

EXPLORANDO ESTUDOS GENÔMICOS DE LARGA ESCALA NA COMPREENSÃO DOS GENES DE SUSCETIBILIDADE AO TEA

EXPLORING LARGE-SCALE GENOMIC STUDIES TO UNDERSTAND ASD SUSCEPTIBILITY GENES

EXPLORAR ESTUDOS GENÓMICOS A GRAN ESCALA PARA ENTENDER LOS GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DEL TEA

Matheus Fernando Gomes de Azevedo¹

Roberta Rodrigues de Lemos Gitirana²

RESUMO: Esse estudo buscou encontrar os genes que estão associados ao TEA por sua previsibilidade de risco nos estudos de larga escala. A metodologia apresenta uma revisão bibliográfica realizada entre março e junho de 2024. A coleta de dados foi realizada na PubMed e Cohcrane; descritores coletas nos DECS/MESH; foram usados os operadores booleanos AND e OR; os critérios de inclusão foram estudos dos últimos 5 anos idioma inglês ou português e estudos completos. 150 dentro dos critérios de inclusão, após triagem de elegibilidade 8 estudos contemplaram essa revisão. Foram achados 21 genes de risco para o autismo que mais se repetiram nos estudos. Os genes com mais repetições: GRIN_{2B}, SCN_{2A}, ADNP, ANK₂, ARID_{1B}, ASH_{1L}, DNMT_{3A}, DYRK_{1A}, FOXP₁, GIGYF₁, KDM_{5B}, KDM_{6B}, KMT_{2C}, NRXN₁, POGZ, PTEN, SHANK₂, SHANK₃, SLC6A₁, TCF7L₂, WAC. As vias funcionais mais associadas a esses genes foram: regulação do potencial de membrana, complexo metiltransferase, cognição e comportamento. Conclui-se que a compreensão dos genes de risco para o TEA projeta grande avanço na identificação de subgrupos do espectro baseado em mecanismos biológicos subjacentes, permitindo diagnósticos mais precisos e precoces, direcionando terapias comportamentais específicas e vias farmacológicas. Esses genes estão associados as características fenotípicas expressas por indivíduos com o transtorno.

1017

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Genes. Predição. Neurobiologia.

ABSTRACT: This study sought to find the genes that are associated with ASD due to their risk predictability in large-scale studies. The methodology presents a bibliographic review carried out between March and June 2024. Data collection was carried out in PubMed and Cohcrane; descriptors collected in DECS/MESH; the Boolean operators AND and OR were used; the inclusion criteria were studies from the last 5 years in English or Portuguese and complete studies. 150 findings met the inclusion criteria, after eligibility screening, 8 studies included this review. 21 risk genes for autism were found to be most common in the selected studies. The genes that appear most in studies are: GRIN_{2B}, SCN_{2A}, ADNP, ANK₂, ARID_{1B}, ASH_{1L}, DNMT_{3A}, DYRK_{1A}, FOXP₁, GIGYF₁, KDM_{5B}, KDM_{6B}, KMT_{2C}, NRXN₁, POGZ, PTEN, SHANK₂, SHANK₃, SLC6A₁, TCF7L₂, WAC. Among the functional pathways most associated with these genes are the regulation of membrane potential, methyltransferase complex, cognition and behavior. It is concluded that understanding risk genes for ASD is a major advance in identifying subgroups within the spectrum based on underlying biological mechanisms, allowing for more accurate and earlier diagnoses, directing specific behavioral therapies and pharmacological pathways. These genes are associated with the phenotypic characteristics expressed by individuals with the disorder.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Genes. Prediction. Neurobiology.

¹Graduando em Enfermagem no Centro Universitário Maurício de Nassau (Caruaru-PE).

²PhD em Ciências Biológicas, docente dos cursos de saúde e psicologia. Instituição de Formação: UFPE, e que desempenho a função acadêmica: Centro Universitário Maurício de Nassau.

RESUMEN: Esse estudio buscó encontrar los genes que están asociados al TEA por su previsibilidad de riesgo en nuestros estudios de larga escala. A metodología apresenta uma revisão bibliográfica realizada entre marzo y junio de 2024. Una coleta de datos foi realizada en PubMed y Cochrane; descriptores coletas nos DECS/MESH; foram usados os operadores booleanos AND e OR; Los criterios de inclusión para los estudios de los últimos 5 años, idioma inglés o portugués, y estudios completos. 150 achados estavam dentro de dos criterios de inclusión, após triagem de elegibilidade 8 estudios contemplaram essa revisão. Foram achados 21 genes de riesgo para el autismo que más se repetirán en los estudios seleccionados. Los genes que más aparecen en nuestros estudios son: GRIN2B, SCN2A, ADNP, ANK2, ARID1B, ASH1L, DNMT3A, DYRK1A, FOXP1, GIGYF1, KDM5B, KDM6B, KMT2C, NRXN1, POGZ, PTEN, SHANK2, SHANK3, SLC6A1, TCF7L2, WAC. Entre las vías que funcionan más asociadas a esos genes están la regulación del potencial de membrana, el complejo metiltransferasa, la cognición y el comportamiento. Se concluye que comprender los genes de riesgo para el TEA es un avance importante en la identificación de subgrupos dentro del espectro en función de mecanismos biológicos subyacentes, lo que permite diagnósticos más precisos y más tempranos, dirigiendo terapias conductuales y vías farmacológicas específicas. Esos genes están asociados como características fenotípicas expresadas por individuos con o transtorno.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista. Genes. Predicción. Neurobiología.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio neurobiológico heterogêneo caracterizado por déficits e comprometimentos significativos no comportamento social, na comunicação, na qual o portador manifesta interesse social restrito, além de alterações sensoriais, esse quadro na primeira infância gera grandes dificuldades adaptativas e exigem massiva dedicação dos familiares. Essa condição afeta indivíduos em diferentes graus, variando desde comprometimento leve até incapacidade severa de se comunicar e interagir com o ambiente (Bonfim, T.A *et al.*, 2023; Brasil, 2022; Prakash, Banerjee, 2021).

1018

A etiologia da TEA é multifatorial com os fatores genéticos e os ambientais, podendo assim, modular os circuitos e respostas neurais. É reconhecido que fatores ambientais, como exposição a toxinas, complicações durante a gravidez e o parto, bem como fatores psicossociais, desempenham um papel importante no desenvolvimento do TEA. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em todo mundo, uma em cada 160 crianças tenham esse transtorno, no Brasil o Ministério da Saúde (MS), calcula que 2 milhões de indivíduos sejam autistas (Ribeiro *et al.*, 2021; MS, 2021; OMS, 2021).

O autismo é um transtorno de base genética, com uma herdabilidade estimada acima de 90%. Um extenso estudo de exomas de pacientes, revelou 102 genes ligados ao risco do TEA, a

grande maioria deles e as mutações associadas afetam o neurodesenvolvimento e podem provocar alterações neurofisiológicas. É fundamental se aprofundar na compreensão das bases genéticas e funcionais que respondam aos diversos padrões neurocomportamentais. (Bailey, A *et al.*, 1995; Satterstrom *et al.*, 2020)

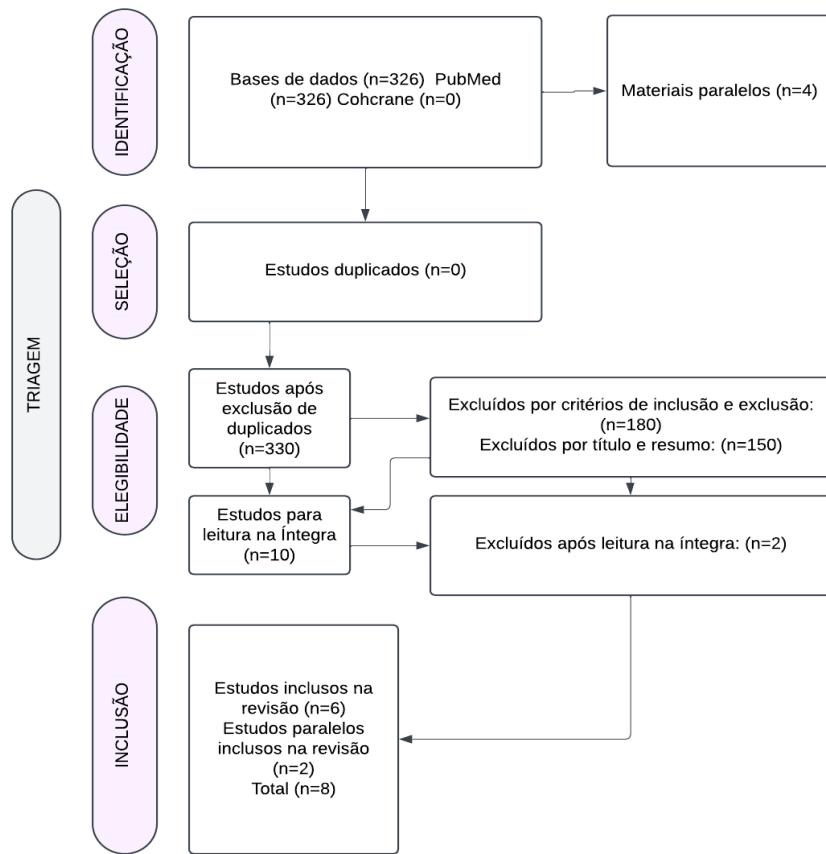
Assim, os estudos de larga escala, com ênfase nos genes com predição de risco para o TEA, oferecem uma abordagem promissora para compreender melhor a parte genética e também fenotípica do transtorno. Esses artigos proporcionaram muitas descobertas satisfatória para o TEA, no que concerne a evolução do seu complexo diagnóstico, a compreensão de mecanismos e processos biológicos de bases neurobiológicas e genéticas, tratamentos específicos, Autismo Plus – Segundo Gillberg e Fernell (2014) é associação do autismo com outras comorbidades – e um desenvolvimento considerável em relação a prevenção e controle do TEA. Contudo, é importante ressaltar que os resultados desses estudos precisam ser analisados e sintetizados para uma melhor e mais direta compreensão de seus avanços científicos (Borges e Azevedo, 2018; Gillberg e Fernell, 2014; Satterstrom *et al.*, 2020).

Com o avanço da tecnologia, atualmente é possível aprofundar variações genéticas associadas ao TEA, bem como sua arquitetura genética. O estudo dessas variações se dá pelo exame *Microrray* (Microarranjo), pois ele analisa alterações cromossômicas e variações no número de cópias dos genes (CNVs). O *Genome Wide Association Studies* (GWAS) é o responsável pela associação genômica ampla, ou seja, associações genótipo-fenótipo, geralmente, utilizando SNPs (*Simple Nucleotide Polymorphism*) com uma característica de interesse. Para associação direta com o autismo são realizados sequenciamentos genéticos para identificação das variantes e avaliação dos nucleotídeos. O WES é o sequenciamento completo do exoma, ele detecta variantes deletérias associadas ao TEA. Já o WGS trabalha na detecção de variantes não codificantes raras e foca na análise comparativa dos dados. Em suma, esses métodos proporcionam melhor compreensão da neurobiologia do TEA e são essenciais para estudos de larga escala (Choi, 2021). Portanto, o objetivo desse estudo foi encontrar os principais genes com predição de risco para o TEA em estudos de larga escala e compreender suas relações fenotípicas.

MÉTODOS

Esse estudo utilizou a revisão bibliográfica para identificar os genes associados ao TEA; a coleta de dados foi realizada em março de 2024 por meio dos bancos de dados da PubMed associado a MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e NIH (National Institutes of Health) e Cochrane. Para pergunta norteadora foi usada a estratégia PICo: Quais os principais genes estão associados a previsibilidade do risco associado ao TEA? Os critérios de inclusão foram estudos dos últimos 5 anos, estudos no idioma inglês ou português, estudos completos e estudos dentro do objetivo de pesquisa e pergunta norteadora PICO. Já os critérios de exclusão foram Estudos incompletos; Estudos sem aderência ao tema, objetivo de pesquisa ou que envolve pesquisa com animais; Teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, estudos publicados em anais e editoriais; Estudos que não respondem à pergunta norteadora (PICO) em nenhuma vertente; estudos duplicados. Os operadores booleanos aplicados aos descritores foram AND e OR para tornar os resultados mais eficazes. Os descritores foram achados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH) do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME); essa pesquisa foi centralizada pelas palavras-chave: **Transtorno do Espectro Autista; Genes; Predição; Neurobiologia;** A finalidade desta pesquisa de revisão foi selecionar genes relevantes com base em sua função biológica e evidências de associação com o TEA em estudos anteriores. Para complementar informações genéticas relevantes foram consultas as bases de dados GeneCards, GeneMania, SFARI (Simons Foundation Autism Research Initiative) e VariCarta. Veja na figura 1 o fluxograma de pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa



Fonte: Autores, 2025

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram achados 330 materiais científicos. 180 foram excluídos pelos critérios de inclusão e exclusão, 150 estudos sobraram para as análises posteriores, dos quais, 140 foram excluídos pela análise dos títulos e resumos. Sobraram 10 estudos para leitura na íntegra, 2 foram excluídos após leitura. Ficaram 8 estudos para revisão bibliográfica. 6 estudos do PubMed com base nos critérios de seleção. Outros 2 estudos são paralelos (aqueles que estão fora dos critérios de inclusão e exclusão, mas estão fortemente associados ao objeto de estudo). Veja na tabela 1 o quadro bibliográfico com os estudos selecionados e principais vertentes encontradas sobre os genes de risco para o TEA.

Tabela 1 - Quadro bibliográfico dos artigos selecionados, autores, ano, metodologia, banco de dados e principais vertentes encontradas em torno do objetivo desse estudo (apenas estudos de larga escala encontrados nas bases e dentro dos critérios).

Artigos selecionados (inglês)	Autores e ano	Método para encontrar os genes	Banco de dados	Genes de risco para o TEA e considerações relevantes
Genomic selection signatures in autism spectrum disorder identifies cognitive genomic tradeoff and its relevance in paradoxical phenotypes of deficits versus potentialities.	Prakash e Benerjee, 2021.	SFARI	PubMed	Recuperação de genes de risco pelo SFARI. 1000 dados do genoma foram usados para 18 genes de risco identificados e analisados conforme seus processos biológicos. Enriquecimento relativo dos SNPs de risco ASD do respectivo cluster evolutivo ou redes de interação biológica podem ajudar a abordar a diversidade fenotípica no TEA.
Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism	Satterstrom <i>et al.</i> , 2020.	WES	PubMed	Sequenciamento de exoma do TEA de larga escala (n = 35.584 amostras no total, 11.986 com TEA). Foram identificados 102 genes de risco para o TEA . Os genes de risco para o TEA é repleto em linhagens neuronais excitatórias e inibitórias, o que favorece resultados de desequilíbrio excitatório-inibitório subjacente para o transtorno.
Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes	Zhou <i>et al.</i> , 2022.	WGS e WES	PubMed	Análise de variantes raras em 42.607 casos de TEA. Foram identificados 60 genes de risco . Contribui sugerindo

				um número maior de casos para identificação de outros genes de risco moderados.
Inherited and de novo genetic risk for autism impacts shared networks	Ruzzo <i>et al.</i> , 2019.	WGS	Paralelo (PubMed)	Realizada uma avaliação sobre a variação hereditária de genes raros no TEA. 2.308 indivíduos de famílias com múltiplas crianças afetadas. Foram identificados 69 genes no risco de TEA. Esse estudo contribui para o estudo de famílias multiplex em TEA e a compreensão fenotípica a partir dessa análise.
Recessive gene disruptions in autism spectrum disorder	Doan <i>et al.</i> , 2019.	WGS	Paralelo (PubMed)	Analizados 2.343 indivíduos com TEA. Foram identificados 41 genes de risco para o TEA. Esse estudo contribui para uma melhor definição da mutação recessiva para o TEA e o estudo sugere novos caminhos para clarear novas linhas biológicas responsáveis por esse transtorno.
Genomic Architecture of Autism From Comprehensive Whole Genome Sequence Annotation	Trost <i>et al.</i> , 2022.	WGS	PubMed	Sequenciamento genômico com 5.100 indivíduos com TEA (total n= 11,312). Foram identificados 134 genes de risco para o TEA. Esse estudo contribui para respostas quanto a correlação genótipo-fenótipo e, por consequência, para a etiologia do TEA.

Genomic architecture of autism spectrum disorder in Qatar: The BARAKA-Qatar Study

Abdi *et al.*, 2023.

WGS

PubMed

Estudo com 100 famílias (372 indivíduos).

Variações raras foram encontradas em 27 famílias, foram identificados 28 novos genes de risco para o TEA. Contribui para um possível diagnóstico molecular e variação recessiva na arquitetura do TEA com consanguíneos.

Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism

Fu *et al.*, 2022.

WGS

PubMed

Estudo de exploração de genes interrompidos por variações genéticas com 63.237 indivíduos. Foram identificados 72 genes de risco para o TEA. Contribui para um possível diagnóstico molecular e variação recessiva na arquitetura do TEA com consanguíneos.

1024

Fonte: autores, 2025.

Cada estudo identificou e explorou uma quantidade específica de genes de risco para o TEA com suas respectivas análises como apresentadas na tabela 1 na sessão (Genes de risco para o TEA e considerações relevantes) em negrito. O estudo com mais achados foi o de Trost *et al.*, 2022. A coleta foi realizada por meio da Figura 5. “Detailed View of the Genomic Architecture of Rare Variants in ASD” (Trost *et al.*, 2022) (A) – na qual foram transcritos 152 genes, porém o estudo revela 134 genes encontrados e o com menos foi o de Prakash e Benerjee, 2021, com 18 genes. Os estudos de Doan *et al.*, 2019 e Zhou *et al.*, 2022 também não apresentaram com clareza os genes de risco identificados. Por isso, esses três estudos (Trost *et al.*, 2022; Doan *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2022) foram retirados da análise quantitativa dos genes que mais se repetiram nos estudos aqui analisados. Contudo, foram fundamentais para identificação da natureza da herança dos genes através do VariCarta. Vale ressaltar que a quantidade de genes explorados em cada estudo depende do objetivo de cada pesquisa.

Os estudos de larga escala analisam grandes amostram do tipo caso-controle e são essenciais para veracidade científica. O estudo de Choi, 2021 afirma que o exame de *Microarray* permitiu a identificação variáveis *de novo* – CNVs *de novo*. A importância de estudos de associação ampla (GWS) está em sua contribuição para identificação de fatores de risco poligênicos associados aos CNVs. Os sequenciamentos WES e WGS promovem uma importante comparação entre mutações codificantes e não codificantes. O estudo de Choi fez a associação interessante com sobreposição dos genes de risco com estudos de larga de escala (Doan et al., 2019; Ruzzo et al., 2019; Satterstrom et al., 2019; Yuen et al., 2017). Os genes que mais apareceram nos estudos que o Choi analisou foram ADNP, ANK2, ARID1B, ASH1L, CHD2, CHD8, DNMT3A, DSCAM, DYRK1A, FOXP1, GIGYF1, GRIN2B, KDM6B, KMT2C, MYT1L, PHF2, POGZ, PTEN, SCN2A, SHANK2, SHANK3, SLC6A1, SPAST, SYNGAP1, TBR1, TCF7L2, WAC. (Choi, 2021).

Em um outro estudo parecido com o de Choi, 2021. Nóbrega, 2024, por sua vez, analisa os estudos de larga escala (Ruzzo et al., 2019; Satterstrom et al., 2020; Fu et al., 2022; Zhou et al., 2022; Trost et al., 2022) pelo mesmo método de sobreposição. Encontra genes comuns em todos os estudos, foram eles: ADNP, ANK2, ARID1B, ASH1L, CHD2, CHD8, DNMT3A, DYRK1A, FOXP1, GIGYF1, GRIN2B, KDM5B, KDM6B, POGZ, PTEN, SCN2A, SETD5, SHANK3, SLC6A1, SYNGAP1. Comparando os dois estudos, todos os genes comuns na sobreposição analisada por Nóbrega aparecem no estudo de Choi. Uma semelhaça importante para que mais estudos se aprofundem em características mais específicas sobre os genes de risco para o TEA.

1025

O estudo de Gupta e State (2006) observou 3 aspectos sobre a genética que envolve o TEA, dentre elas estão a associação por ligações genéticas, estudos citogenéticos e genes candidatos. Vinte e Três (23) genes foram encontrados ao longo no estudo que indicam relação para o TEA, o estudo faz um destaque aos genes FOXP2 e EN2. Por outro lado, em comparação com os estudos coletados os genes que mais aparecem são o HOXA1, SLC25A12 e outros (Gupta e State, 2006).

Os estudos de Prakash e Benerjee, 2021; Zhou et al., 2022; Fu et al. 2022, Abdi et al., 2023, e Satterstrom et al., 2020 registraram de forma clara e objetiva os respectivos genes de risco para o TEA, por isso foram selecionados os genes que se repetiram 4 ou mais vezes, resultando em 21 genes como apresenta tabela 2 abaixo. Os cinco estudos apresentam o gene GRIN2B

(glutamate receptor, inotropic, N-methyl D-aspartate), dos 8 estudos, esse gene aparece 6 vezes. Ele é responsável pela comunicação entre células cerebrais, ou seja, está diretamente associado ao neurodesenvolvimento da pessoa com TEA, já que esse gene é Subtipo de receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato) de canais iônicos controlados por glutamato com alta permeabilidade ao cálcio e sensibilidade dependente de voltagem ao magnésio. Além do mais, esse gene está associado a outros problemas mentais tais como o TDAH, a deficiência intelectual e a epilepsia. Ademais, O GRIN_{2B} atua na depressão de longo prazo (LTD) das correntes da membrana do hipocampo e na plasticidade sináptica (por semelhança). (SFARI, 2025; GeneCards, 2025).

Tabela 2 – Genes com mais repetições nos estudos de Prakash e Benerjee, 2021; Zhou *et al.*, 2022; Fu *et al.* 2022, Abdi *et al.*, 2023, e Satterstrom *et al.*, 2020, suas respectivas repetições do maior para o menor, função molecular e metabólica, e a natureza da sua herança.

Gene	Repetições (n)	Função molecular/metabólica (SFARI e GeneCards)	<u>Natureza da herança</u> <u>(VariCarta – SFARI)</u> <u>(Fu <i>et al.</i>, 2022; Satterstrom <i>et al.</i>, 2020; Trost <i>et al.</i>, 2022; Zhou <i>et al.</i>, 2022)</u>
GRIN _{2B}	5	Subtipo de receptor NMDA de canais iônicos controlados por glutamato com alta permeabilidade ao cálcio e sensibilidade dependente de voltagem ao magnésio. Contribui para a formação de padrões neurais no cérebro em desenvolvimento.	<i>De novo</i>
SCN _{2A}	5	Canal iônico dependente de voltagem, essencial para a geração e propagação de potenciais de ação, principalmente em nervos e músculos. Implicado na regulação da repetição do hipocampo que ocorre em ondulações de ondas agudas (SPW-R) importantes para a memória (por semelhança).	<i>De novo</i>
ADNP	4	Fator de transcrição potencial que pode mediar alguns dos efeitos associados ao peptídeo neuroprotetor VIP envolvendo crescimento normal e proliferação de câncer. No cérebro, a expressão é mais forte nas regiões do cerebelo e do córtex.	<i>De novo</i>
ANK ₂	4	Codifica um membro da família de proteínas anquirinas que ligam as proteínas integrais da	<i>De novo</i>

		membrana ao citoesqueleto subjacente de espectrina-actina. Este gene está associado à síndrome do QT longo 4 (LQT4) [MIM:600919], uma doença cardíaca caracterizada por intervalo QT prolongado no ECG e arritmias ventriculares polimórficas.	
ARID1B	4	Este locus codifica uma proteína contendo domínio de interação com DNA rico em AT. A proteína codificada é um componente do complexo de remodelação da cromatina SWI/SNF e pode desempenhar um papel na ativação do ciclo celular. A proteína codificada por este locus é semelhante à proteína 1A contendo domínio interativo rico em AT. Estas duas proteínas funcionam como subunidades ARID alternativas e mutuamente exclusivas do complexo SWI/SNF. Os complexos associados desempenham papéis opostos.	<i>De novo</i>
ASH1L	4	Codifica um membro do grupo tritórax de ativadores transcricionais. O produto codificado funciona como uma histona metiltransferase especificamente metilando 'Lys-36' da histona H3 (H3K36me).	<i>De novo</i>
DNMT3A	4	A proteína codificada por este gene é necessária para a metilação <i>de novo</i> em todo o genoma e é essencial para o estabelecimento de padrões de metilação do DNA durante o desenvolvimento. Desempenha um papel na impressão paterna e materna.	<i>De novo</i>
DYRK1A	4	Pode desempenhar um papel significativo em uma via de sinalização que regula a proliferação celular e pode estar envolvido no desenvolvimento do cérebro. Está localizada na região crítica da síndrome de Down do cromossomo 21 e é considerado um forte gene candidato para defeitos de aprendizagem associados à síndrome de Down. Defeitos em DYRK1A são a causa do retardamento mental autossômico dominante tipo 7 (MRD7).	<i>De novo</i>
FOXP1	4	Repressor transcripcional. Desempenha um papel importante na especificação e diferenciação do epitélio pulmonar.	<i>De novo</i>
GIGYF1	4	A proteína codificada por este gene pode atuar cooperativamente com GRB10 para regular a sinalização do receptor de tirosina quinase e pode aumentar a fosforilação do receptor IGF1 sob estimulação de IGF1, bem como a fosforilação de IRS1 e SHC1 (por similaridade).	<i>De novo</i>
KDM5B	4	Codifica uma histona desmetilase que desmetila 'Lys-4' da histona H3, desempenhando assim um papel central no código das histonas.	<i>De novo</i>

KDM6B	4	Codifica uma histona desmetilase que desmetila especificamente 'Lys-27' da histona H3, desempenhando assim um papel central no código das histonas. Desempenha um papel central na regulação do desenvolvimento posterior, regulando a expressão do gene HOX.	<i>De novo</i>
KMT2C	4	Histona metiltransferase que metila 'Lys-4' da histona H3; A metilação H3 'Lys-4' representa uma marca específica para a ativação transcricional epigenética. Componente central do complexo MLL2/3, um complexo coativador de receptores nucleares, envolvido na coativação transcricional. KMT2C / MLL3 pode ser uma subunidade catalítica deste complexo.	<i>De novo</i>
NRXN1	4	As neurexinas funcionam no sistema nervoso dos vertebrados como moléculas e receptores de adesão celular. Dois genes de neurexina estão entre os maiores conhecidos em humanos (NRXN1 e NRXN3). Usando promotores alternativos, locais de splice e exons, foram feitas previsões de centenas ou mesmo milhares de mRNAs distintos.	<i>De novo</i>
POGZ	4	A proteína codificada por este gene parece ser uma proteína de dedo de zinco contendo um domínio de transposase no terminal C. Descobriu-se que esta proteína interage com o fator de transcrição SP1 em um sistema de dois híbridos de levedura. Desempenha um papel na progressão do ciclo celular mitótico e está envolvida na montagem do cinetócoro e na coesão da cromátide irmã mitótica. Provavelmente, por meio de sua associação com CBX5, desempenha um papel na segregação cromossômica mitótica, regulando a ativação da aurora quinase B / AURKB e a dissociação AURKB e CBX5 dos braços cromossômicos.	<i>De novo</i>
PTEN	4	A proteína codificada neste gene é uma fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatase. Ele contém um domínio semelhante à tensina, bem como um domínio catalítico semelhante ao da proteína tirosina fosfatases de dupla especificidade.	<i>De novo</i>
SHANK2	4	As proteínas da haste contêm múltiplos domínios para interações proteína-proteína e funcionam como andaimes moleculares na densidade pós-sináptica (PSD).	<i>De novo</i>
SHANK3	4	As proteínas Shank são proteínas de andaime multidomínio da densidade pós-sináptica que conectam receptores de neurotransmissores, canais iônicos e outras proteínas de membrana ao citoesqueleto de actina e às vias de sinalização acopladas à proteína G. As proteínas da haste	<i>De novo</i>

		também desempenham um papel na formação de sinapses e na maturação da espinha dendrítica.	
SLC6A1	4	Codifica um transportador de ácido gama-aminobutírico (GABA), que remove o GABA da fenda sináptica.	<i>De novo</i>
TCF7L2	4	Codifica um fator de transcrição contendo caixa de grupo de alta mobilidade (HMG) que desempenha um papel fundamental na via de sinalização Wnt. A proteína tem sido implicada na homeostase da glicose no sangue. Variantes genéticas deste gene estão associadas ao aumento do risco de diabetes tipo 2 (Diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM) [MIM:125853]).	<i>De novo</i>
WAC	4	Age como ligante entre a transcrição do gene e a monoubiquitinação da histona H2B em 'Lys-120'(H2BK120ub1). Interage com a maquinaria transcricional da RNA polimerase II por meio de seu domínio WW e com RNF20-RNF40 por meio de sua região de bobina enrolada, ligando e regulando H2BK120ub1 e a transcrição gênica. Regula a ativação do ponto de verificação do ciclo celular em resposta a danos no DNA. Regulador positivo da autofagia induzida por fome de aminoácidos. Pode regular negativamente a via do proteassoma da ubiquitina.	<i>De novo</i>

Fonte: Autores, 2025.

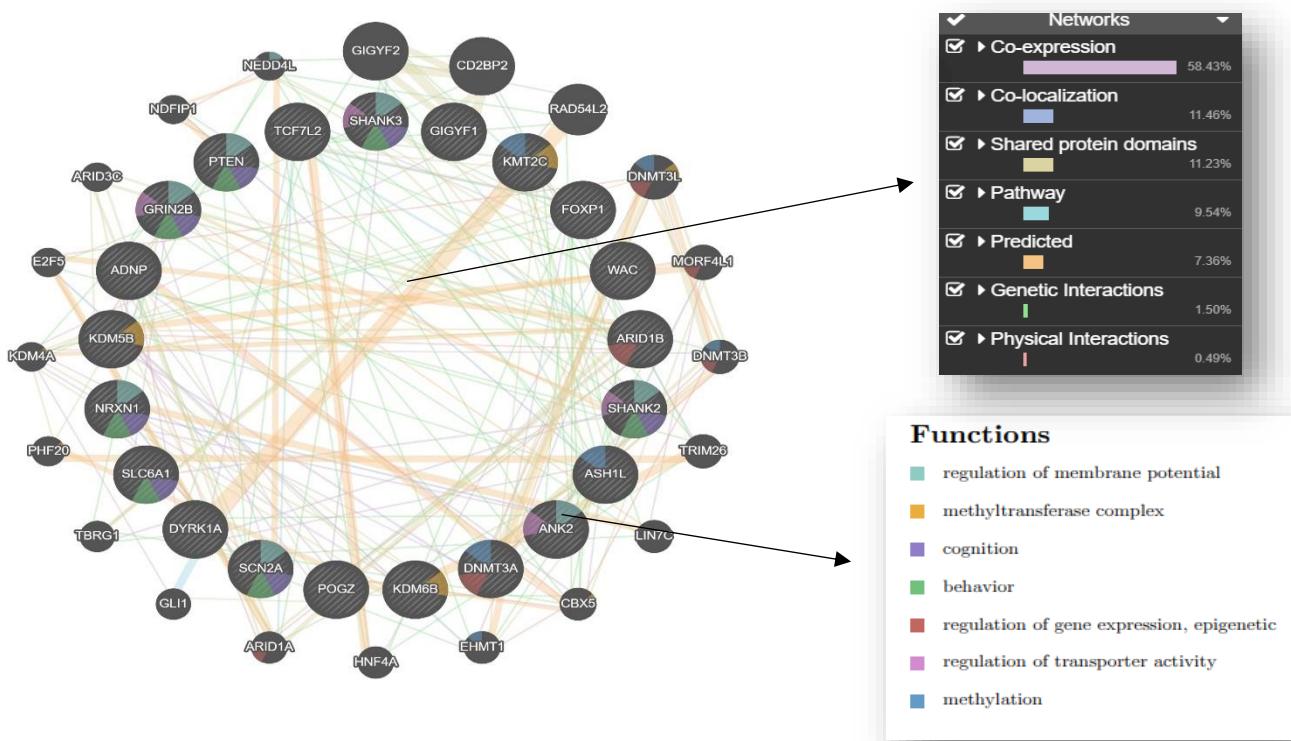
Outro gene bastante recorrente nos estudos foi o SCN2A (Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit), muito associado ao TEA e outros transtornos, apresenta conformações abertas ou fechadas em resposta à diferença de voltagem através da membrana, a proteína forma um canal seletivo de sódio através do qual os íons Na(+) podem passar de acordo com seu gradiente eletroquímico está relacionado na regulação da repetição do hipocampo que ocorre em ondulações de ondas agudas importantes para a memória (SFARI, 2025; GeneCards, 2025).

Vale ressaltar que todos os genes de risco para o TEA que mais foram vistos nos estudos são herdadas de origem *de novo* segundo análises dos estudos (Fu2022, Satterstrom2020, Trost2022, Zhou2022). A herança do tipo *de novo* é diferente das heranças maternas ou paternas, genes com essa característica podem ser compreendidos pela formação de genes por meio de sequências de DNA não codificantes, sua identificação é complexa e sua presença nas famílias é rara, contudo vem ganhando cada vez mais atenção das evidências científicas (Andersson, Jerlström-hultqvist, Näsvall, 2015).

O GeneMANIA é um sistema de redes de associação (Networks) de genes, linhas ligam um gene ao outro com uma ou mais redes em comum. Foi utilizado para entender melhor a relação dos genes de risco para o TEA mais recorrentes nos estudos selecionados. Após adicionar os genes, o GeneMANIA mostrou que 58,43% dos genes se relacionam por Co-expressão (Co-expression), de acordo com o GeneMANIA são dados de expressão genética. Dois genes estão ligados se os seus níveis de expressão forem semelhantes entre condições num estudo de expressão genética. 11,46% para co-localização (co-localization), trata-se de Genes expressos no mesmo tecido ou proteínas encontradas no mesmo local. Dois genes estão ligados se ambos forem expressos no mesmo tecido ou se os seus produtos genéticos forem ambos identificados na mesma localização celular. 11,23% genes que se relacionam por Caminho (Pathway), no qual é quando dois produtos genéticos estão ligados se participarem da mesma reação dentro de uma via. 7,36% para Relações funcionais (Predicted), 1,50% para interações genéticas (Genetic Interactions) e 0,49% para interações físicas (Physical Interactions). Veja na (figura 2) abaixo a relação dos genes de acordo com suas respectivas redes de interação (GeneMANIA, 2025).

Figura 2 - Redes de interações (Networks) com genes com mais repetições dos estudos selecionados com atribuição de 7 via funcionais (Functions) (tabela 05).

1030



Fonte: Adptado de GeneMania (2025)

Em seguida foi aplicado um filtro de funções (Functions) que mais aparecem relacionadas aos 21 genes (tabela 2), o GeneMANIA permitiu 7 funções aplicadas, que foram a regulação do potencial de membrana (regulation of membrane potential) aparecendo em 8 genes; complexo metiltransferase (methyltransferase complex) em 7 genes; cognição (cognition) em 7 genes; comportamento (behavior) em 7 genes; regulação da expressão genética, epigenética (regulation of gene expression, epigenetic) em 6 genes; regulação da atividade de transportador (regulation of transporter activity) em 6 genes; metilação (methylation) em 6 genes; Os genes que mais optiveram relação com essas funções foram GRIN_{2B} (4 funções), SHANK₂ (4 funções), SHANK₃ (4 funções), PTEN (3 funções), NRXN₁ (3 funções) e SCN_{2A} (3 funções). Veja na (figura 2) acima os genes e funções em que aparecem associadas.

Os estudos de larga escala analisados nesse estudo apresentaram uma significativa importância da análise e exploração de genes de risco para o autismo como método promissor para compreensão de variantes não codificantes e de sua etiologia/origem, hoje, ainda desconhecida, complexa e multifatorial (Nóbrega *et al.*, 2024)

1031

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos muitas descobertas científicas foram evidenciadas para o Transtorno do Espectro do Autismo, tais como as genéticas. Os genes estão associados ao autismo e estudos afirmam correlação direta com as expressões fenotípicas. Foram encontrados e explorados 21 genes de risco que mais se repetiram nos estudos de Prakash e Benerjee, 2021; Zhou *et al.*, 2022; Fu *et al.* 2022, Abdi *et al.*, 2023, e Satterstrom *et al.*, 2020, desses se destacaram o GRIN_{2B} e o SCN_{2A} com 5 repetições, ou seja, presente em todos os estudos selecionados. Dentre as vias funcionais mais associadas a esses genes estão a regulação do potencial de membrana, complexo metiltransferase, cognição e comportamento. Todos os genes possuem natureza de herança *De novo*, uma origem rara e complexa. Por isso, são necessárias mais evidências científicas para entender as relações genótipo-fenótipo, tanto como o impacto do aparecimento de genes *De novo* em famílias não afetadas pelo autismo.

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, Dan I.; JERLSTRÖM-HULTQVIST, Jon; NÄSVALL, Joakim. Evolution of new functions de novo and from preexisting genes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 7, n. 6, p. a017996, jun. 2015.
- BAILEY, A. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, v. 25, n. 1, p. 63-77, jan. 1995.
- BONFIM, Tassia de Arruda et al. Assistência às famílias de crianças com Transtornos do Espectro Autista: percepções da equipe multiprofissional. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 31, dez. 2023.
- BORGES, Vinícius Magalhães; AZEVEDO MOREIRA, Lília Maria. Transtorno do espectro autista: descobertas, perspectivas e Autism Plus. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 17, n. 2, p. 230, 27 nov. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **TEA: saiba o que é o Transtorno do Espectro Autista e como o SUS tem dado assistência a pacientes e familiares.** 2 abr. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/tea-saiba-o-que-e-o-transtorno-do-espectro-autista-e-como-o-sus-tem-dado-assistencia-a-pacientes-e-familiares>. Acesso em: 11 maio 2024.
- CHOI, Leejee; AN, Joon-Yong. Genetic architecture of autism spectrum disorder: lessons from large-scale genomic studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 128, p. 244-257, set. 2021.
- GILLBERG, C.; FERNELL, E. Autism plus versus autism pure. *J. Autism. Dev. Disord.* New York, v. 44, n. 12, p. 3274-3276, 2014.
- GUPTA, Abha R.; STATE, Matthew W. Autismo: genética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28, suppl 1, p. s29—s38, maio 2006.
- NÓBREGA, Isabella de Sousa et al. The importance of large-scale genomic studies to unravel genetic risk factors for autism. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 11, p. 5816, 27 maio 2024.
- NÓBREGA, Isabella de Sousa et al. The importance of large-scale genomic studies to unravel genetic risk factors for autism. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 11, p. 5816, 27 maio 2024.
- PRAKASH, Anil; BANERJEE, Moinak. Genomic selection signatures in autism spectrum disorder identifies cognitive genomic tradeoff and its relevance in paradoxical phenotypes of deficits versus potentialities. *Scientific Reports*, v. 11, n. 10245, 2021.

RIBEIRO, Ana Clara Pinesso et al. Fatores etiológicos e riscos associados ao transtorno de espectro autista: revisão bibliográfica. **Jornal Paranaense de Pediatria**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2021.

SATTERSTROM, F. Kyle et al. Large-Scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. **Cell**, v. 180, n. 3, p. 568-584.e23, fev. 2020.

SEARLES QUICK, Veronica B.; WANG, Belinda; STATE, Matthew W. Leveraging large genomic datasets to illuminate the pathobiology of autism spectrum disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 46, n. 1, p. 55-69, 15 jul. 2020.

ZHOU, Xueya et al. Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. **Nature Genetics**, 18 ago. 2022.