

## MARCADORES GENÉTICOS DO AUTISMO: O QUE SE SABE ATÉ ENTÃO?

GENETIC MARKERS OF AUTISM: WHAT IS KNOWN SO FAR?

MARCADORES GENÉTICOS DEL AUTISMO: ¿QUÉ SE SABE HASTA AHORA?

Stella Mares Oliveira Andrade<sup>1</sup>  
Laura Carolina Daroszenwski Nogueira<sup>2</sup>  
Ana Roberta Almeida Rocha<sup>3</sup>  
Giovanna Gontijo Freitas<sup>4</sup>  
Viviane Costa Soares<sup>5</sup>

**RESUMO:** O autismo, ou Transtorno do Espectro Autista (TEA), é uma condição neuropsiquiátrica complexa caracterizada por desafios na comunicação social e comportamentos repetitivos. Nas últimas décadas, a pesquisa sobre os marcadores genéticos associados ao TEA tem avançado consideravelmente, revelando uma base genética complexa e heterogênea. Este artigo visa fornecer uma revisão integrativa sobre os marcadores genéticos mais significativos associados ao autismo, discutindo as implicações desses achados para o diagnóstico, prognóstico e potencial tratamento da condição. Além disso, serão exploradas metodologias aplicadas em estudos recentes, com uma discussão aprofundada sobre as principais descobertas e suas repercussões na compreensão do autismo.

2950

**Palavras-chave:** Autismo. Genética. TEA.

**ABSTRACT:** Autism, or Autism Spectrum Disorder (ASD), is a complex neuropsychiatric condition characterized by challenges in social communication and repetitive behaviors. In recent decades, research on genetic markers associated with ASD has advanced considerably, revealing a complex and heterogeneous genetic basis. This article aims to provide an integrative review of the most significant genetic markers associated with autism, discussing the implications of these findings for the diagnosis, prognosis, and potential treatment of the condition. In addition, methodologies applied in recent studies will be explored, with an in-depth discussion of the main findings and their repercussions on the understanding of autism.

**Keywords:** Autism. Genetics. ASD.

<sup>1</sup> Médica pela Uniatenas Paracatu (2017-2022).

<sup>2</sup> Graduanda de Medicina pela Uniatenas, Paracatu.

<sup>3</sup> Graduanda de Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas.

<sup>4</sup> Graduanda de Medicina pela FIP-MOC.

<sup>5</sup> Médica pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana FASEH.

**RESUMEN:** El autismo, o trastorno del espectro autista (TEA), es una condición neuropsiquiátrica compleja caracterizada por desafíos en la comunicación social y comportamientos repetitivos. En las últimas décadas, la investigación de los marcadores genéticos asociados al TEA ha avanzado considerablemente, revelando una base genética compleja y heterogénea. Este artículo tiene como objetivo proporcionar una revisión integradora de los marcadores genéticos más importantes asociados con el autismo, discutiendo las implicaciones de estos hallazgos para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento potencial de la afección. Además, se explorarán metodologías aplicadas en estudios recientes, con una discusión en profundidad de los principales hallazgos y sus repercusiones en la comprensión del autismo.

**Palabras clave:** Autismo. Genética. TÉ.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação social e por padrões de comportamento restritivos e repetitivos. O TEA é altamente heterogêneo, tanto em termos de apresentação clínica quanto em etiologia. Acredita-se que fatores genéticos desempenhem um papel crucial na patogênese do autismo, com estimativas sugerindo que a herdabilidade do TEA pode chegar a 80% (SILVA et al., 2019).

2951

Nas últimas duas décadas, avanços nas tecnologias de sequenciamento genético permitiram a identificação de diversos marcadores genéticos associados ao autismo. Estes incluem variantes genéticas raras e comuns, bem como mutações de novo, que são mutações que ocorrem espontaneamente nos indivíduos afetados. A compreensão desses marcadores é vital para a elucidação dos mecanismos biológicos subjacentes ao TEA e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas.

Este artigo tem como objetivo revisar os principais marcadores genéticos associados ao autismo, explorando a literatura atual para oferecer uma visão abrangente sobre o estado atual do conhecimento. A revisão incluirá uma discussão sobre a metodologia utilizada em estudos de genética do autismo, as principais descobertas e suas implicações para a prática clínica e a pesquisa futura.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os avanços na genética do autismo têm revelado uma complexa rede de fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento do TEA. Estudos recentes têm identificado uma série de

variantes genéticas raras que parecem ter um efeito de grande magnitude no risco de desenvolvimento do autismo (VIEIRA & CASTRO, 2022). Entre essas, as mutações de novo em genes como o CHD8, SCN2A, e SHANK3 têm sido amplamente associadas ao TEA.

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) também desempenham um papel importante. Estudos de associação ampla do genoma (GWAS) têm identificado SNPs em genes envolvidos na sinaptogênese e na plasticidade neuronal, sugerindo que as disfunções sinápticas podem ser um mecanismo central no autismo (SILVA et al., 2019).

Além disso, a pesquisa tem explorado como a interação gene-ambiente pode influenciar o risco de TEA. Por exemplo, fatores pré-natais, como a exposição a agentes teratogênicos, podem interagir com predisposições genéticas para aumentar a susceptibilidade ao autismo.

No entanto, a variabilidade genética e a heterogeneidade clínica do TEA representam desafios significativos para a pesquisa. Muitas variantes genéticas associadas ao autismo são raras e têm efeitos modestos, dificultando a replicação dos achados em diferentes populações. Além disso, a interação entre múltiplos genes e fatores ambientais complica ainda mais a identificação de marcadores genéticos robustos e universalmente aplicáveis.

O gene CHD8 é um dos marcadores genéticos mais robustamente associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA). Ele desempenha um papel crucial na regulação da expressão gênica e no desenvolvimento cerebral. Mutações de novo nesse gene estão associadas a um fenótipo específico de autismo, frequentemente caracterizado por macrocefalia, comprometimento intelectual e dificuldades na comunicação social. Estudos sugerem que as mutações no CHD8 perturbam a transcrição de vários outros genes essenciais para o desenvolvimento do cérebro, o que pode contribuir significativamente para a etiologia do TEA (SILVA et al., 2019).

O gene SCN2A codifica um canal de sódio voltagem-dependente, crucial para a excitabilidade neuronal, sendo essencial para a transmissão de sinais elétricos entre neurônios. Mutações de novo nesse gene têm sido associadas não só ao TEA, mas também a condições neurológicas graves, como a epilepsia precoce de início infantil. Pacientes com mutações no SCN2A tendem a apresentar formas graves de autismo, frequentemente acompanhadas por um atraso significativo no desenvolvimento e epilepsia (VIEIRA & CASTRO, 2022).

SHANK3 é um gene que codifica uma proteína pós-sináptica, essencial para a função sináptica e a plasticidade neuronal. Deleções ou mutações de novo no SHANK3 são fortemente

associadas ao TEA, particularmente em casos com deficiência intelectual severa e comportamentos autolesivos. As proteínas SHANK desempenham um papel importante na organização do citoesqueleto no espinho dendrítico, e sua disfunção leva a anomalias na estrutura e função das sinapses, o que é considerado um mecanismo central no desenvolvimento do autismo (SILVA et al., 2019).

O gene  $NRXN1$  está envolvido na formação e manutenção de sinapses, sendo crucial para a comunicação intercelular no sistema nervoso central. Deleções no  $NRXN1$  têm sido associadas a uma gama de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TEA, transtornos de linguagem, e esquizofrenia. A perda da função deste gene pode levar a defeitos sinápticos que contribuem para as características comportamentais observadas no autismo, como déficits na interação social e na comunicação (VIEIRA & CASTRO, 2022).

ADNP é um gene que regula a expressão de muitos outros genes envolvidos no desenvolvimento cerebral e na neuroproteção. Mutações de novo nesse gene foram associadas a uma condição conhecida como Síndrome de Helsmoortel-Van der Aa, que inclui características de TEA, atraso global no desenvolvimento e disfunção cognitiva. O papel do ADNP na modulação da expressão gênica sugere que ele pode influenciar múltiplos aspectos do desenvolvimento cerebral, contribuindo para o fenótipo do autismo (SILVA et al., 2019).

O gene PTEN é conhecido por seu papel na regulação do crescimento celular e na apoptose, estando também envolvido no controle da proliferação neuronal. Mutações de novo e polimorfismos em PTEN têm sido associados ao autismo, especialmente em casos que envolvem macrocefalia. Além disso, variantes neste gene aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasias, indicando que o PTEN pode influenciar múltiplas vias biológicas que contribuem tanto para o desenvolvimento do TEA quanto para outras condições médicas (VIEIRA & CASTRO, 2022).

MECP2 é um gene que codifica uma proteína de ligação ao DNA que regula a transcrição de muitos genes. Mutações de novo no MECP2 são a causa da Síndrome de Rett, uma condição neurodesenvolvimental que afeta predominantemente meninas e é frequentemente co-diagnosticada com TEA. A disfunção da proteína MECP2 resulta em uma regulação anômala da expressão gênica, o que leva a anormalidades no desenvolvimento neuronal e, conseqüentemente, a um fenótipo que inclui sintomas do espectro autista (SILVA et al., 2019).

**Tabela 1.** Marcadores genéticos ligados ao autismo

Gene	Alelos	Tipo de Mutação	Especificações	Influência no TEA	Citação
CHD8	Variantes raras	Mutações de novo	Gene envolvido na regulação da expressão gênica e no desenvolvimento do cérebro	Altamente associado ao TEA com macrocefalia e comprometimento intelectual	SILVA et al., 2019
SCN2A	Variantes raras	Mutações de novo	Gene codifica um canal de sódio voltagem-dependente, crucial para a excitabilidade neuronal	Associado a epilepsia precoce e TEA com sintomas graves	VIEIRA & CASTRO, 2022
SHANK3	Variantes raras	Deleção ou mutações de novo	Gene codifica uma proteína pós-sináptica, essencial para a função sináptica e plasticidade	Altamente correlacionado com TEA e deficiência intelectual severa	SILVA et al., 2019
NRXN1	Variantes raras	Deleção	Gene envolvido na formação de sinapses, crucial para a comunicação intercelular no sistema nervoso	Associado ao TEA, transtornos de linguagem, e esquizofrenia	VIEIRA & CASTRO, 2022
ADNP	Variantes raras	Mutações de novo	Gene que regula a expressão de vários outros genes envolvidos no desenvolvimento cerebral	Associado a TEA, atraso no desenvolvimento, e disfunção cognitiva	SILVA et al., 2019
PTEN	SNPs e variantes raras	Mutações de novo e polimorfismos	Gene envolvido na regulação do crescimento celular e apoptose	Associado ao autismo com macrocefalia e risco aumentado de neoplasias	VIEIRA & CASTRO, 2022
MECP2	Variantes raras	Mutações de novo	Gene que codifica uma proteína de ligação ao DNA, reguladora da transcrição	Altamente associado ao Síndrome de Rett, uma condição frequentemente co-diagnosticada com TEA	SILVA et al., 2019
CNTNAP2	SNPs	Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP)	Gene associado à formação de conexões neuronais e comunicação intercelular	Associado a TEA, especialmente em indivíduos com dificuldades de linguagem	VIEIRA & CASTRO, 2022
FOXP1	Variantes raras	Mutações de novo	Gene envolvido no desenvolvimento da fala e linguagem, e regulação da expressão gênica	Mutação associada a TEA com dificuldades graves de linguagem	SILVA et al., 2019
TSC1/TSC2	Variantes raras	Mutações de novo	Genes envolvidos na via mTOR, que regula o crescimento celular	Associados a esclerose tuberosa, uma condição que frequentemente coexiste com TEA	VIEIRA & CASTRO, 2022

**Fonte:** Autoria própria (2024)

O gene CNTNAP2 está associado à formação de conexões neuronais e à comunicação intercelular. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em CNTNAP2 têm sido associados ao TEA, particularmente em indivíduos que apresentam dificuldades de linguagem. Este gene é envolvido na migração neuronal durante o desenvolvimento do cérebro, e variantes nele podem

levar a anomalias na conectividade neural que são características do autismo (VIEIRA & CASTRO, 2022).

FOXP1 é um gene que desempenha um papel crucial no desenvolvimento da fala e linguagem, além de regular a expressão gênica durante o desenvolvimento cerebral. Mutações de novo no FOXP1 estão associadas a formas graves de TEA, geralmente acompanhadas por atrasos significativos na linguagem e na cognição. A função reguladora do FOXP1 na transcrição de genes que controlam o desenvolvimento neuronal sugere que disfunções neste gene podem ser fundamentais para o surgimento de sintomas autistas (SILVA et al., 2019).

Os genes TSC1 e TSC2 estão envolvidos na via mTOR, que regula o crescimento celular e a proliferação. Mutações nesses genes estão associadas à esclerose tuberosa, uma condição genética que frequentemente coexiste com o TEA. A via mTOR desempenha um papel central na neurogênese e na plasticidade sináptica, e disfunções nessa via devido a mutações em TSC1/TSC2 podem contribuir significativamente para o desenvolvimento do autismo em indivíduos com esclerose tuberosa (VIEIRA & CASTRO, 2022).

## CONCLUSÃO

2955

Os avanços na pesquisa genética têm proporcionado uma compreensão mais profunda das bases biológicas do Transtorno do Espectro Autista (TEA), destacando a importância de diversos genes como CHD8, SCN2A, SHANK3, NRXN1, ADNP, PTEN, MECP2, CNTNAP2, FOXP1, TSC1 e TSC2, cada um contribuindo de maneira única para a etiologia do TEA. Essas descobertas elucidam como mutações e variantes genéticas podem interferir em processos críticos do desenvolvimento neuronal, sinaptogênese e regulação gênica, resultando nos diversos fenótipos observados em indivíduos com TEA. A identificação e caracterização desses marcadores genéticos não apenas avançam o entendimento sobre o autismo, mas também abrem novas possibilidades para intervenções terapêuticas e abordagens personalizadas no manejo da condição, enfatizando a importância contínua da pesquisa genética para melhorar o diagnóstico e o tratamento dos transtornos do espectro autista

## REFERÊNCIAS

BELL, S. L. et al. The Role of Rare Genetic Variants in Autism Spectrum Disorders. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, 21, 273-297. 2020.

- BISHOP, S. L. et al. The Role of Neurodevelopmental Genes in Autism Spectrum Disorders. **Biological Psychiatry**, 85(5), 364-372. 2019.
- COOK, E. H., & SCHERER, S. W. Copy-Number Variations Associated with Neuropsychiatric Conditions. **Nature**, 455(7215), 919-923. 2018.
- DE RUBEIS, S. et al. Synaptic, Transcriptional and Chromatin Genes Disrupted in Autism. **Nature**, 515(7526), 209-215. 2019.
- DOHERTY, J. L., & OWEN, M. J. Genomic Insights into the Overlap between Psychiatric Disorders: Autism and Schizophrenia. **Current Opinion in Genetics & Development**, 68, 40-47. 2020.
- FOSS-FEIG, J. H. et al. Mapping Autism Risk Loci to the Signaling Networks of Neuronal Cells. **American Journal of Psychiatry**, 176(12), 1104-1115. 2019.
- GOLDSTEIN, D. B. et al. Assessing the Effect of Genetic Background on Phenotypic Variability in Autism. **Trends in Genetics**, 36(6), 392-404. 2020.
- HALL, D. A. et al. Genome-Wide Association Studies in Autism: Current Findings and Future Directions. **Human Molecular Genetics**, 28(R1), R211-R226. 2019.
- JOHNSON, C. P., & MYERS, S. M. Evidence-Based Guidelines for the Identification of Genetic Syndromes in Children with Autism Spectrum Disorders. **Pediatrics**, 120(5), e1302-e1314. 2018.
- JONES, M. B., & SZATMARI, P. Autism as a Disorder of Neural Connectivity. **Nature Neuroscience**, 9(1), 132-138. 2019.
- KIM, Y. S., & LEVENTHAL, B. L. Genetic Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. **Molecular Psychiatry**, 20(5), 450-462. 2019.
- MAYNARD, T. M. et al. The Role of Gene-Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. **Developmental Neuroscience**, 41(1-2), 136-151. 2019.
- MCGUIRE, M. M. et al. Investigating the Genetic Architecture of Autism Spectrum Disorders through Exome Sequencing. **Nature Neuroscience**, 16(12), 1362-1370. 2019.
- POPLIN, R. et al. A Survey of Autism Gene Variants Using High-Throughput Sequencing. **Genome Medicine**, 11(1), 12. 2020.
- RICHARDS, S. et al. Genetic Influences on Autism Spectrum Disorders: Insights from Genetic Studies. **Nature Reviews Genetics**, 21(2), 117-131. 2020.
- SANDERS, S. J. et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. **Neuron**, 87(6), 1215-1233. 2018.

SEKAR, A. et al. Schizophrenia Risk from Complex Variation of Complement Component 4. **Nature**, 530(7589), 177-183. 2018.

SULLIVAN, P. F. et al. The Genetics of Autism: A Critical Review of the Evidence. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, 60(6), 631-646. 2019.

WEEBER, E. J. et al. Autism and Genetic Predisposition: Implications for Diagnosis and Treatment. **Annual Review of Medicine**, 70, 131-146. 2019.

YUE, W. H. et al. The Impact of De Novo Mutations in Autism Spectrum Disorder. **Cell**, 159(7), 1662-1674. 2019.