos, são repetitivos e gestos e em muitas ações do cotidiano, tem problemas em modificações do ambiente onde ele vive. O portador de Asperger já não tem problemas iniciais com as habilidades cognitivas e de linguagem. Eles têm o interesse na comunicação entre pessoas, mesmo com toda sua dificuldade eles se motivam para se aproximar de pessoas, eles são insistentes no que fazem e dedicam tempo e momentos para pesquisar e se informar sobre o que é de interesse deles (FURTADO, 2009).

3.2. Síndrome de Angelman

Em 1965 Harry Angelman descreveu pela primeira vez um caso de Síndrome de Angelman e, em 1997, essa síndrome foi relacionada com a perda de funções do gene *UBE3A* (Figura 2). Nessa síndrome, há um problema relacionado há alterações genéticas onde o gene *UBE3A* não é produzido no alelo materno (MARIS; TROTT, 2011).

A síndrome de Angelman possui um exemplo acentuado que mostra um mecanismo chamado *imprinting* genômico, onde acontece uma deleção no braço longo do cromossomo 15 (15q11-q13). Quando essa deleção for uma herança paterna, o paciente tem a Síndrome de Prader-Willi, onde o genoma tem informações do material genético materno. Se o contrário acontecer, a deleção for uma herança materna, o paciente tem Síndrome de Angelman, onde o genoma tem informações do material genético paterno. Em uma investigação que relacionava Síndrome de Angelman com o autismo indicou que de 19 portadores da Síndrome, 42% deles mostraram a presença do gene *UBE3A* (Figura 2), que foi encontrado em uma zona de diagnóstico importante, que deve estar relacionada com o autismo. (SCHMIDT, 2013).

Figura 2: Localização do gene *UBE3A*. A seta indica a posição do gene no cromossomo 15q11 –q13.



Fonte: GENETCS (2017).

Segundo Maris e Trott (2011) o gene *UBE3A* codifica a enzima ubiquitina ligase, responsável pela degradação das proteínas celulares. O gene *UBE3A* codifica a proteína ligase E3A, essa proteína ligase da ubiquitina visa à degradação de outras proteínas se ligando a elas. Um complexo protéico conhecido como proteassoma reconhece e destrói a proteína marcada pela ubiquitina. Esse é um processo normal

que acontece na célula, que ajuda na remoção de proteínas danificadas e ajuda no controle normal da célula (GENETCS, 2017). Se o gene *UBE3A* não faz sua função corretamente nos neurônios, tem-se a Síndrome de Angelman e, se o contrário acontece, havendo uma expressão elevada desse gene, têm-se os sintomas do autismo.

Bebês recém-nascidos com a síndrome normalmente nascem com aparências normais e saudáveis, e a mãe tem uma gestação tranquila. Com mais ou menos 6 meses a um ano de idade começam a ser percebidos o início do retardo, a criança sorri ou ri mais do que o normal, apresenta dificuldade de sucção ou deglutição gerando uma desnutrição pela má alimentação, ausência de linguagem verbal (poucas palavras na hora de se comunicarem) e pode também ocorrer crises convulsivas antes dos quatro anos de idade. O diagnóstico preciso vem por volta dos seis anos de idade da criança (SMITH; LAAN, 2003).

Boa parte dos afetados pela Síndrome de Angelman tem autismo, contando esses dois transtornos (Angelman e Autismo) possuem a carência de linguagem e atraso de desenvolvimento social. Porém, há muita discórdia em relação a isso, pois, ao contrário do autismo, percebe-se uma interação social por parte dos portadores de Angelman, mesmo tendo pouca habilidade com isso (WALZ, 2007).

3.2.1. Síndrome de Prader-Willi

A síndrome de Prader-Willi (SPW), assim como, a Síndrome de Angelman (SA), é uma doença neurogenética causada pela falta da expressão da região 15q11-13 (Figura 2), em um evento de *imprinting* genético. Essa alteração cromossômica compromete o funcionamento do hipotálamo. Essa síndrome é associada a deficiências neurológicas que variam de níveis leve a moderado. É uma alteração cromossômica dominante, por conta da deleção de um ou vários genes do braço longo do cromossomo 15 paterno ou materno quando há dissomia uniparietal (MESQUITA, 2010).

A doença é caracterizada por hipotonia, retardo mental, características dismórficas, hiperfagia e compulsão alimentar, por conta da disfunção hipotalâmica. Criança com essa síndrome, na maioria dos casos, tem obesidade, que é a maior causa da morbidade e mortalidade desses pacientes (CARVALHO et al, 2007).

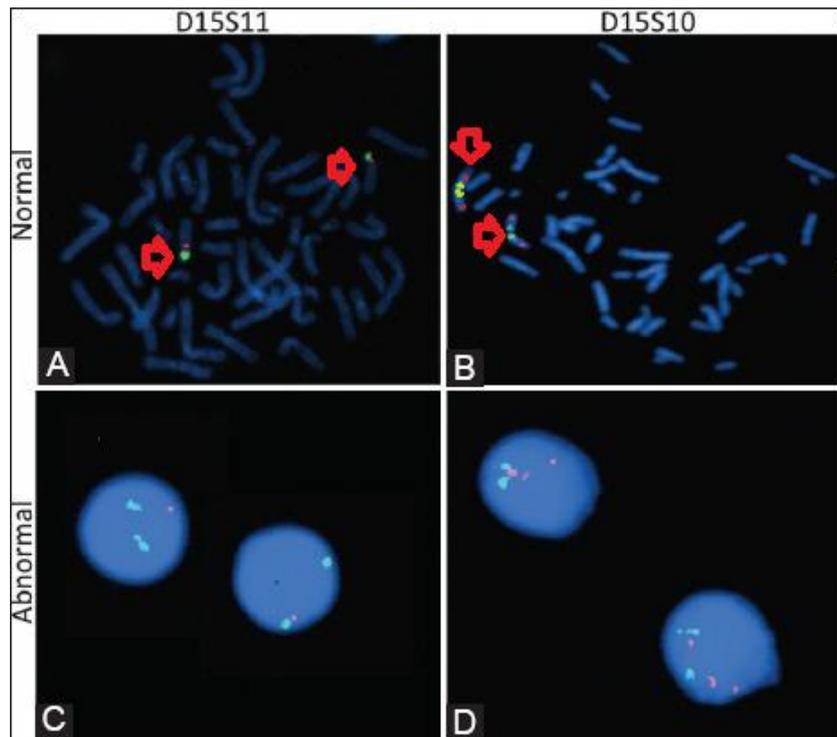
Os problemas de comportamento que vão aparecendo com o passar da idade seriam a de irritabilidade, violência, hiperatividade, sonolência e o hábito de mexer em feridas cutâneas. A irritabilidade aparece com mais frequência, quando as crianças tentam obter comida, caracterizando também o motivo da obesidade. Independente dessas características, no geral, os pacientes com Síndrome de Prader-Willi são muito amigáveis e sociáveis (HARTLEY et al., 2005).

Na Figura 3 observa-se um exame de hibridação fluorescente in situ (FISH) para diagnosticar Síndrome de Angelman e Prader-Willi com 2 tipos de Sondas (Figura 3A-D). Nas sondas foram reconhecidas as regiões D15S11 e D15S10. Onde está sinalizado em verde é sonda centromérica para o cromossomo 15. Para o padrão normal da região D15S11 foi identificado com dois sinais vermelhos e dois sinais verdes (Figura 3A), já o padrão anormal (microdeleção) foi identificado com um sinal vermelho e dois sinais verdes (Figura 3C). Já na segunda sonda, o padrão normal foi marcado com quatro sinais vermelhos e dois verdes (Figura 3B) porque a região D15S10 e região de controle PML (*promyelocytic leukemic*) foram rotuladas pela fluorescência vermelha e o seu padrão anormal (deleção) foi identificado por três sinais vermelho e dois sinais verdes (KURTOVIC-KOZARIC et al., 2016).

3.3. Síndrome do X Frágil

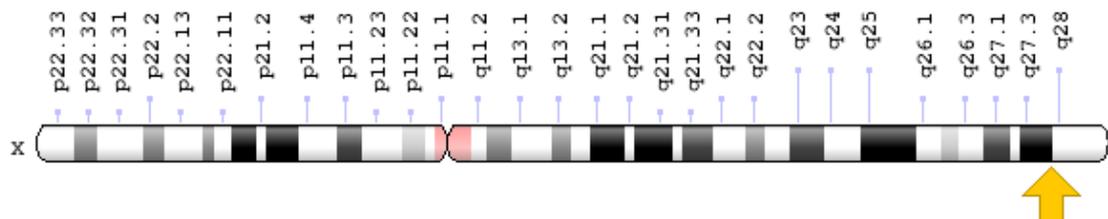
O autismo pode estar co-ligado a alguns tipos de doenças genéticas e aberrações cromossômicas, sendo elas autossômicas ou ligadas ao cromossomo sexual, e uma delas é a Síndrome do Cromossomo X-Frágil, que é resultante na repetição do trinucleotídeo CGG em Xq27.3 (Figura 4), fazendo com que haja uma diminuição da produção de uma proteína chamada *Fragile Mental Retardation Protein* (FMRP). Essa proteína é, principalmente, responsável pela função normal do cérebro, e por conta desta mutação é entendido o motivo do comportamento autista (OLIVEITA et al., 2004).

Figura 3: Técnica de FISH empregando dois tipos de sondas para o diagnóstico das síndromes de Angelman e Prader-Willi, mostrando os padrões normais e alterados (Figura 3A-D). A – Padrão normal de D15S11; B- Padrão normal para D15S10; C- Padrão anormal para D15S11; D- Padrão alterado para D15S10. D15S10 é uma sonda usada na detecção da deleção/duplicação na região da síndrome de Angelman no *locus* 15q11.2-q13. D15S11 é uma sonda para a detecção do *locus* 15q1.2-15q12, uma deleção no cromossomo 15 em pacientes com síndrome de Prader-Willi.



Fonte: Kurtovic-Kozaric et al (2016).

Figura 4: Localização da repetição do trinucleotídeo CGG em Xq27.3. A seta indica a localização do gene no cromossomo X.



Fonte: GENETCS (2017).

Este gene está mapeado na região distal do braço longo do cromossomo X (Xq27.3), no gene do comprometimento Intelectual do Sítio Frágil do Cromossomo X-1 (FMR1), mapeado ele possui 38 kb de comprimento, possui 17 éxons e codifica a proteína FMRP do RNA. A mutação existente nesse gene tem uma amplificação maior do que o normal da repetição do trinucleotídeo CGG na extremidade 5' não traduzida do éxon 1, que está associada a hipermetilação inibindo a expressão do mesmo (SANTOS; LINDSAY, 2000).

Indivíduos que são afetados por essa repetição dos nucleotídeos CGG possuem mais de 200 repetições dele, sendo designado de mutação completa, se o portador tiver entre 55-200 é chamado de portador da pré-mutação. Pessoas normais possuem apenas 6-54 repetições desta seqüência (BOY et al., 2001). Para fazer a identificação, e o tamanho dele no gene *FMR-1* é feito um estudo por PCR, e o diagnóstico está associado, na maioria das vezes, com alterações fenotípicas (OLIVEITA et al., 2004).

O diagnóstico da Síndrome do X Frágil (SXF) é dado pelas inúmeras repetições de CGG através do exame de PCR, que encaixa o afetado em uma das classificações da síndrome com relação ao número de pares de base: normal, zona gray, pré-mutado ou afetado (Tabela 1). É possível de que o diagnóstico seja inconclusivo, isso ocorre quando há apenas um fragmento ampliado da mulher ou não apresenta amplificação no fragmento do homem, e isso também pode dizer que o paciente possui a síndrome (AMANCIO, 2013).

Na pesquisa realizada por Amancio (2013) foram extraídos o DNA e realizado dois métodos de PCR, que foram denominados por ele de PCR de Triagem (PCR-T) e PCR para Pré-mutação (PCR-P). A nova metodologia, PCR-T, produziu 88% de resultados conclusivos contra 100% de especificidade pela técnica padrão (PCR-P) e obtendo um $p > 0,11$. Os alelos amplificados pela PCR-P possibilitaram o diagnóstico de pré-mutação em uma amostra. A partir destas observações propõe-se uma estratégia para o diagnóstico da síndrome utilizando o PCR-P na pesquisa de pré-mutação em pais de indivíduos com resultados inconclusivos. Considerando os resultados bem-sucedidos e aprimorados da técnica de PCR, incluindo o novo e fácil diagnóstico da pré-mutação de amostras não concluídas pela técnica de triagem, sugere-se a implementação de ambas as reações de PCR para o diagnóstico da SXF.

Tabela 1: Classificações da SXF e seus resultados no PCR-P (PCR para Pré-mutação) e PCR-T (PCR de Triagem). Nesses dois tipos de PCR foram feitas adaptações e a principal delas foi a substituição do iniciador 2, sugerido pelo autor que foi utilizado no trabalho, pelo iniciador F.

Classificação	Amplicons gerados pela PCR-P		Amplicons gerados pela PCR-T	
	♂	♀	♂	♀
Não-afetados	≈ 300pb*	300 e 325pb	≈ 200pb	200 e 225pb
Zona gray	400pb	300 e 400pb	300pb	200 e 300pb
Inconclusivos	_____	300pb	_____	200pb
Pré-mutação	600pb	300 e 600pb	_____	_____

*pb: pares de base.

Fonte: AMANCIO (2013)

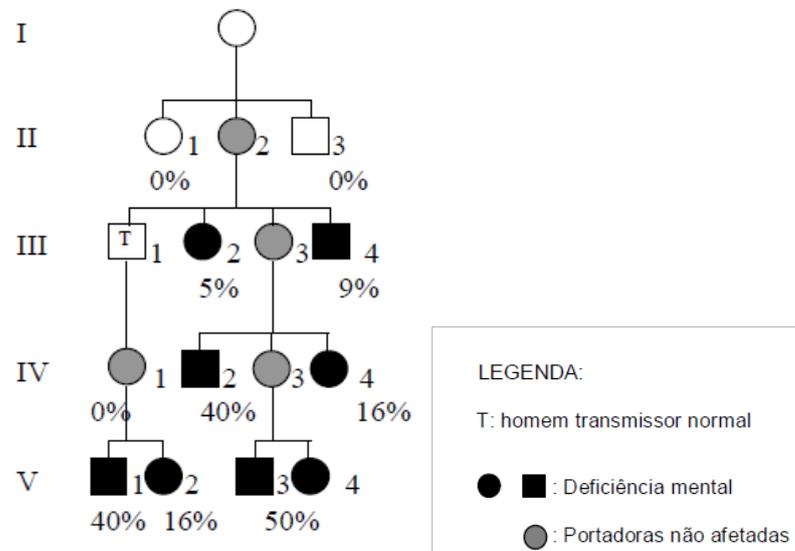
Segundo França (2011) esta síndrome é mais freqüente em meninos do que em meninas, pelo fato de que homens possuem apenas um cromossomo X e meninas possuem dois deles, portanto o X masculino estando com alteração não haverá outro para poder compensar a dose do gene.

Na SXF, existe um fenômeno chamado Paradoxo de Sherman, que mostra a ocorrência da deficiência mental com o passar das gerações. Assim que são encontrados indivíduos afetados aproximam-se da herança mendeliana, mas, nas primeiras gerações, a probabilidade de pessoas afetadas é menor, como se pode observar na figura 5 (RODRIGUEIRO, 2006).

3.4. Síndrome de Rett

A síndrome de Rett (SR) é uma das síndromes relacionadas ao espectro autista, depois de analisar sobre os complexos psiquiátricos da doença, devem-se observar os fatores que indicam que é uma doença autística, semelhante a outras síndromes, procurando vias moleculares comuns (MOUTRI, 2010).

Figura 5: O paradoxo de Sherman. Ilustração de riscos de deficiência mental baseado na posição do heredograma (de acordo com Sherman, 1984 e Nelson, 1995).



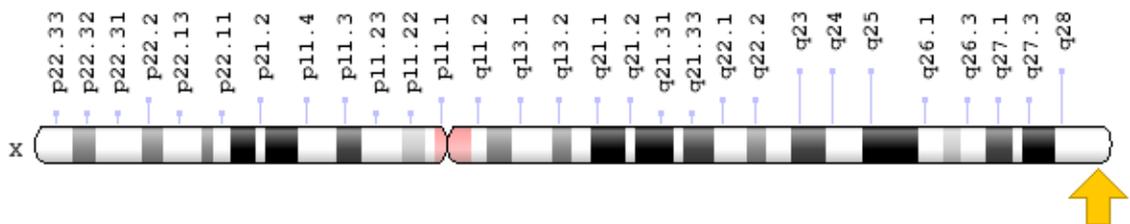
Fonte: RODRIGUEIRO (2006).

Existem quatro estágios para que se possa identificar a SR. O primeiro é identificado como **Estagnação precoce**, na qual começam a aparecer sintomas dos 6 aos 18 meses de nascimento, onde a principal característica é a parada no desenvolvimento, demora para o crescimento do crânio, diminuição da interação social, e esse estágio dura em média alguns meses. O segundo estágio já é identificado como **Rapidamente destrutivo**, no qual os sintomas aparecem de 1 a 3 anos de idade, e dura de semanas a meses, e a principal característica nesse estágio é a regressão psicomotora, na qual a criança tem um choro imotivado e se irrita muito facilmente, comportamento comparado com autistas, perda da fala e movimentos estereotipados nas mãos, disfunção respiratória e convulsões. O terceiro estágio é identificado como **Pseudo-estacionário**, no qual os sintomas aparecem entre 2 a 10 anos de idade, nesse estágio alguns sintomas melhoram, inclusive tem uma melhora no convívio social. Tem a presença de distúrbios motores como ataxia e apraxia, escoliose e bruxismo. O quarto e último estágio começa aos 10 anos e é identificado como **Deterioração motora tardia**, no qual ocorre uma progressão lenta dos déficits motores, e nesse estágio também tem a presença de escoliose e deficiência mental, podem acontecer problemas no crescimento levando ao uso de cadeira de rodas (SCHWARTZMAN, 2003).

O diagnóstico da SR era confirmado apenas em exames clínicos que são confirmados depois dos 10 anos de idade. Foi descoberta uma mutação genética que foi apresentada em 80% dos casos e, com isso, foi sugerido que se faça um exame para diagnóstico final de detecção do gene mutado (SCHWARTZMAN, 2003).

Segundo Muotri (2010), portadores da síndrome de Rett normalmente tem mutação no gene *MeCP2*, que fica localizado no cromossomo Xq28 (Figura 6). Esse gene tem uma grande relação com DNA metilado e está envolvido na epigenética dos genes-alvo do sistema nervoso.

Figura 6: Localização do Gene *MeCP2* no cromossomo X. A seta indica a localização do gene no cromossomo X.



Fonte: GENETCS (2017).

Segundo Schwartzman (2003), cerca de 75% a 80% de pessoas com a Síndrome de Rett tem a mutação do gene *MeCP2*. Avalia-se que essa proteína age como repressora da transcrição. Ela possui vários sítios de ação e, com isso, os diferentes tipos de mutações causadas levam aos diferentes fenótipos observados na SR. Meninas portadoras desta doença sobrevivem por ter um cromossomo X a mais que meninos, pode-se identificar meninos sobreviventes mas apresentam um quadro de encefalopatia, o que não existe em meninas portadoras.

Depois da realização desse estudo, podem ser observadas as diferenças cromossômicas que há entre elas, mas as manifestações clínicas continuam sendo bem semelhantes, na maioria dos casos indicando retardo mental. Para se melhor entendida a comparação de cada uma delas, observa-se o Quadro 1.

Quadro 1 - Comparação entre as principais Síndromes do Espectro Autista considerando-se a manifestação clínica e eventos genéticos associados.

SÍNDROME	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	GENÉTICA
Autismo	Interação social, alterações na comunicação e padrões limitados de comportamento e alguns interesses.	Defeitos moleculares no <i>Shank3</i> leva a deleção do cromossomo 22q13.3, translocação, cromossomo em anel e mutação pontual.
Asperger	Sem contato visual com os pais, não respondem ao próprio nome, sem interesse em outras pessoas, atraso no desenvolvimento da linguagem, não entendem os gestos e sinais que os pais fazem, não conseguem brincar de faz-de-conta.	Defeitos moleculares no <i>Shank3</i> leva a deleção do cromossomo 22q13.3, translocação, cromossomo em anel e mutação pontual.
Angelman	Criança sorri ou ri mais do que o normal; dificuldade de sucção ou deglutição; ausência de linguagem verbal; convulsão.	Perda de funções do gene <i>UBE3A</i> , <i>imprinting</i> genético na região 15q11-13.
Síndrome de Prader-Willi	Principal: Obesidade.	Perda de funções do gene <i>UBE3A</i> , <i>imprinting</i> genético na região 15q11-13.
X-Frágil	Problemas no desenvolvimento intelectual.	Repetição do trinucleotídeo CGG em Xq27.3.
Rett	Em quatro estágios: Estagnação precoce; Rapidamente destrutivo; Pseudo-estacionário; Deterioração motora tardia.	Mutação no gene <i>MeCP2</i> (cromossomo Xq28).

Fonte: Elaborado pela autora.

4. Considerações Finais

Depois de estudar todas as síndromes citadas à cima, os sintomas e características moleculares entre elas observam-se que as manifestações clínicas consistem nas mesmas características de problemas neurológicos, nos quais existe uma falta de comunicação em sociedade e muita dificuldade no desenvolvimento pessoal (como na fala e no aprendizado).

Consegue-se observar que, todas elas possuem uma alteração cromossômica, tanto em cromossomos sexuais, como a Síndrome do X-Frágil e a Síndrome de Rett, que possuem defeito no cromossomo X que levam a problemas neuronais, mas em partes diferentes do cromossomo, quanto em cromossomos autossômicos, como as Síndromes de Asperger, Angelman, Prader-willi.

O Autismo e a Síndrome de Asperger, por exemplo, são duas doenças muito parecidas e muito conhecidas, que até pouco tempo a Síndrome de Asperger era considerada um nível de autismo, e hoje em dia ela já tem suas próprias características clínicas que diferencia do Autista, mas continuam o mesmo defeito molecular.

Embora já tenham sido identificados vários genes ligados ao Espectro Autista em vários cromossomos, ainda não existe um estudo que indique um gene que esteja envolvido com a patogenia autística.

Conclui-se que, mesmo todas sendo Síndromes de Transtorno no Espectro Autista, elas possuem diferentes formas de expressão, em diferentes diagnósticos e diferentes defeitos moleculares que caracterizam cada uma delas.

5. Referências Bibliográficas

AMANCIO, A. P. **Análise Molecular de Pacientes com suspeita de Síndrome da X Frágil**, 2013. 44f. Tese de Mestrado apresentado em Goiânia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2013

BOSA, C. A. Autismo: intervenções psicoeducacionais, **Revista Brasileira de psiquiatria**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 47-53, Maio, 2006.

BOY, R. et al. Síndrome do X Frágil, Estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 83-88, Mar. 2001.

BRENDEL, A. Síndrome de Asperger e Autismo de Alta Funcionalidade Kit de ferramentas. 2013. Disponível em: http://autismo.institutopensi.org.br/wp-content/uploads/manuais/Manual_para_Sindrome_de_Aasperger.pdf. Acesso em: 22 nov. 2017.

BRUCK, I. et al. Síndrome de Rett, estudo retrospectivo e prospectivo de 28 pacientes. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 59, n. 2B, p.407-410, Jun. 2001

CARVALHO D. F., et al, Abordagem terapêutica da obesidade na Síndrome de Prader-Willi, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, vol. 51 n.6, p. 913-919, ago. 2007.

COUTINHO, J.V.; BOSSO, R.M., Autismo e Genética: Uma Revisão de Literatura, **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.8, n. 1, Pub. 4, Jan. 2015

FRANÇA, D. C. et al. Síndrome do X-Frágil: Relato de Caso, **Revista Faipe**, Cuiabá, v. 1, n. 1, p.1-5, jan./jul. 2011

FURTADO S. R. M. M. **Síndrome de Asperger**: Perspectivas no Desenvolvimento. 2009. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado a Unesc de Criciúma. Nov. 2009.

GARCÍA-PEÑAS, J. J.; DOMÍNGUEZCARRAL, J.; PEREIRA-BEZANILLA, E. Alteraciones de La sinaptogénesis en El autismo. Implicaciones etiopatogénicas y terapêuticas. **Revista Neurológica**, Barcelona, v.54, S. 01, p. S41-S50, Fev, 2012.

GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. Autismo e Doenças Invasivas do Desenvolvimento. **Jornal de Pediatria**, Rio De Janeiro, v.80, n.2, p. 83-94, mar./abr.2004.

GENETCS H.R., **UBE3A Gene**, Bethesda, MD, 2017. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/UBE3A>, acessado em 11 de Nov de 2017.

GENETCS H.R., **Shank3 Gene**, Bethesda, MD, 2017. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3>, acessado em 11 de Nov de 2017.

GENETCS H.R., **MECP2 gene**, Bethesda, MD, 2017.<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MECP2>, acessado em 11 de Nov de 2017.

GUPTA, A.C.; STATE, M. W. Autismo: Genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, supl. 1, p. 29-38, Maio 2006.

HARTLEY, S. L. et al. Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v. 136, n. 2, p. 140-145, jan. 2005.

JIANG, Y., EHLERS, M. D. Modeling Autism by SHANK Gene Mutations in Mice. **Neuronal Author manuscript**, Nova York, v. 78, p. 8-27, Abr. 2013.

KEIL, K; LEIN, P. DNA Methylation: a mechanism linking environmental Chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? **Environmental Epigenetics**, Oxford, v. 2, n.1, p. 1-28, mar. 2016.

KLIN, A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. **Revista Brasileira Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 3-11, Maio 2006.

KURTOVIC-KOZARIC, A. et al., Diagnostics of common microdeletion syndromes using fluorescence *in situ* hybridization: Single center experience in a developing country. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, Sarajevo, v. 16, n. 2, p.121–125, Maio 2016

MARIS, A. F.; TROTT, A. A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 4, p. 321-323, out./dez. 2011.

MARTINS, M.A.G. et al. **Uma visão sobre a Síndrome de Asperger**, 2010, 4f. V Mostra Interna de Trabalho de Iniciação Científica, São Paulo, Out. 2010.

MESQUITA, M. L. G. et al. Restrição alimentar e problemas de comportamento de crianças com Síndrome de Prader-Willi, **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, São Paulo, v.16, n.1, p. 30-40, abr. 2014.

MESQUITA, M. L. G. et al. Fenótipo comportamental de crianças e adolescentes com síndrome de Prader-Willi, **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 1, mar. 2010.

MOLFETTA, G.A., et al. Estudo Genético-Clinico e Citogenético de crianças autistas, **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 4, p. 514-521, out./dez. 1997.

MONTEIRO P, FENG G, SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, London, p.147-157, Mar 2017.

MUOTRI A.R. Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas. **Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v.24, n.70, p. 71-79, set. 2010.

OLIVEIRA, A. B. et al. Investigação molecular por PCR da Síndrome do Cromossomo X Frágil em homens com transtorno invasivo do desenvolvimento. **Arquivo Ciência Saúde**, Rio Preto, v.11, n.1, p. 25-28, Mar. 2004.

PORTO, R. F.; BRUNONI, D. Transtornos do Espectro do Autismo: intercorrências perinatais. In: FAMÁ, M. E.; DANTINO, D. B.; SCHWARTZMAN, S. (Orgs.). **Contribuições para a inclusão escolar de alunos com necessidades especiais: estudos interdisciplinares em educação e saúde em alunos com Transtornos do Espectro do Autismo no município de Barueri**. São Paulo: Memnon Edições Científicas, 2015, p. 32-41.

RODRIGUEIRO, D. A. **Síndrome do Cromossomo X Frágil: Análise intrafamiliar das características clínicas, psicológicas, fonoaudiológicas e moleculares**. 2006. 163f. Tese de Doutorado apresentada em Botucatu Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2006.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n.2, p. 5-6, Jun. 2007.

SANTOS, R.T.C.S.; LINDSEY C.J. Comportamento Intelectual de Herança Ligada ao Cromossomo X. In: MUSTACCHI, Z.; PERES, S. **Genética baseada em evidências - síndromes e heranças**. São Paulo: Cid, 2000.p. 479-497

SCHMIDT C. Genética do Autismo. In: GARCIAS, G.L. **Autismo, Educação e Transdisciplinaridade**, Campinas: Papirus, 2013, p. 61-80.

SCHWARTZMAN, J. S. Síndrome de Rett. **Revista Brasileira Psiquiatria**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 110-113, Jun. 2003.

SMITH, C. J., LAAN, L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects, **Journal of Medical Genetics**, Manchester, v. 40, n. 2, p. 87-95, fev. 2003.

SOLÍS-AÑEZ, E., DELGADO-LUENGO, W., HERNÁNDEZ, M.L. Autismo, cromossoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica. **Revisión Investigación Clínica**, Maracaibo, v.48, n.4, p. 529-541, dec. 2007.

WALZ NC. Parent report of stereotyped behaviors, social interaction, and developmental disturbances in individuals with Angelman syndrome. **Journal of Autism Developmental Disorders**, Nova York, v.37, n.5, p.940-947, Maio 2007.