

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

MARINA DA COSTA RIBEIRO

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS AO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no formato de artigo ao
UniCEUB como requisito parcial para
conclusão do Curso de Bacharelado em
Biomedicina sob orientação da Prof^a.
Dr^a. Fernanda Vinhaes de Lima.

BRASÍLIA
2018

POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUSTISTA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Marina da Costa Ribeiro¹

Fernanda Costa Vinhaes de Lima²

Resumo

O autismo é um transtorno global de desenvolvimento de maior relevância devido a sua alta prevalência na população mundial, pois 1 a cada 88 nascidos vivos apresentam o transtorno, sendo a maioria dos afetados do sexo masculino. O diagnóstico do transtorno do espectro autista (TEA) é realizado a partir de avaliações comportamentais, sendo sua etiologia apenas parcialmente elucidada. A partir de estudos de gêmeos, e da análise da concordância da incidência do TEA em gêmeos monozigóticos e dizigóticos, pôde-se comprovar que o TEA é um distúrbio altamente genético. O presente trabalho é uma revisão bibliográfica no formato narrativo, onde foram levantados artigos que discutissem aspectos importantes do TEA. Os estudos genéticos, epigenéticos e farmacogenéticos são de suma importância para o melhor entendimento do desenvolvimento do transtorno. Além disso, estudos com terapias celulares e de novas formas diagnósticas são bastante promissores. Apesar de muitas evoluções já terem sido alcançadas, ainda há muito que pode ser explorado a respeito do TEA.

Palavras-Chave: TEA. Polimorfismo. CHD8. SHANK3. ADNP.

Abstract

Autism is a developmental disorder of greater relevance due to its high prevalence in the world population, since 1 in every 88 live births present the disorder, being the majority affected male. The diagnosis of autism spectrum disorder (ASD) is based on behavioral assessments, and its etiology is only partially elucidated. From twin studies, and the concordance analysis of the incidence of ASD in monozygotic and dizygotic twins, it has been shown that ASD is a highly genetic disorder. The present work is a bibliographical review in the narrative format, where articles were collected that discussed important aspects of ASD. Genetic, epigenetic and pharmacogenetic studies are of paramount importance for a better understanding of the development of the disorder. In addition, studies with cellular therapies and new diagnostic forms are quite promising. Although many developments have already been achieved, there is still much that can be explored about ASD.

Key-words: ASD. Polymorphism. CHD8. SHANK3. ADNP.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) – marina.ribeiro@sempreceub.com

² Professora do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) - fernanda.lima@ceub.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O termo “autismo” foi utilizado pela primeira vez em 1911, por Bleuler, para indicar a perda de contato com a realidade, o que tinha como consequência uma grande dificuldade de comunicação. Em 1943, o psiquiatra americano Leo Kanner utilizou a mesma expressão para descrever crianças que tinham uma inaptidão inata para manter contato afetivo (GADIA; TUCHMAN; ROTA, 2004).

No ano seguinte (1944), Hans Asperger, sem saber do trabalho de Kanner, usou o termo autismo para descrever crianças de inteligência verbal normal, mas que tinham problemas de interação social e coordenação motora. Esses indivíduos possuíam interesses específicos muito bem desenvolvidos que interferiam na obtenção de novas habilidades (MCPARTLAND; VOLKMAR, 2012).

No início, o autismo era visto como um distúrbio resultante da maneira como as crianças eram criadas. Nas décadas de 60 e 70, ele era considerado uma forma de psicose ou esquizofrenia infantil. Depois de ter sido desassociado à esquizofrenia, na década de 80, o autismo foi visto como um transtorno de desenvolvimento e sua natureza biológica foi finalmente aceita (IVANOV et al., 2015).

Hoje em dia, o autismo é o transtorno global de desenvolvimento de maior relevância devido a sua alta prevalência na população mundial. Segundo a epidemiologia mundial do transtorno do espectro autista (TEA), um a cada 88 nascidos vivos apresentam o transtorno, sendo a maioria dos afetados do sexo masculino. No ano de 2010, no Brasil, estimava-se aproximadamente 500 mil indivíduos com o TEA (GOMES et al., 2015). Segundo Torre-Ubieta e colaboradores (2016) a prevalência é de 1 em 42 para homens e 1 em 189 para mulheres.

O TEA é a união de três, previamente separados, diagnósticos: autismo, Asperger e transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação ou autismo atípico. Ele é definido por déficits de dois principais domínios: interação e comunicação social, e comportamentos restritos e repetitivos, perceptíveis desde o início do desenvolvimento de um indivíduo (TORRE-UBIETA et al., 2016).

O diagnóstico do TEA é fundamentalmente clínico, realizado a partir das observações da criança, entrevistas com os pais, e aplicação de instrumentos e guias de diagnóstico. Os parâmetros diagnósticos utilizados para o TEA são descritos no Manual Estatístico e Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria, o DSM, sendo o mais atual a sua quinta versão. Além do DSM-V, existem outras ferramentas de rastreamento do TEA como a Escala de Classificação de Autismo na Infância, Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil e Lista de Verificação Modificada para Autismo em Crianças (Modified Checklist for Autism in Toddlers), que

é um questionário que identifica marcadores precoces a partir da observação de comportamentos característicos (GOMES et al., 2014).

Para Miles (2011), a deficiência na comunicação e interação social isola os indivíduos autistas das pessoas ao seu redor. Crianças autistas não sabem interpretar as pessoas, muitas vezes as ignorando e evitando contato visual. Eles costumam usar os seus familiares como objetos e ferramentas para conseguirem seus interesses. Além disso, na escola eles costumam assistir outras crianças de longe, sem saber como buscar amizades. Quanto aos comportamentos repetitivos, estes podem ser notados desde os primeiros meses de vida do afetado. Dentre esses comportamentos estão: rodopiar e movimentos com os dedos. A repetição também reflete na necessidade de uma rotina diária bem estruturada.

Além disso, o TEA, frequentemente, se manifesta com comorbidades como déficits motores (hipotonia), epilepsia, distúrbios gastrointestinais e do sono, e desabilidades intelectuais. A hipo ou hipersensibilidade, antes considerada como uma comorbidade (~90%), é atualmente integrada aos parâmetros diagnósticos, junto ao aspecto comportamental repetitivo e restrito. Estas comorbidades dificultam a compreensão da doença, pois complicam o estabelecimento de seus principais sintomas devido ao fato de que fenótipos do TEA coincidem com fenótipos de outros distúrbios neuropsiquiátricos como a esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (TORRE-UBIETA et al., 2016).

Na década de 1980, estudos com gêmeos que comparavam a concordância da incidência do autismo entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos comprovaram que o TEA é um distúrbio altamente genético. O entendimento do aspecto genético do transtorno vem se mostrando bastante complexo. Acreditava-se que, estudos do genoma inteiro seriam mais eficazes para encontrar genes relacionados ao distúrbio, porém, a maioria das descobertas vêm dos estudos de genes conhecidos de outros distúrbios genéticos relacionados ao fenótipo de comportamento do TEA (MILES, 2011).

O progresso destes estudos genéticos proporciona um melhor entendimento a respeito dos mecanismos neurobiológicos do TEA, porém também ressalta a grande diversidade e complexidade da etiologia do transtorno (TORRE-UBIETA et al., 2016).

Com o avanço dos cuidados clínicos, pôde-se perceber que crianças, adolescentes e adultos que são autistas, costumam apresentar outros distúrbios que podem ser relevantes e impactam, de forma negativa, seu desenvolvimento e comportamento. Estas condições, que passam muitas vezes despercebidas, são tratáveis, e seus tratamentos, costumam resultar em melhoras de desenvolvimento e qualidade de vida para o paciente e sua família. Além disso, o conhecimento destas comorbidades pode

auxiliar na identificação de marcadores genéticos e biológicos comuns em pacientes de diferentes subtipos do TEA (BAUMAN, 2010).

Quanto ao tratamento, ele está usualmente restrito às intervenções comportamentais, o que é bastante eficaz em grupos específicos de pacientes. Existem duas drogas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration - o órgão governamental dos EUA que faz o controle dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano), sendo elas: risperidona, que tem como foco o tratamento de comportamentos agressivos e repetitivos e aripiprazol, que reduz a irritabilidade. Ainda são poucas as maneiras de fornecer prognóstico e estratificar pacientes para o tratamento do TEA. O rastreamento de movimentos oculares e os parâmetros do eletroencefalograma são biomarcadores promissores. Espera-se que o entendimento dos riscos genéticos e mecanismos neurobiológicos forneçam embasamento para o desenvolvimento de novas terapias (TORRE-UBIETA et al., 2016).

Nesse contexto, o presente trabalho objetiva apresentar os principais genes candidatos relacionados ao transtorno do espectro autista, além de abordar os sinais e sintomas, epidemiologia, diagnóstico, e perspectivas de tratamento da doença.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica no formato narrativo, que de acordo com Botelho e colaboradores (2011), é um estudo utilizado para adquirir e atualizar os conhecimentos sobre um assunto específico em um curto período de tempo. Esse tipo de revisão não possui metodologia para o levantamento de referências, sendo a avaliação e seleção de trabalhos aleatória.

A busca de artigos para a fundamentação do estudo teve como base de dados: SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, EBSCOhost e em livros disponibilizados pela biblioteca do UniCEUB. As palavras-chave utilizadas foram: autismo; transtorno do espectro autista; TEA; genética; genes candidatos; CHD8; SHANK3; ADNP, todas em inglês e português. Foram incluídos 42 trabalhos publicados entre 2007 e 2017, porém, para melhor compreensão do tema, foram utilizados artigos mais antigos, importantes para a fundamentação básica da revisão. As palavras-chave foram utilizadas separadamente e aos pares com o auxílio do conector "AND/E". Os artigos, teses e livros utilizados estavam escritos nos idiomas: português, inglês e espanhol; na íntegra.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Principais aspectos clínicos e epidemiológicos do transtorno do espectro autista (TEA)

O transtorno do espectro autista engloba um grupo variado de distúrbios de desenvolvimento neurológico que são, normalmente, diagnosticados apenas com parâmetros clínicos, onde observa-se alterações de padrões comportamentais (FERNANDEZ; SCHERER, 2017). Ele é caracterizado pela presença de déficits de comunicação e interação social em diversos contextos, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades (KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA; ŻURAWICZ; JÓŻWIK-PRUSKA, 2017).

Os comportamentos repetitivos abrangem ações simples como a repetição de palavras ou ruídos (ecolalia), balanços e palmas. Indivíduos afetados também costumam focar em ou expressar repetidamente uma ideia, sendo esse comportamento conhecido como perseveração. Além disso, os afetados são rígidos quanto a suas rotinas e costumam resistir a qualquer mudança das mesmas (GHR, 2018a).

O último Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição (DSM-V) classifica o autismo, síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtornos invasivos do desenvolvimento sem outras especificações como transtorno do espectro autista (TEA). O termo espectro evidencia a variedade de sintomas e níveis de acometimento, variando de pouco afetados com alta funcionalidade até aqueles que são bastante afetados, necessitando de cuidados especiais até o fim da vida (FORSBERG; ILIEVA; MICHEL, 2018).

Desde 1 a 2 anos de idade, indivíduos com TEA têm a habilidade de interação social afetada e na maioria dos casos se sentem mais confortáveis lidando com objetos. Os indivíduos afetados têm dificuldade para ler e utilizar sinais sociais como contato visual, expressões faciais, gestos e linguagem corporal. Com isso, eles possuem dificuldade de empatia e até mesmo para expressar seus próprios sentimentos. Apesar de os sinais se manifestarem cedo, antes dos 2 anos de idade, o diagnóstico costuma acontecer entre 2 a 4 anos de idade, quando habilidades como brincar com outras crianças, já deveriam estar mais desenvolvidas (GHR, 2018a).

A heterogeneidade clínica do TEA inclui não apenas a severidade dos principais sinais do autismo, mas também a presença de comorbidades neurológicas e médicas. Dentre as comorbidades neurocomportamentais estão: incapacidade intelectual, déficit de atenção/hiperatividade e transtornos de ansiedade. Já as médicas incluem

anomalias congênitas, epilepsia ou alguma outra síndrome genética mais abrangente que inclua o TEA (FERNANDEZ; SCHERER, 2017).

Os sintomas se apresentam de diversas formas, algumas pessoas com TEA não falam, enquanto outros falam fluentemente. Porém, os que falam têm, na maioria das vezes, problemas de comunicação, falando com voz monótona, diferentes maneirismos ou escolhem temas incomuns para conversas (GHR, 2018a).

O diagnóstico do TEA é realizado a partir de avaliações comportamentais, pois apesar de anos de pesquisa, sua etiologia ainda é desconhecida. Para um melhor entendimento do transtorno, diversos fatores e suas interações são continuamente examinados, incluindo inúmeros distúrbios genéticos, anormalidades anatômicas do cérebro, além das comorbidades psiquiátricas, neurológicas, metabólicas e gastrointestinais (KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA; ŻURAWICZ; JÓŻWIK-PRUSKA, 2017).

Crianças com TEA podem apresentar sinais específicos que podem auxiliar em seu diagnóstico, dentre eles estão: objeção à contato visual, dificuldade em compreender e expressar sentimentos, desenvolvimento tardio de habilidades de fala e linguagem, repetição de frases e comportamentos, necessidade de rotina, interesses obsessivos, além de reações incomuns à cheiros, sons e gostos (CDC, 2016).

Ainda que dificuldades de comunicação e sociais, e comportamentos incomuns definam o TEA, indivíduos afetados podem possuir uma grande variedade de habilidades intelectuais e de linguagem. A maioria dos indivíduos com TEA têm um distúrbio de leve a moderado, enquanto outros têm inteligência mediana a acima da média. Alguns portadores do distúrbio têm habilidades cognitivas muito acima de seus níveis de funcionalidade, que costumam estar relacionadas à música, matemática e memória (GHR, 2018a).

O TEA é diagnosticado em todos os grupos raciais, étnicos e socioeconômicos, sendo 5 vezes mais comuns em indivíduos do sexo masculino do que em indivíduos do sexo feminino. Antes dos anos 1990, a estimativa de prevalência do TEA na população geral era de 4 a 5 por 10.000 (1/2000-1/2500). De acordo com o Center for Disease Control (CDC), 1 em 88 crianças são diagnosticadas com TEA, podendo esse aumento ser devido, também a melhorias nos critérios de diagnóstico (IVANOV, 2015). Os critérios diagnósticos vêm mudando com a evolução da definição do TEA. As incompatibilidades encontradas nos diferentes critérios dificultam estudos epidemiológicos. A aplicação dos diferentes critérios varia de acordo com a região geográfica, sendo assim, a comparação da prevalência do TEA na Europa e nos Estados Unidos, por exemplo, se torna comprometida (KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA; ŻURAWICZ; JÓŻWIK-PRUSKA, 2017).

Apesar de todos os esforços, ainda não existem estudos populacionais de prevalência confiáveis no Brasil ou em outro país da América Latina. Nas últimas duas décadas, estudos epidemiológicos estimam que a prevalência do TEA varia de 4/10.000 a 6/1.000. As estimativas mais recentes indicam que quase 1% da população de crianças é afetada nos Estados Unidos e em outras nações ocidentais. Com base nessas estimativas internacionais, no Brasil, pode ser que até 1,5 milhões de brasileiros apresentem o TEA (PAULA et al., 2011).

Mesmo com muitas evoluções, a patogênese e a etiologia do TEA permanecem elusivas. Até que a causa seja determinada, prevenção e tratamentos efetivos serão difíceis de serem alcançados. Atualmente, acredita-se que o distúrbio deriva de uma interação complexa entre genética, epigenética e fatores ambientais (IVANOV, 2015).

3.2 Principais genes candidatos ao desenvolvimento do TEA e suas relações com o diagnóstico, sinais clínicos e prognóstico do transtorno

Ainda não são elucidadas as interações necessárias para a manifestação do TEA, apesar de estudos sugerirem que genes múltiplos, em concordância com fatores não-genéticos resultam no fenótipo. Vale ressaltar que fatores ambientais estão provavelmente conectados com a composição genética e mecanismos epigenéticos, sendo os RNAs não codificantes a conexão entre eles (IVANOV, 2015).

Evidências epidemiológicas de estudos de família e de gêmeos apoiam um papel forte da genética na etiologia do TEA. Aproximadamente 20% das crianças que possuem um irmão com TEA, também desenvolvem o transtorno, e essa chance de recorrência é ainda maior para indivíduos do sexo masculino. Estudos de gêmeos também apoiam a etiologia genética, sendo a concordância em gêmeos monozigóticos de 30% a 90%, e em gêmeos dizigóticos, de 0% a 30%. A herdabilidade de 0,7 a 0,8 deixa espaço para fatores ambientais, mas permite afirmar a predominância da causa genética. Além disso, a concordância entre gêmeos dizigóticos é semelhante ou pouco maior que o risco de recorrência entre irmãos, sugerindo uma pequena contribuição do ambiente (materno) compartilhado (CHEN et al., 2015).

A arquitetura genética do TEA consiste de uma variedade de alterações genéticas como anormalidades cromossômicas, variações de número de cópias (copy number variants - CNVs), variantes de um único nucleotídeo raras (single-nucleotide variants - SNVs), variações polimórficas comuns e modificações epigenéticas, porém, apenas 6-15% das crianças com TEA têm síndromes genéticas bem definidas (VARGA et al., 2018).

Como muitos distúrbios neuropsiquiátricos infantis, o TEA tem um grande viés para o sexo masculino, podendo a proporção de sexo masculino:feminino variar de 1,33:1 a 15,7:1. Apesar de a severidade geral do TEA não estar relacionada ao gênero, há evidências de que existem diferenças nas manifestações comportamentais quando se diz respeito ao gênero. Os indivíduos do sexo masculino apresentam sintomas externos mais prevalentes como: agressividade e hiperatividade, quando as meninas apresentam sintomas mais relacionados à distúrbios de humor como ansiedade e depressão. Além disso, as meninas que apresentam algum dos transtornos do espectro apresentam com maior frequência problemas intelectuais, sendo a relação homem:mulher 1 para 1 em populações com distúrbios intelectuais severos (JESTE; GESCHWIND, 2014).

Estes achados fazem questionar se as diferenças de gênero no fenótipo do TEA são mediadas por mecanismos biológicos ou por viés de diagnóstico que resultam das diferenças do perfil de manifestação do TEA (CONSTANTINO; CHARMAN, 2012). O diagnóstico do TEA é baseado em categorias de sintomas e não tem base quantitativa, com isso, pode haver interação direta entre o viés de gênero e o diagnóstico. Por exemplo, dado que o comportamento de meninas com TEA é menos disruptivo e evidente, pode-se especular que apenas as meninas com maior grau de severidade se enquadrariam como portadoras do distúrbio (WERLING; GESCHWIND, 2012).

Houve um grande progresso no que se diz respeito a identificação de variantes genéticas relacionadas ao desenvolvimento do TEA. Foram encontradas mutações em centenas de genes distintos, que se encaixam em todos os tipos de mutações, incluindo alterações de um único nucleotídeo (SNVs) e a perda ou ganho de milhões de pares de bases (CNVs). Diversos estudos também mostram que a presença de mutações *de novo*, que são aquelas que não são herdadas e se manifestam pela primeira vez no probando, vem aumentando (VORSTMAN et al, 2017).

A partir de uma análise “TRIO” (sequenciamento de genoma inteiro, capaz de identificar heranças recessivas, dominantes e *de novo*) em pacientes com TEA, mutações *de novo* causais podem ser identificadas em 16-50% dos casos. Curiosamente, 40% dos casos de pacientes com deficiências intelectuais, são diagnosticados com TEA. Esta observação incentivou o sequenciamento exômico total (Whole Exome Sequencing – WES). Apesar de mutações serem identificadas em uma parcela significativa da população com TEA, a maioria delas parece ser única e genes com mutações recorrentes são escassos (HELSMOORTEL et al., 2014).

Existem mais de 800 genes cadastrados no banco de dados do Autismo (AutDB), banco este que inclui os genes relacionados à manifestação do TEA. A relevância destes genes na etiologia do transtorno varia muito. Um dos desafios é resultante do fato de a presença de uma CNV ou SNV alterando a função de um gene, não significa

que ela está relacionada à causa. Estudos com o uso do sequenciamento da região exônica em famílias com alta probabilidade para o desenvolvimento do TEA, devido à consanguinidade, vêm sendo utilizado para a identificação de mutações específicas. Com o aumento da facilidade de acesso às tecnologias de microarranjo de cromossomos e sequenciamento da região exônica, a descoberta de mutações raras e privadas (aquelas encontradas apenas no probando) em coortes maiores foi favorecida (VORSTMAN et al, 2017).

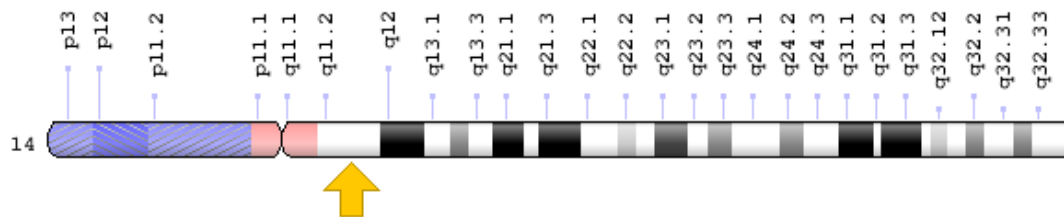
Segundo Yoo (2015), o TEA é um dos distúrbios de desenvolvimento mais heterogêneos quando se trata de manifestações comportamentais e perfis cognitivos, o que acaba tornando impossível a determinação de um único gene como fator de risco para o desencadeamento do TEA. Com isso, ainda não há consenso na literatura, sendo os genes de risco para o TEA diversos. Em um estudo de Bernier e colaboradores (2014), mutações no gene CHD8 foram observadas em menos de 0,5% dos casos, tornando-o um gene que possui proporções de prevalência maiores do que outros genes previamente associados. Já no que se diz respeito à penetrância, 80% dos indivíduos que apresentam mutação no gene SHANK3, demonstram sua manifestação fenotípica (associado à síndrome de Phelan-McDermid - PMS) (UBIETA et al., 2016). Mutações raras e deleções genômicas em diferentes *loci* de SHANK3 são encontradas em 0,2-0,8% dos probandos com TEA (YOO, 2015). Ainda segundo Ubieta e colaboradores (2016), entre as mutações raras de único nucleotídeo (SNVs), existem os genes mais associados ao TEA, dentre eles está o ADNP, que possui variações conhecidas em pelo menos 0,10% da população afetada.

Os genes que serão apresentados a seguir, foram escolhidos devido à sua alta prevalência na população de probandos com TEA. Além disso, o gene SHANK3 possui alta penetrância, tornando-o assim, altamente relevante para o estudo genético do TEA.

3.2.1 Gene CHD8

O gene CHD8 (chromodomain helicase DNA-binding protein 8) tem o maior número de mutações de em indivíduos com TEA, e conseqüentemente é o gene com associação mais forte com o risco de desenvolvimento do TEA. Seu *locus* gênico se encontra em 14q11.2 (figura 1). O CHD8 codifica uma proteína remodeladora de cromatina que se liga a uma histona. Outros estudos sugerem que o CHD8 reprime genes alvos de Wnt/ β -catenina e a apoptose dependente de p53 (COTNEY et al., 2015).

Figura 1. Localização cromossômica do gene CHD8 indicada pela seta amarela.



Fonte: GHR, 2018b.

Ou seja, o CHD8, codifica uma proteína que regula a atividade dos genes por meio da remodelação de cromatina, alterando assim o grau de compactação e com isso a expressão dos genes. Quando o DNA (cromatina) estiver mais compacto, a expressão gênica é mais baixa do que quando ele está menos compactado. Esta é uma maneira de regulação gênica durante o desenvolvimento. Com isso, alterações deste gene influenciam na expressão de outros genes, controlando o número de neurônios no cérebro e prevenindo que eles cresçam demais (GHR, 2018b).

Segundo Bernier e colaboradores (2014), onze mutações *de novo* de perda de função independentes já foram identificadas em indivíduos distintos com TEA. Já segundo Freitas e colaboradores (2015), já foram descritas 59 mutações do gene CHD8, sendo 29 destas mutações de perda de função.

Estudo realizado por Cotney e colaboradores (2015) afirma que o gene CHD8 possui grande relevância para a etiologia do TEA. Por meio deste estudo percebeu-se que o CHD8 regula diretamente um grupo de alvos no neurodesenvolvimento de humanos. A perda do efeito regulatório mediado por CHD8 implica na alteração da proliferação e diferenciação normal de progenitores neuronais, devido às funções dos genes afetados pela ausência do CHD8 nas células-tronco neurais humanas. Há grande conversão também entre seus sítios de ligação e o desenvolvimento do autismo, tendo em vista que estudos recentes demonstraram 19 novas mutações *de novo*, sendo 15 destas em alvos conhecidos do CHD8. A Genetics Home Reference (2018b) afirma que o excesso de neurônios e do crescimento de partes do cérebro estão associados ao TEA mas, a relação entre essas anormalidades e as características comportamentais do distúrbio permanece desconhecida.

3.2.2 Gene SHANK3

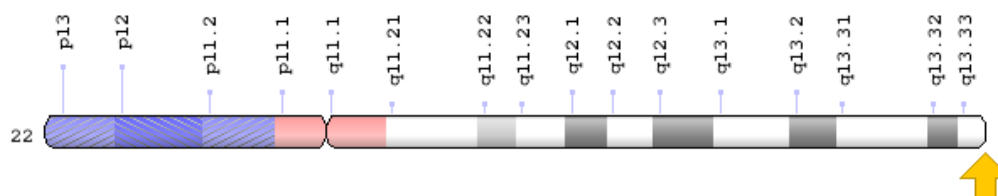
O gene SHANK3 também é comumente associado ao risco de desenvolvimento do TEA. As proteínas da família Shank (1, 2 e 3), são moléculas proteicas que compõem

um complexo de sinalização associado ao citoesqueleto da densidade pós-sináptica da maioria das sinapses glutamatérgicas excitatórias nos encéfalos de mamíferos (COUTINHO; BOSSO, 2015).

As mutações em SHANK 3 foram as primeiras identificadas e seguem sendo as mutações que melhor estabelecem a relação da família Shank com o TEA. O SHANK3 localiza-se no cromossomo 22q13.3 (figura 2) que codifica a proteína Shank3. Sua deleção implica no desenvolvimento da síndrome de Phelan-McDermid (PMS). Os principais aspectos clínicos da PMS que são relacionados também ao TEA são: atraso no desenvolvimento global, hipotonia, ausência ou atraso severo na comunicação/linguagem, comportamentos autistas e distúrbios intelectuais. Além disso, estudos mais recentes associam a deleção da região 22q13.3 ao transtorno bipolar. O tamanho da deleção varia (0,1-10Mb), porém parece não interferir na severidade das manifestações clínicas das síndromes, pois indivíduos com deleções parciais ou até mesmo translocações dentro do gene SHANK3 demonstraram quadros indistinguíveis daqueles que apresentaram deleções maiores (JIANG; EHLERS, 2013).

Ainda, segundo Coutinho e Bosso (2015), existem diversos tipos de mutações que podem ocorrer com o gene SHANK3, sendo elas; deleção da região 22q13.3 e cromossomo em anel, microdeleção, detectada pelo método array, microduplicação, translocações, pequenas deleções intragênicas e mutações pontuais.

Figura 2. Localização cromossômica do gene SHANK 3 indicada pela seta amarela.



Fonte: GHR, 2018c.

As proteínas da família Shank (SHANK1-3), ligam-se diretamente à SAPAP formando o complexo PSD-95—SAPAP—SHANK. Segundo Chen e colaboradores (2011), a PSD-95, uma guanilato quinase associada à membrana, é bastante relevante na densidade pós-sináptica e uma reguladora potente da resistência sináptica. Acredita-se que essas proteínas funcionam como andaimes, orquestrando a montagem do complexo de sinalização macromolecular pós-sináptico nas sinapses glutaminérgicas. Porém, pouco se sabe sobre a função *in vivo* da SHANK3 nas sinapses e como um distúrbio na função desse gene pode influenciar nas manifestações do TEA. Em estudos

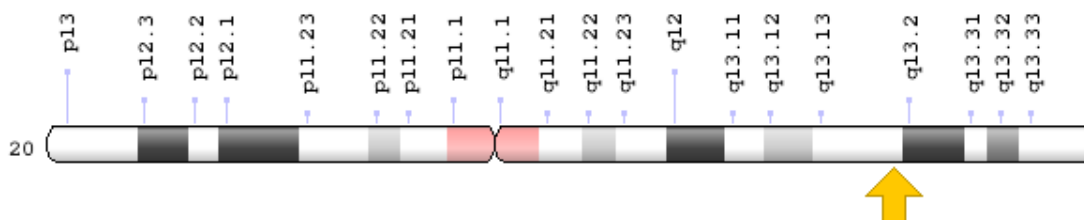
realizados, alterações na Shank3 em ratos, levam a comportamentos compulsivos e repetitivo, além de dificuldades na interação social, assim como são os principais sintomas em pacientes com autismo. Estudos bioquímicos, morfológicos e eletrofisiológicos revelaram disfunção sináptica em sinapses corticoespinhais, que fazem parte do circuito neural afetados no TEA (PEÇA et al., 2011).

3.2.3 Gene ADNP

A proteína de neuroproteção dependente de atividade (activity-dependent neuroprotective protein – ADNP) é codificada pelo gene ADNP humano, com *locus* gênico apresentado na figura 3. A ADNP é indispensável para o desenvolvimento cerebral e função mental de humanos (KLEINMAN; BARNEA; GOZES, 2015). Segundo Malishkevich e colaboradores (2015), mutações *de novo* no gene ADNP são encontradas em pelo menos 0,17% dos casos de TEA.

O gene ADNP tem como função, instruir a produção da proteína que controla a expressão de outros genes por meio de remodelação de cromatina. A estrutura da cromatina, rede de DNA e proteína que empacota o DNA em cromossomos, pode ser modificada (remodelada) para alterar a condensação do DNA. A remodelação de cromatina é uma das maneiras das quais a expressão gênica é regulada durante o desenvolvimento, quanto mais condensado, menor é a expressão. Como parte do processo de remodelação, a proteína ADNP se liga ao DNA e interage com os complexos proteicos SWI/SNF (complexos proteicos que também possuem função de remodelação), direcionando as mudanças estruturais da cromatina. A proteína ADNP está especialmente relacionada à regulação de genes envolvidos no desenvolvimento normal do cérebro (GHR, 2018d).

Figura 3. Localização cromossômica do gene ADNP, indicada pela seta amarela.



Fonte: GHR, 2018d.

Em indivíduos com TEA que apresentam mutações no gene ADNP, a comorbidade de deficiências intelectuais brandas a severas é prevalente em todos os pacientes. Outros sinais frequentes são: hipotonia, problemas com alimentação durante a infância

e defeitos cardíacos congênitos. Sinais neuropsiquiátricos como distúrbios de déficit de atenção/hiperatividade, ansiedade e comportamentos obsessivos compulsivos são relativamente comuns. Além disso, mutações no ADNP resultam em dismorfias que incluem testa proeminente, linha capilar alta, eversão da pálpebra, ponte nasal larga, lábio superior fino e fenda medial lisa (HELSMOORTEL et al., 2014).

3.3 A Epigenética no Transtorno do Espectro Autista

O termo “epigenética” está relacionado aos processos de regulação da expressão gênica, que não são reguladas por alterações na sequência de DNA. Apesar de todas as células possuírem o mesmo DNA, são os mecanismos epigenéticos que determinam o destino da célula, se ela se diferencia em hepatócito ou neurônio, por exemplo. Além disso, a epigenética interage com o ambiente e estilos distintos de vida, sendo fenótipos alterados, ao longo do processo de envelhecimento (BARTER; FOSTER, 2018).

Segundo Loke, Hannah e Craig (2015) diversos genes candidatos ao TEA possuem papel importante em vias epigenéticas. O foco principal dos estudos está relacionado aos papéis da metilação do DNA e do ambiente, em útero e logo após o nascimento, no desenvolvimento do TEA e outros distúrbios do desenvolvimento.

Apesar de os estudos de genoma inteiro serem o principal foco na maioria das pesquisas, genes candidatos (tabela 1) e seus estados de metilação podem ser relevantes para novos *insights* no que diz respeito à neurobiologia do TEA. Ainda que muitos genes já sejam candidatos, a investigação de alterações epigenéticas contribuirão para melhor entendimento dos mecanismos fisiológicos do distúrbio. Diferenças de metilação foram observadas em diferentes regiões cerebrais, e em regiões CpG (regiões genômicas de mais de 200 pares de base de comprimento com alta taxa de nucleotídeos de citosina seguidos de guaninas na sequência linear) conhecidas por regular o receptor de ocitocina (OXTR). Estes têm apresentado aumento da metilação de DNA no córtex temporal e no sangue (plasma). Os estudos epigenéticos dos *status* de metilação no sangue e outros tecidos periféricos podem servir de auxílio para encontrar biomarcadores do distúrbio. Biomarcadores estes que podem vir a melhorar o diagnóstico e prognóstico, além de identificar indivíduos que estão em risco para o TEA e futuramente levar a medidas preventivas. Outros mecanismos epigenéticos que não sejam a metilação do DNA, ainda não são bem elucidados, mas podem estar intimamente envolvidos na patogênese do TEA (FORSBERG; ILIEVA; MICHEL, 2018).

Tabela 1. Genes candidatos para o desenvolvimento do TEA e suas respectivas funções e mecanismos epigenéticos.

Gene candidato	Função do Gene	Possível mecanismo epigenético	Consequência
OXTR	Receptor de proteína G conjugado a receptor de ocitocina. Modula estresse, ansiedade, memória social e a relação entre mãe e filho.	Hipermetilação e silenciamento.	Expressão diminuída.
GABRB3	Regula o neurotransmissor Ácido Gama-aminobutírico (GABA), além de ter papel na função sináptica.	Alteação da regulação do <i>imprinting</i> ou dificuldades no pareamento de alelos homólogos por meio da interrupção de interações cromossomais de longa distância.	Expressão diminuída.
UBE3A	Conhecido pelo seu papel na síndrome de Angelman. Manutenção da plasticidade sináptica e a central de modificações cerebrais dependentes de experiências.	Perda de <i>imprinting</i> de uma das cópias e produção de um RNA anti-senso que se liga ao gene UBE3A e mRNA.	Impossibilita tradução.
GAD1	Codifica uma enzima que cataliza a descarboxilação do glutamate para o GABA, o principal neurotransmissor inibidor.	Aumento da hidroximetilação e ligação do MeCP2 (silenciamento) nos promotores de GAD1.	Expressão diminuída.
EN2	Codifica uma proteína que contém um gene homeótico que acredita-se que tem papel importante no controle do padrão de formação do Sistema nervosa central.	Hipermetilação e hidroximetilação.	Aumento da expressão e tradução do gene EN2.
RELN	Regula a migração neuronal e posicionamento no desenvolvimento cerebral por meio das interações célula a célula. Regula a plasticidade sináptica.	Redução da expressão gênica e tradução.	

MECP2	Codifica a proteína que ligante de metila que se liga a áreas metiladas do DNA para silenciar os genes. Tem papel de sinaptogênese e plasticidade sináptica a longo prazo. Associada a síndrome de Rett.	Maioria: diminuição da expressão do MECP2. Diminuição das células proteicas associadas à metilação do MEPCP2. Outros: Regulação do MECP2 de outros genes por epigenética.	Inabilidade de definição dos limites entre metilação e inativação do X. Papel de inativação do X pouco esclarecido.
--------------	---	--	---

Fonte: Adaptado de Forsberg, Ilieva e Michel (2018).

3.4 Relevância da genética no tratamento do TEA

Atualmente, as opções terapêuticas estão predominantemente restritas às intervenções comportamentais, que podem apresentar altas chances de sucesso, porém, uma intervenção precoce é necessária. Devido à sua heterogeneidade clínica e genética, nenhuma neuropatologia comum, microscópica ou macroscópica, foi identificada, e nenhuma região neural específica foi relacionada à etiologia da doença. Mesmo assim, a identificação de fatores de risco proporciona uma base para o desenvolvimento de possíveis terapias (UBIETA et al., 2016).

O TEA é o transtorno psiquiátrico que possui maior herdabilidade, e diversos genes, ao longo da última década, já foram associados ao aumento de susceptibilidade ao desenvolvimento do distúrbio. Há também evidência de que fatores ambientais são associados ao desenvolvimento como hipóxia durante o nascimento. Há também alta prevalência de sintomas autistas em outras síndromes cromossômicas como a do X-Frágil e Esclerose Tuberosa. Porém, nestes casos, a penetrância evidenciada é geralmente menor que 50%, o que indica que fatores epigenéticos exercem função crítica na explicação da neurobiologia do autismo (FORSBERG; ILIEVA; MICHEL, 2018).

A farmacogenética é o estudo da contribuição de variantes em genes para diferentes respostas a medicamentos. O conceito principal da farmacogenética é que a resposta a um medicamento específico é influenciada por um número limitado de genes que têm como produto enzimas que metabolizam drogas, além de enzimas receptoras e transportadoras dos medicamentos (CAMILLERI, 2012).

Inúmeras medicações neuropsiquiátricas utilizadas para tratar os sintomas do TEA sofrem com a variabilidade dos genes envolvidos no metabolismo (farmacocinética) e na resposta (farmacodinâmica) aos medicamentos. Contudo, poucos estudos foram realizados a respeito disso. Torna-se necessário um melhor entendimento sobre o perfil

genético dos indivíduos que responderão à um medicamento, pois desta forma, os efeitos adversos poderão ser diminuídos, o que aumentaria o sucesso de cuidados clínicos e terapias comportamentais (BROWN et al., 2017).

Os tratamentos atuais como psicotrópicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs) e estimulantes, têm como alvo os sintomas secundários ao TEA, como irritabilidade, comportamentos agressivos e repetitivos. Este tipo de tratamento pode reduzir a severidade do distúrbio para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Porém, o uso destes medicamentos à longo prazo pode causar problemas metabólicos e cognitivos em alguns indivíduos. Esses efeitos adversos podem impactar diretamente na adesão de indivíduos ao medicamento, que pode levar à recaída dos sintomas, tornando-se um desafio no manejo clínico de jovens com desordens psiquiátricas. Assim, informações genéticas que possam prever a resposta ou a probabilidade de efeitos colaterais, podem otimizar as escolhas clínicas que avaliam a relação risco-benefício (BOWERS; LIN; ERICKSON, 2014).

3.5 Perspectivas futuras no diagnóstico e no tratamento do TEA

Segundo Bosl e colaboradores (2018) transtornos complexos de desenvolvimento neurológico têm a possibilidade de ser diagnosticados por sinais cerebrais sutis que surgem precocemente, antes de características comportamentais se tornarem evidentes. Marcadores comportamentais do TEA, como diferenças no engajamento social, não são identificados no primeiro ano de vida de um probando. Porém, sintomas sutis podem induzir artefatos nos sinais do eletroencefalograma (EEG), particularmente nas regiões frontais, devido à movimentação dos músculos faciais e movimentos oculares. Assim, o EEG vem sendo estudado como um potencial diagnóstico precoce para o TEA. Ainda segundo Bosl e colaboradores (2018), análise dos sinais não lineares, podem identificar sinais em crianças que desenvolvem TEA com até 3 meses de idade. Pesquisas com populações maiores e mais diversas são necessárias para determinar a aplicabilidade clínica deste tipo de diagnóstico em todas as populações.

Em cerca de 10-25% dos pacientes, o TEA é associado a alguma outra condição médica, sendo exames de imagem necessários para melhor diagnóstico. Porém, na ausência de alguma comorbidade neuro-anatômica ou algum distúrbio genético específico, a ressonância magnética (RM) não costuma fazer parte da avaliação diagnóstica. Com o crescimento da necessidade de descobrir a etiologia do distúrbio, RM estrutural e funcional, vêm sendo estudadas. A anatomia cerebral pode ser um possível biomarcador para o TEA, que pode auxiliar no diagnóstico, porém ainda serão necessários estudos mais aprofundados, pois ainda não existem evidências clínicas que

comprovem o diagnóstico do TEA a partir de exames de imagem, até mesmo em casos de macrocefalia (COOPER et al., 2016).

No que se diz respeito ao tratamento do TEA, terapias celulares estão, atualmente, passando por testes pré-clínicos e clínicos para averiguar a eficácia na melhora dos sintomas principais do transtorno. Existem diversos mecanismos parácrinos que, por meio de terapias celulares podem resultar em efeitos terapêuticos. A imunomodulação mediada por células, pela inibição da proliferação de células T e produção diminuída de citocinas como TNF- α e interferon gama pode reduzir a inflamação constante. Além disso, neuroproteção adicional pode ser oferecida por meio de mecanismos moleculares por inibição de processos tóxicos como apoptose neural, ativação da micróglia, proliferação dos astrócitos e produção de espécies reativas de oxigênio. As células também podem ter o papel no estímulo de restauração e/ou regeneração de vias sinápticas (SUN; KURTZBERG, 2017).

Atualmente, células-tronco mesenquimais (MSCs) são as células mais promissoras nas terapias para o TEA, graças ao seu papel imunomodulatório. Além disso, as MSCs têm rápida taxa de proliferação para auto renovação, não causam reações de enxerto contra o hospedeiro durante o transplante e não são tumorigênicas. A hipótese é que elas atuariam no tratamento do TEA por meio da secreção de citocinas anti-inflamatórias e fatores de crescimento, além de integrar redes neurais e aumento da plasticidade. Ainda não houveram estudos pré-clínicos para o uso deste tipo de células-tronco em modelos com TEA. Porém, testes clínicos de transplantes de células-tronco mononucleares de cordão umbilical (CBMNCs) e/ou células-tronco mesenquimais derivadas de cordão umbilical (UCMSCs) demonstraram eficácia no tratamento do TEA (ARDHANAREESWARAN; COPPOLA; VACCARINO, 2015).

No que se diz respeito ao tratamento do TEA, testes farmacogenômicos estão disponíveis para medicações utilizadas no tratamento do TEA; porém, a informação a respeito destas medicações é baseada em estudos com outros diagnósticos como depressão ou psicose. Apesar de alguns estudos farmacogenômicos demonstrarem respostas similares entre pacientes com TEA e outros diagnósticos, outros resultados são bastante discrepantes. Assim, pode-se perceber que estudos farmacogenômicos mais aprofundados podem ser a melhor saída para compreender como terapias farmacêuticas podem gerar respostas diferentes em indivíduos com TEA (BROWN et al., 2017).

Além dos estudos com terapias celulares e farmacogenéticas, as alterações epigenéticas também vêm sendo bastante exploradas em pacientes com TEA. Estas são definidas como mudanças não permanentes e herdáveis que regulam a expressão de genes através de alterações na forma e configuração do DNA ao invés de mudanças

na sequência de nucleotídeos. Estes mecanismos estão envolvidos na regulação do desenvolvimento pré-natal, direcionando processos como proliferação e diferenciação celular. As alterações epigenéticas são, em parte, graças a fatores ambientais, o que conseqüentemente, acaba afetando o fenótipo modulando a expressão do gene. As causas do TEA ainda permanecem desconhecidas, com isso, as alterações epigenéticas ficam com o papel ambiental no que diz respeito à expressão gênica. Algumas condições e flutuações ambientais podem estimular mudanças epigenéticas no genoma. Sendo assim, as modulações epigenéticas são candidatas promissoras para a compreensão da neurobiologia do TEA (FORSBERG; ILIEVA; MICHEL, 2018).

Qian e colaboradores (2016), realizaram um estudo onde utilizaram células-tronco humanas induzidas pluripotentes (human-induced pluripotent stem cells iPSCs) para produzir organoides cerebrais, para utilizá-los em comparações a cérebros humanos fetais, por uso de sequenciamento de genoma inteiro. A diferenciação destas células pode reproduzir o desenvolvimento precoce do feto. Pode-se com isso, constatar a semelhança epigenética de metilações presentes no cérebro. Este tipo de estudo pode auxiliar na investigação de alterações na regulação epigenética durante o desenvolvimento neuronal, podendo assim ser de grande auxílio no diagnóstico e desenvolvimento de medicamentos que tratem estruturas específicas do cérebro em caso de distúrbios como o TEA.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A seleção de genes descritos no presente trabalho foi realizada com o objetivo de descrever aqueles que possuem alta relevância e prevalência na fisiopatologia do TEA. Por se tratar de um distúrbio multifatorial, fatores ambientais também são importantes, porém os estudos genéticos são bastante promissores na busca de respostas mais concretas a respeito de sua etiologia e desenvolvimento.

Considerando que é uma condição bastante heterogênea, o TEA demonstra a necessidade de reconhecimento de marcadores mais específicos, pois a sintomatologia é bastante variável e sua manifestação é tardia. Biomarcadores precoces seriam de suma importância para melhores diagnóstico e prognóstico, visto que, atualmente, o tratamento vem se resumindo às intervenções comportamentais que podem ser eficazes em algumas populações.

Estudos genéticos vêm sendo cada vez mais utilizados, pois o TEA é um distúrbio de desenvolvimento global muito prevalente. Porém, ainda sim, são escassos os estudos realizados de forma mais abrangente, sendo o enfoque mais comum de estudos atuais em populações específicas. Percebe-se também, a escassez de estudos no Brasil, pois quase toda a literatura utilizada foi desenvolvida fora do país.

Diante de todos os aspectos apresentados no presente trabalho, grandes evoluções foram alcançadas no que se refere ao conhecimento do TEA, porém ainda podem haver grandes avanços para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e de tratamento, em especial em estudos epigenéticos, os quais podem oferecer enfoque às características individuais de cada paciente.

5 REFERÊNCIAS

ARDHANAREESWARAN, K; COPPOLA, G.; VACCARINO, F. The Use of Stem Cells to Study Autism Spectrum Disorder. **The Yale journal of biology and medicine**, New Haven, v. 88, n. 1, p. 5–16, mar. 2015.

BARTER, J. D.; FOSTER, T. C. Aging in the Brain: New Roles of Epigenetics in Cognitive Decline. **Neuroscientist**, Baltimore, doi: 10.1177/1073858418780971, jun. 2018.

BAUMAN, M. L. Medical Comorbidities in Autism: Challenges to Diagnosis and Treatment. **Neurotherapeutics**, Orlando, v. 7, n. 3, p. 320-327, jul. 2010.

BERNIER, R. et al. Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development. **Cell**, Cambridge, v. 158, n. 2, p. 263–276, jul. 2014.

BOSL, W. et al. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. **BMC Medicine**, London, v. 9, n. 1, p. 18, feb. 2011.

BOTELHO, L. L. R., et al. O Método da Revisão Integrativa Nos Estudos Organizacionais. **Gestão e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-136, mai./ago. 2011.

BOWERS, K.; LIN, P. I.; ERICKSON, C. Pharmacogenomic Medicine in Autism: Challenges and Opportunities. **Paediatric Drugs**, Auckland, v. 17, n. 2, p. 115–124, 2015.

BROWN, J. T., et al. Pharmacogenomics of autism spectrum disorder. **Pharmacogenomics**, London, v. 18, n. 4, p. 403–414, 2017.

CAMILLERI, M. The role of pharmacogenetics in nonmalignant gastrointestinal diseases. **Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology**, London, v. 9, n. 3, p. 173–184, feb. 2012.

CDC (Center of Disease Control). **Community Report on Autism**, 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/states/comm_report_autism_2014.pdf>.

CHEN, J. A., et al. The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, Palo Alto, v. 10, n. 1, p. 111–144, jan. 2015.

CHEN, X. et al. PSD-95 is required to sustain the molecular organization of the postsynaptic density. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 31, n. 17, p. 6329–6338, abr. 2011.

CONSTANTINO, J. N.; CHARMAN, T. Gender Bias, Female Resilience, and the Sex Ratio in Autism. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, New York, v. 51, n. 8, p. 756–758, ago. 2012.

COOPER, A. S. et al. The Implications of Brain MRI in Autism Spectrum Disorder. **Journal of Child Neurology**, Littleton, v. 31, n. 14, p. 1611–1616, 2016.

COTNEY, J. et al. The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment. **Nature Communications**, London, v. 6, p. 1–11, mar. 2015.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. V. Autismo e genética: uma revisão de literatura. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 8, n. 1, p. 1–14, jan. 2015.

TORRE-UBIETA, L. D. L. et al. Advancing the Understanding of Autism Disease Mechanisms through Genetics. **Nature medicine**, New York, v. 22, n. 4, p. 345–361, abr. 2016.

FERNANDEZ, B. A.; SCHERER, S. W. Syndromic autism spectrum disorders: Moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, Neuilly-sur-Seine, v. 19, n. 4, p. 353–371, dez. 2017.

FORSBERG, S. L.; ILIEVA, M; MICHEL, T. M. Epigenetics and cerebral organoids: Promising directions in autism spectrum disorders. **Translational Psychiatry**, New York, v. 8, n. 1, jan. 2018.

GADIA, C. A.; TUCHMAN, R; ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, suppl. p. 83-94, mar./abr. 2004.

GHR (Genetics Home Reference). **Autism Spectrum Disorder**. 2018a. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/autism-spectrum-disorder>. Acesso em: 13 Abr. 2018.

GHR (Genetics Home Reference). **CHD8 gene**. 2018b. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CHD8>. Acesso em: 13 Abr. 2018.

GHR (Genetics Home Reference). **SHANK3 gene**. 2018c. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3>. Acesso em: 13 Abr. 2018.

GHR (Genetics Home Reference). **ADNP gene**. 2018d. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ADNP>. Acesso em: 21 Abr. 2018

GOMES, P. T. et al. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 91, n. 2, p.111-121, mar./ abr. 2014.

HELSMOORTEL, C. et al. A SWI/SNF related autism syndrome caused by *de novo* mutations in *ADNP*. **Nat Genet**, New York, v. 46, n. 4, p. 380-384, abr. 2014.

IVANOV, H. Y. et al. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. **Folia Medica**, Plovidiv, v. 57, n. 1, p. 19-28, jan./mar. 2015.

JESTE, S. S.; GESCHWIND, D. H. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. **Nature Reviews. Neurology.**, London, v. 10, n. 2, p. 74–81, fev. 2014.

JIANG, Y.; EHLERS, M. D. Modeling Autism by SHANK Gene Mutations in Mice. **Neuron**, Cambridge, v. 78, n. 1, p. 8-27, abr. 2013.

KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA, J.; ŻURAWICZ, E.; JÓŻWIK-PRUSKA, J. Focus on the Social Aspect of Autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, New York, v. 48, n. 5, p. 1861–67, mai. 2018.

KLEIMAN, G. H.; BARNEA, A.; GOZES, I. ADNP: A major autism mutated gene is differentially distributed (age and gender) in the songbird brain. **Peptides**, New York, v. 72, p. 75–79, out. 2015.

LOKE, Y. J.; HANNAN, A. J.; CRAIG, J. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. **Frontiers in Neurology**, Switzerland, v. 6, p. 1–18, may. 2015.

MALISHKEVICH, A. et al. Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) exhibits striking sexual dichotomy impacting on autistic and Alzheimer's pathologies. **Translational Psychiatry**, New York, v. 5, n. 2, p. 501-9, fev. 2015.

MCPARTLAND, J.; VOLKMAR F. R. Autism and Related Disorders. **Handbook of Clinical Neurology**, Amsterdam, v. 106, p. 407-418, dec. 2013.

MILES, J. H. Autism spectrum disorders – A genetics review. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 13, n. 4, p. 278-294, abr. 2011.

OZONOFF, S., et al. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. **Pediatrics**, Springfield, v. 128, n. 3, p. e488–e495, set. 2011.

PAULA, C. S., et al. Autism in Brazil - perspectives from science and society. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 2–5, jan./fev. 2011.

QIAN, Xuyu, et al. Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. **Cell**, Cambridge, v. 165, n. 5, p. 1238–1254, mai. 2016.

SUN, J. M.; KURTZBERG, J. Cell therapy for diverse central nervous system disorders: Inherited metabolic diseases and autism. **Pediatric Research**, Basel, v. 83, n. 1–2, p. 364–371, jan. 2018.

VARGA, N. Á., et al. Mitochondrial dysfunction and autism: Comprehensive genetic analyses of children with autism and mtDNA deletion. **Behavioral and Brain Functions**, London, v. 14, n. 1, p. 1–14, jan. 2018.

VORSTMAN, Jacob A. S., et al. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. **Nature Reviews Genetics**, London v. 18, n. 6, p. 362–376, jun. 2017.

WERLING, D. M.; GESCHWIND, D. H. Understanding sex bias in autism spectrum disorder. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington DC, v. 110, n. 13, p. 4868–4869, mar. 2013.

YOO, H. Genetics of Autism Spectrum Disorder: Current Status and Possible Clinical Applications. **Experimental Neurobiology**, Seoul, v. 24, n. 4, p. 257, dez. 2015.