



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

LARISSA ALVES PAULINO

ASPECTOS GENÉTICOS DA DISLEXIA:
UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador (a): Professora Doutora Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

BRASÍLIA

2015

Aspectos genéticos da Dislexia: uma revisão da literatura.

LARISSA ALVES PAULINO¹

FERNANDA COSTA VINHAES DE LIMA²

Resumo

A dislexia é um distúrbio neurológico que se manifesta pela dificuldade em aprender a ler e escrever, apesar de inteligência e instrução adequada. Esta revisão bibliográfica pretende descrever as características da patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento e os principais genes candidatos relacionados à dislexia: *DYX1C1*, *ROBO1*, *DCDC2* e *KIAA0319*, os quais participam do processo de migração dos neurônios durante o desenvolvimento inicial do cérebro. A revisão da literatura foi baseada em artigos científicos e estudos feitos no exterior, pois no Brasil existem poucos estudos que abordam a relação dos genes com a dislexia, no período de agosto de 2014 a maio 2015. Os artigos foram selecionados a partir da combinação das palavras chaves. Os estudos de identificação e dos mecanismos desses genes são importantes para o desenvolvimento de testes genéticos para identificação precoce de crianças com alto risco de dislexia. A detecção precoce poderia abrir a possibilidade de diminuir os problemas na idade escolar.

Palavras-chave: Dislexia. Gene. Neurologia.

Genetic aspects of Dyslexia: a literature review

Abstract

Dyslexia is a neurological disorder that is manifested by difficulty in learning to read and write, although intelligence and proper instruction. This literature review is intended to describe the disease characteristics, epidemiology, diagnosis, treatment and the main candidate genes related to dyslexia: *DYX1C1*, *ROBO1*, *DCDC2* and *KIAA0319*, which participate in the migration of neurons process during early brain development. The literature review was based on scientific articles and studies abroad, because in Brazil there are few studies that address the relationship of genes with dyslexia, from August 2014 to May 2015. The articles were selected from the combination of keywords. Studies of identification and mechanisms of these genes are important for the development of genetic tests for early identification of children at high risk for dyslexia. Early detection could open the possibility of supporting early and thus reduce the problems at school age.

Keywords: Dyslexia. Gen. Neurology.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. larissapaulino06@hotmail.com

²Doutora em Patologia Molecular. Professora do Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília – UniCEUB Brasília/DF. fernanda.lima@uniceub.br

1 Introdução

A dislexia é caracterizada pela dificuldade em aprender a ler, apesar de inteligência e instrução adequada. Recentemente, tem sido associada a genes que a favorecem. Até o momento há nove genes candidatos relacionados à dislexia, mas somente quatro deles têm o mecanismo conhecido, são eles: *DYX1C1*, *ROBO1*, *DCDC2* e *KIAA0319* (BUONINCONTRI et al., 2010).

Como em muitas doenças complexas, as primeiras tentativas para identificar os genes que favorecem a patologia foram baseadas em estudos de ligação e associação genética, em grandes famílias dominantes incomuns, bem como procura de translocações ou deleções cromossômicas associadas a indivíduos com dislexia. É interessante notar que, embora os estudos de ligação genética tenham sido realizados em famílias provenientes de diferentes países, os resultados do mapeamento genético têm sido satisfatórios (KERE, 2014).

A dislexia afeta 5 a 10% das crianças em idade escolar e os meninos são mais afetados que as meninas. O risco de dislexia em irmãos de crianças afetadas aumenta mais de 3,5 vezes. Em 1950, Hallgreen considerou que a dislexia era uma doença familiar e hereditária. Desde o primeiro estudo de ligação, amplo esforço tem sido investido na compreensão dos mecanismos da hereditariedade em dislexia. Assim, vários grupos têm investigado herdabilidade, modelos de transmissão e herança genética de dificuldades específicas na leitura (HUC-CHABROLLE et al., 2013).

Os primeiros genes de susceptibilidade para dislexia possuem diferentes propriedades estruturais e pertencem a diferentes *loci*. Os quatro principais genes estão envolvidos no desenvolvimento do córtex cerebral e desempenham papel importante no processo de migração dos neurônios para o córtex, sendo essa a função principal do gene *DYX1C1*. O gene *ROBO1* participa também do crescimento do axônio e o *DCDC2* pode participar do desenvolvimento do corpo caloso. Além disso, a proteína do gene *KIAA0319*, com outras proteínas extracelulares, está associada à aderência de neurônios durante a migração celular (GALABURDA et al., 2006).

A literatura sobre a genética molecular e neurobiologia da dislexia é bastante extensa, assim esta revisão não pode citar todos os estudos relevantes. O objetivo desta pesquisa, portanto, é descrever a identificação e implicações dos principais genes candidatos relacionado à dislexia.

2 Metodologia

Segundo Sampaio e Mancini (2007, p. 84), uma revisão sistemática é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema. Esse tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada.

A presente pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas, nacionais e internacionais, EBSCO, LILACS, ScienceDirect e SciELO, através da consulta pelas seguintes palavras-chave: “dislexia” (*dyslexia*), “gene” (*gen*) e “neurologia” (*neurology*), juntamente com suas combinações, entre os meses de agosto de 2014 a maio de 2015.

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados de forma independente, obedecendo aos critérios de inclusão: texto na íntegra, tempo de busca num período de 10 anos, abordagem das características da patologia e dos principais genes candidatos relacionados à dislexia, tipos de estudos genéticos (ligação, gêmeos e associação) e idioma (português, inglês e espanhol).

3 Resultados

Na combinação das palavras “*dyslexia*”, “*gen*” e “*neurology*” foram recuperadas 3 publicações científicas na base de dados EBSCO, 24 na base PubMed e nenhuma nas bases SciELO e LILACS. Foi selecionado apenas um artigo da base de dados EBSCO e nenhum da PubMed. Com a combinação das palavras “*dyslexia*” e “*gen*” foram recuperadas 38 publicações científicas na base de dados EBSCO, uma no SciELO, 16 na PubMed e nenhuma na base LILACS. Das selecionadas, na base Scielo apenas um artigo foi utilizado, já na base EBSCO foram utilizados sete e nenhum na PubMed.

Combinando ainda as palavras “*dyslexia*” e “*neurology*”, foram recuperadas 46 publicações científicas na base de dados EBSCO, 2 na SciELO, 462 na PubMed e 4 na LILACS. Das selecionadas, na base de dados EBSCO e PubMed foram utilizados 2 artigos e nenhum da LILACS e SciELO.

Considerando a pesquisa somente pela palavra “dislexia”, foram encontradas 1.269 publicações científicas na base de dados EBSCO e 96 na SciELO. Por meio de uma avaliação baseada nos critérios de inclusão da metodologia foram selecionados quatro artigos do SciELO e nenhum da EBSCO.

Os estudos selecionados foram realizados em diferentes países: Estados Unidos, Reino Unido, Holanda, Alemanha, Finlândia, Itália e Brasil. Com relação ao ano de publicação, esses se encontraram no período de 2004 a 2014. A maioria dos estudos foram realizados com famílias com pelo menos um parente com dislexia. Os artigos analisados descreveram a patologia e citaram os principais genes candidatos relacionados à dislexia, suas características e funções celulares e moleculares.

4 Características da Patologia

Em 1896, o médico inglês Pringle Morgan diagnosticou um menino de 14 anos de idade com dificuldades de aprender a ler e escrever, embora fosse inteligente, marcando o surgimento da categorização de um distúrbio de aprendizagem, a dislexia, como uma patologia resultante de lesão cortical. Há mais de um século a medicina tem investido em pesquisas que apontam aspectos neurobiológicos como causadores da dislexia, ou seja, a discussão que se iniciou com a lesão cerebral, passou hoje para questões relacionadas à disfunção ou às falhas no processamento, relacionando-as com genes candidatos à dislexia (MASSI; SANTANA, 2011).

A definição do conceito de dislexia talvez seja um dos aspectos mais controversos, pois são tantas as nomenclaturas propostas e descrições das características das crianças, que fica difícil saber quando nos referimos à mesma síndrome e quando tratamos de quadros diferentes. A patologia vem sendo descrita na literatura como uma dificuldade no processo de aprendizagem da leitura e da escrita, apesar da inteligência. É caracterizada por uma leitura e escrita marcadas por trocas, omissões, junções e aglutinações de grafemas; confusão entre letras de formas vizinhas, como em mato por nato; confusão entre letras relacionadas a produções fonéticas semelhantes, como em trode por trote, popre por pobre, galçada por calçada; omissão de letras e/ou sílabas, como em entrando por encontrando, gera por guerra; adição de letras e/ou sílabas como, por exemplo, em muimto por muito ou guato por gato; união de uma ou mais palavras e divisão inadequada de vocábulos, como é possível verificar em eraumaves (era uma vez) e a mi versario (aniversário) (SALLES; PARENTE; MACHADO, 2004; MASSI; SANTANA, 2011).

São descritos dois tipos de dislexia: a dislexia de desenvolvimento e a dislexia adquirida. A primeira refere-se a alterações no aprendizado da leitura e escrita com origem institucional, ou seja, ambiental, referente à forma de aprendizado escolar. Vários são os fatores ainda em estudo que descrevem as causas da dislexia de desenvolvimento, entre eles,

déficits cognitivos, fatores neurológicos (neuroanatômicos e neurofisiológicos), prematuridade e baixo peso ao nascimento e influências genéticas. Sabe-se, porém, que fatores externos não podem ser separados de problemas neurológicos, visto que aspectos tais como instrução inadequada, distúrbios emocionais e pobreza de estímulos na infância podem causar diferenças no desenvolvimento neurológico e cognitivo que precedem dificuldades severas de leitura. Já na dislexia adquirida, o aprendizado da leitura e da escrita, que foi adquirido normalmente, é perdido como resultado de uma lesão cerebral (SCHIRMER et al., 2004).

A estimativa das taxas de prevalência da dislexia torna-se um problema, já que depende da definição usada e dos instrumentos utilizados para o diagnóstico. Não foram encontrados dados nacionais a respeito da prevalência das dislexias. Considerando a população norte-americana, a prevalência é estimada em 20% e a incidência na população geral é estimada em cerca de 10 a 15% (SALLES; PARENTE; MACHADO, 2004).

A dislexia pode ser tanto familiar quanto hereditária. A história familiar é um dos mais importantes fatores de risco, sendo que 23 a 65% de crianças com dislexia apresentam pais também com a anormalidade. A taxa entre irmãos de pessoas afetadas é de aproximadamente 40% e entre pais é de 27 a 49%. Afeta 5 a 10% das crianças em idade escolar e os meninos são mais afetados que as meninas (razão sexual em torno de 1,6). A alta frequência no sexo masculino, filhos de mães com dislexia, sugere que a dislexia é uma desordem que pode ser relacionada ao cromossomo X. Estudos de segregação indicam que a dislexia é usualmente uma desordem de herança autossômica dominante. Recentemente, um estudo realizado na Inglaterra evidenciou que a dificuldade para leitura de palavras isoladas está relacionada ao cromossomo Xq26 e Xq27. O gene alelo recessivo do cromossomo X aumenta o risco para dislexia, o que poderia explicar o porquê do sexo masculino ser mais afetado que o sexo feminino (CAPELLINI et al., 2007; HUC-CHABROLLE et al., 2013).

De acordo com Salles, Parente e Machado (2004), o sexo masculino pode ser mais afetado devido uma teoria hormonal proposta por Galaburda (2002). Segundo essa teoria, a dislexia estaria ligada à produção excessiva de testosterona na fase da gestação. Também poderia ser devido às práticas de encaminhamentos feitas pelos professores, nas quais os meninos cujas dificuldades escolares que acompanham problemas de comportamento seriam indicados para avaliação, já as meninas com dificuldades de leitura similares, mas sem problemas de comportamento em sala de aula, não chamariam à atenção dos professores.

Em relação ao tipo de intervenção nos quadros dessa patologia, é necessária uma abordagem em equipe, que desenvolva um trabalho específico e adequado a cada

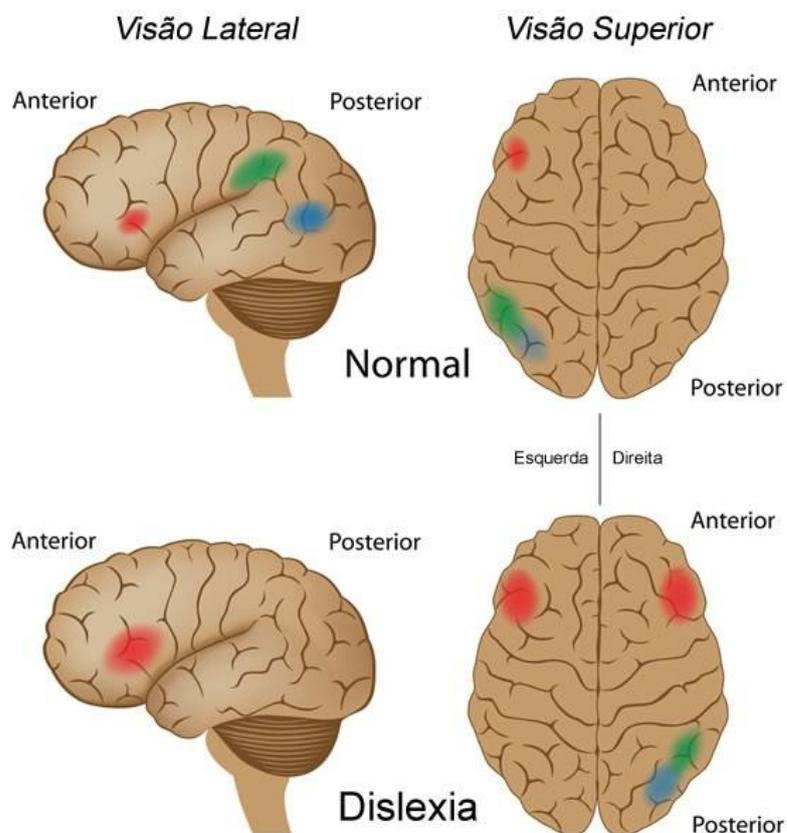
problemática, podendo incluir psicólogos, pedagogos, fonoaudiólogos e orientadores educacionais. Para cada caso é delineado um plano de reabilitação, delimitando metas a curto e longo prazos, bem como as especialidades que se façam mais necessárias em cada momento do processo. Dessa forma, cada tipo de dislexia do desenvolvimento exige práticas terapêuticas específicas (SALLES; PARENTE; MACHADO, 2004).

5 Aspectos Genéticos da Dislexia

Estudos de ligação e associação têm apontado várias regiões cromossômicas que podem conter genes candidatos à dislexia. O primeiro estudo é utilizado para localizar um gene de grande dimensão em uma doença, que se baseia no conceito de ligação genética, que se refere ao fato de que dois *loci*, situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, tendem a ser herdados juntos. Esse tipo de investigação, em geral, necessita de famílias grandes e com múltiplos afetados. Já no estudo de associação, o pesquisador levanta a hipótese de um determinado gene estar envolvido na doença, então verifica se a frequência de uma determinada variação ou alteração na estrutura desse gene é significativamente maior entre a população de afetados que na população de não-afetados, buscando determinar se há uma associação entre a condição de afetados e aquela variação no gene, sendo mais adequada nas enfermidades poligênicas e multifatoriais (TURNPENNY; ELLARD, 2009).

Os primeiros estudos sobre dislexia usando técnicas de imagem cerebral foram desenvolvidos utilizando ressonância magnética, onde foi possível encontrar diferenças entre disléxicos e não disléxicos, analisando a microestrutura da substância branca das regiões temporo-parietal esquerda. Estudos independentes usando a tomografia por emissão de pósitrons (PET) para medir os padrões de ativação cerebral detectaram áreas do cérebro ativadas comuns em todos os indivíduos e áreas particulares nos giros temporal e occipital esquerdos, as quais foram significativamente menos ativadas em pacientes com dislexia do que em leitores não disléxicos, ilustrada na figura 1. Combinando genotipagem e imaginologia cerebral de crianças não disléxicas em idade escolar, foram estudados os possíveis efeitos das variantes genéticas em três genes: *DYX1C1*, *DCDC2* e *KIAA0319*. Todos os três genes encontrados têm alelos associados com o volume de substância branca em regiões temporo-parietal. A tractografia revelou que traços da substância branca que passam pela região identificada ligou o giro temporal médio com o lobo parietal inferior. A projeção cortical dessa posição coincidiu com a região apontada como menos ativada em disléxicos (KERE, 2014).

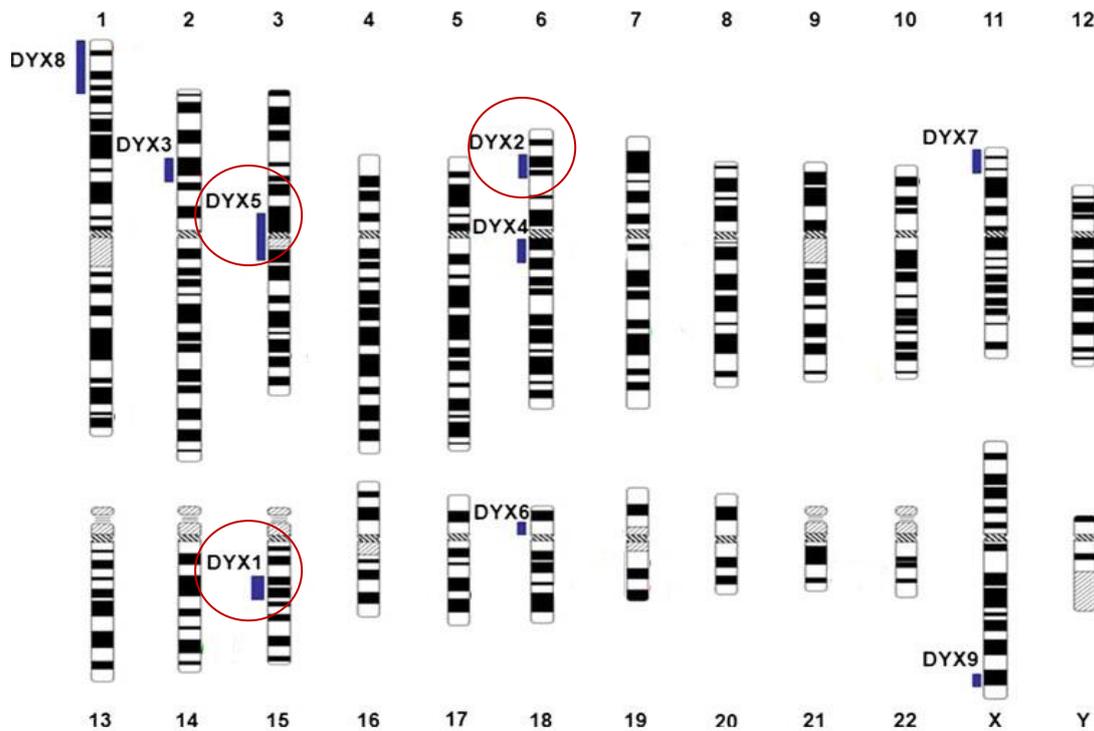
Figura 1. Áreas do cérebro ativadas no indivíduo disléxico e não disléxico.



Fonte: Adaptado de Alila Medical Imagens/Shutter/Stock (2008).

Apesar da complexidade genética, existem, pelo menos, nove regiões cromossômicas candidatas de interesse para a dislexia (DYX1-DYX9), como demonstrado na figura 2, e até 14 genes candidatos, entretanto, somente alguns genes têm sua função conhecida, sendo eles: *DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0319* e *ROBO1*, os quais participam do processo de migração dos neurônios durante o desenvolvimento inicial do cérebro (CARRION-CASTILLO et al., 2013).

Figura 2. Regiões cromossômicas relacionadas com a dislexia, em destaque os principais *locus*.



Fonte: Adaptado de Buonincontri et al. (2010).

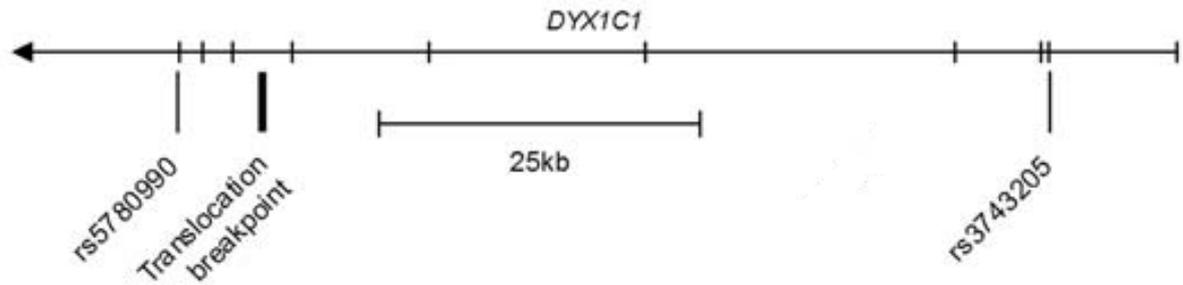
5.1 Gene *DYX1C1*

O primeiro gene candidato proposto foi o *DYX1C1*, localizado no *loci* DYX1 no cromossomo 15q21, ilustrado na figura 3. Descoberto a partir de um estudo de translocações cromossômicas em uma família finlandesa de duas gerações, identificou-se uma translocação $t(2,15)(q11;q21)$. O gene codifica uma proteína de 420 aminoácidos com três domínios de interação proteína-proteína (repetição tetratricopeptide-TPR). O gene é expresso em neurônios e células gliais corticais da substância branca (CARRION-CASTILLO et al., 2013).

Estudos relataram evidências da associação de dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na sequência *DYX1C1*, rs3743205 e rs5780990, sugerindo que pelo menos um dos dois SNPs pode afetar a função do gene. Recentemente, a associação foi encontrada para subfenótipos de dislexia com diferentes marcadores em *DYX1C1*. No nível funcional *DYX1C1* é um gene candidato atraente, com funções na migração neuronal, similar a outros dois genes

candidatos fortes *DCDC2* e *KIAA0319* (BUONINCONTRI et al., 2010; SCERRI; SCHULTE-KÖRNE, 2010).

Figura 3. Desenho esquemático do gene *DYX1C1*.



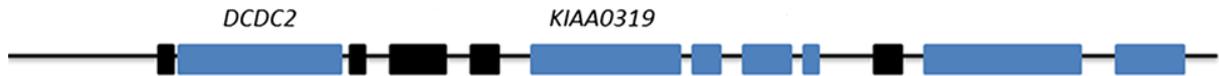
Fonte: Adaptado de Scerri e Schulte-Körne (2010).

O gene *DYX1C1* encontrado na família finlandesa não foi achado em estudos realizados com famílias inglesas e americanas. Uma possível explicação para essa contradição pode ser que o gene não esteja presente ou que uma mutação em *DYX1C1* possa constituir um risco para a dislexia em finlandeses, mas não em outros grupos étnicos. No entanto, a investigação deve continuar em mutações que podem aplicar-se a pequenos grupos de pessoas, bem como aquelas que são mais generalizadas em populações. Outra explicação seria à imprecisão multifatorial, para os quais a heterogeneidade genética pode limitar seriamente a potência de um estudo (GALABURDA, 2005; BATES, 2006).

5.2 Gene *KIAA0319* e *DCDC2*

O segundo *loci* a ser mapeado para dislexia - *DYX2* foi identificado no cromossomo 6p21-p22, onde há cinco genes dentro de menos de 600 kb. Quatro grupos de pesquisa que trabalham de forma independente descobriram dois genes diferentes, *DCDC2* e *KIAA0319*, dentro dessa região, ilustrados na figura 4. *DCDC2* foi identificado de forma independente por um grupo de americanos e um de alemães, já *KIAA0319* foi identificado por dois grupos no Reino Unido (KERE, 2014).

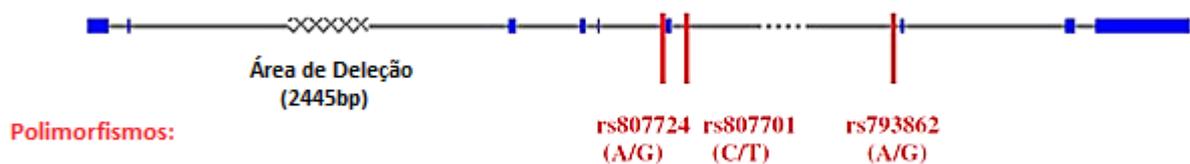
Figura 4. Localização dos genes *DCDC2* e *KIAA0319* no cromossomo 6p21-p22.



Fonte: Adaptado de Eicher et al. (2014).

O gene *DCDC2* está localizado no cromossomo 6p22 e existe associação com três SNPs (rs807724, rs793862, rs807701), previamente identificados em coortes alemãs e americanas, ilustrados na figura 5. Além disso, foi encontrado uma deleção de 2,445bp dentro de *DCDC2* em cerca de 17% dos disléxicos no estudo com coorte americana. Dois SNPs, rs793862 e rs807701, mostram associação com dislexia em um estudo alemão. Em um estudo com coorte britânica foram examinados todos os quatro marcadores, mas somente a deleção e uma tendência fraca para rs793862 foram encontrados (WILCKE et al., 2009; CARRION-CASTILLO et al., 2013).

Figura 5. Desenho esquemático do gene *DCDC2*.



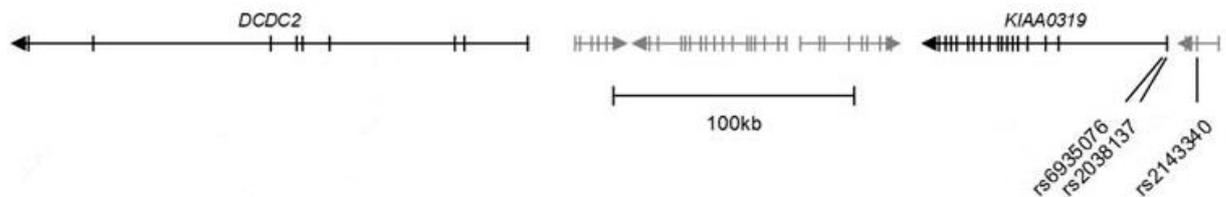
Fonte: Adaptado de Wilcke et al. (2009).

O *DCDC2* é expresso em células precursoras neuronais, mas não em neurônios adultos. Ele contém domínios duplacortina, cuja função é conhecida por ser semelhante ao gene duplacortina (*DCX*), que causa lissencefalia, uma malformação cerebral grave com a completa ausência de giros, devido a um defeito grave na migração neuronal. O *DCX* é expresso no desenvolvimento do córtex e na estabilização e migração dos neurônios, sendo

que o domínio de duplacortina tem a função de agregar e estabilizar os microtúbulos, que são essenciais na migração neuronal. A completa falta de duplacortina causa defeitos cerebrais graves. Estudos do gene *DCX* indicam que uma deleção semelhante ao observado em *DCDC2* está localizada numa região reguladora e pode influenciar o nível de expressão do gene. A evidência para o papel funcional de *DCDC2* na migração neuronal durante o desenvolvimento do cérebro pode sugerir que esta, quando prejudicada, poderia desempenhar um papel na etiologia da dislexia (WILCKE et al., 2009).

O gene *KIAA0319* está localizado no cromossomo 6p21. Estudos têm sugerido cinco SNPs nesse gene, que estão associados com a dislexia (rs4504469, rs2038137, rs2143340, rs4504469 e rs6935076), mas a localização de apenas três SNPs foi relatada, ilustrados na figura 6. Recentemente, o SNP rs6935076 em *KIAA0319* teve um efeito significativo sobre o volume de substância branca na região temporo-parietal esquerda. O padrão de expressão de *KIAA0319* no desenvolvimento do neocórtex é consistente com o seu papel na migração neuronal. O gene também é expresso no cérebro adulto, sendo relativamente abundante no cerebelo, córtex cerebral, putâmen, amígdala, hipocampo, córtex parietal superior, córtex visual primário e córtex occipital (CARRION-CASTILLO et al., 2013).

Figura 6. Desenho esquemático do gene *KIAA0319*.



Fonte: Adaptado de Scerri e Schulte-Körne (2010).

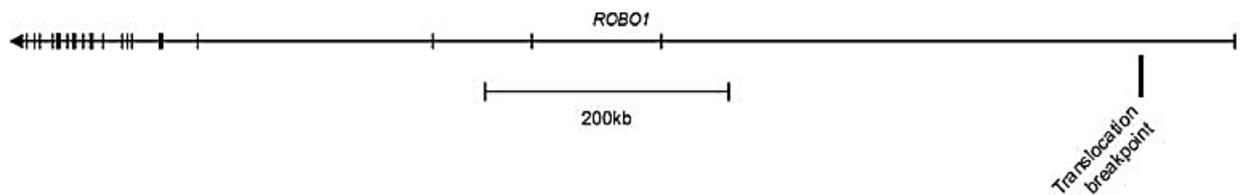
Pode-se concluir, a partir da maioria desses estudos, que provavelmente ambos os genes desempenham um papel na dislexia de desenvolvimento, mas o efeito genético não é mais forte do que o de *DYX1C1* (KERE, 2014).

5.3 Gene *ROBO1*

A função de *ROBO1* tem sido exaustivamente estudada e bem compreendida. Esse gene foi descoberto pela primeira vez em um rastreio genético em drosophilas, para identificar genes que modificam o padrão e regulação do crescimento dos axônios, através do corpo caloso e na medula espinhal (GALABURDA et al., 2006).

O gene *ROBO1*, assim como o *DYX1C1*, foi identificado a partir de um estudo de translocação cromossômica em uma família finlandesa, de quatro gerações, com dificuldades de leitura, que foram herdadas de uma maneira que era consistente com envolvimento de um único gene dominante, localizado no *loci* DYX5, próximo ao centrômero, no cromossomo 3p12-q13, ilustrado na figura 7. O *ROBO1* codifica uma proteína que atua como um receptor de direcionamento axonal. Estudos posteriores confirmaram a existência desse gene em famílias dos EUA e Reino Unido (CARRION-CASTILLO et al., 2013).

Figura 7. Esquema do Gene *ROBO1*.



Fonte: Adaptado de Scerri e Schulte-Körne (2010).

A principal evidência do gene veio de um indivíduo com dislexia que tinha uma translocação envolvendo DYX5, t(3;8)(p12;q11). O ponto de ruptura do cromossomo 3 foi identificado entre os éxons 1 e 2 do *ROBO1*. O gene *ROBO1* mede cerca de 1 Mb de comprimento e contém milhares de SNPs. Uma avaliação limitada de alguns desses SNPs em amostras independentes não poderia produzir evidência de uma associação com a dislexia, o que pode ser explicado devido aos diferentes diagnósticos nas amostras de replicação (SCERRI; SCHULTE-KÖRNE, 2010).

6 Considerações Finais

A dislexia é detectada na maioria das vezes em crianças em idade escolar, por ser o momento de ingresso da criança na escola, onde ela aprenderá a ler e escrever. Essa patologia vem sendo estudada com mais importância devido ao aparecimento de genes que a favorecem e por ter um difícil diagnóstico, sendo que muitas vezes é confundida com outras patologias, como déficit de atenção e hiperatividade.

Os estudos desses genes podem levar ao desenvolvimento de testes que façam a detecção para um diagnóstico mais preciso, visando uma intervenção mais rápida e eficaz do tratamento. Dessa forma, as atuais crianças disléxicas não passarão por problemas de socialização como as de antigamente, em que eram vistas como “menos inteligentes”, por não terem a mesma capacidade de aprendizagem das demais.

Os genes candidatos relacionados à dislexia tem em comum a função no desenvolvimento do cérebro e na migração neuronal, com isso é possível relacionar a genética com a neurologia para a descoberta desses genes, a partir de imagens do cérebro de pacientes disléxicos e não disléxicos, facilitando assim o diagnóstico e o tratamento.

Ao longo da pesquisa foram encontradas algumas dificuldades como, por exemplo, a literatura ser exclusivamente estrangeira, devido à falta de estudos no Brasil. Dessa forma, deveria haver uma dedicação maior a esse tema por se tratar de uma doença que afeta várias crianças e tem sido bastante relatada nos últimos anos. Todavia, mesmo com essa dificuldade, foi possível descrever as características e os principais genes relacionados com a dislexia.

Referências Bibliográficas

BATES, T. C. Genes for reading and spelling. **London Review of Education**, London, v. 4, n. 1, p. 31-47, mar. 2006.

BUONINCONTRI, R. et al. A cohort of balanced reciprocal translocations associated with dyslexia: identification of two putative candidate genes at DYX1. **Behavior Genetics**, New York, v. 41, p. 125–133, ago. 2010.

CAPELLINI, S. A. et al. Desempenho em consciência fonológica, memória operacional, leitura e escrita na dislexia familiar. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 374-380, out./dez. 2007.

CARRION-CASTILLO, A. et al. Molecular genetics of dyslexia: an overview. **Dyslexia**, Chichester, v. 19, p. 214–240, nov. 2013.

EICHER, J. D. et al. Characterization of the DYX2 locus on chromosome 6p22 with reading disability, language impairment, and IQ. **Human Genetics**, Berlin, v. 133, p. 869–881, feb. 2014.

GALABURDA, A. M. et al. Developmental dyslexia: gen, brain, and cognition. **Psyche**, Cambridge, v.15, n. 2, p. 3-11, ago. 2006.

GALABURDA, A. M. Dyslexia - a molecular disorder of neuronal migration: the 2004 Norman Geschwind Memorial Lecture. **Annals of Dyslexia**, Baltimore, v. 55, n. 2, p. 151-165, dec. 2005.

HUC-CHABROLLE, M. et al. Xq27 FRAXA locus is a strong candidate for dyslexia: evidence from a genome-wide scan in french families. **Behavior Genetics**, New York, v. 43, p. 132–140, jan. 2013.

KERE, J. The molecular genetics and neurobiology of developmental dyslexia as model of a complex phenotype. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 452, n 2, p. 236-243, jul./sep. 2014.

MASSI, G.; SANTANA, A. P. O. A desconstrução do conceito de dislexia: conflito entre verdades. **Paidéia**, Ribeirão Preto, v. 21, n 50, p. 403-411, set./dez. 2011.

SALLES, J. F.; PARENTE, M. A. M. P.; MACHADO, S. S. As dislexias de desenvolvimento: aspectos neuropsicológicos e cognitivos. **Interações**, Porto Alegre, v. 9, n. 17, p. 109-132, jan./jun. 2004.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntesecriteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n 1, p. 83-89, jan./fev. 2007.

SCERRI, T. S, SCHULTE-KÖRNE, G. Genetics of developmental dyslexia. **European Society of Child and Adolescent Psychiatry**, Toronto, v.19, n. 3, p. 179-197, mar. 2010.

SCHIRMER, C. R.; FONTOURA, D. R.; NUNES, M. L. Distúrbios da aquisição da linguagem e da aprendizagem. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, p. 95-103, 2004.

SHUTTERSTOCK PORTIFÓLIO DE ALILA MEDICAL MEDIA. **Dyslexia brain activity**. Estados Unidos, 2008. Disponível em: <<http://www.shutterstock.com>>. Acesso em: 29 julho 2015.

TURNPENNY, P.; ELLARD, S. **Emery Genética Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

WILCKE, A. et al. The role of gene DCDC2 in German dyslexics. **Annals of Dyslexia**, Baltimore, v. 59, p. 1-11, feb. 2009.