

## O autismo: aspectos genéticos e seus biomarcadores: uma revisão integrativa

### Autism in genetic aspects and biomarkers: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv4n1-258

Recebimento dos originais: 15/01/2021

Aceitação para publicação: 10/02/2021

#### **Matheus De Luna Seixas Soares Lavor**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil  
E-mail: mattheusluna@gmail.com

#### **Catarina Nóbrega Lopes**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil  
E-mail: catariinanlopes@gmail.com

#### **Marina Mousinho De Pontes Damaceno**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil  
E-mail: damacemari@gmail.com

#### **Ludmyla Alves Da Silva**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil  
E-mail: ludmylaalves@gmail.com

#### **Cinthyia Gabrielle Conserva Alves**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil  
E-mail: cinthyagca@hotmail.com

#### **Fernando Caldeira Filho**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil  
E-mail: fefeucaldeira1@gmail.com

#### **Maria Eliziane Guimarães Menino**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM  
Endereço: Rua Clóvis de Holanda Calado 522, Cabedelo - PB, Brasil

E-mail: elizianeguimaraes.enf@gmail.com

**Tâmara Albuquerque Leite Guedes**

Fisioterapeuta - Mestre em Educação (UFPB)

Docente da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM

Endereço: BR-230, Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo - PB, Brasil

E-mail: talguedes@yahoo.com.br

## RESUMO

A partir de pesquisas e com o desenvolvimento de novas ferramentas para diagnóstico e tratamento, o cenário do autismo se expandiu. Assim, este artigo enfatiza aspectos genéticos e os biomarcadores envolvidos no contexto biológico. Observa-se que não há uma única causa de autismo, pois este se desenvolve a partir de uma combinação de influências genéticas e não genéticas, ou ambientais, mas o aumento do risco não se faz uma causa, visto que alterações genéticas associadas ao autismo também podem ser encontradas em pessoas que não tem a condição. Assim, pode-se concluir a complexidade do TEA e a necessidade de mais conhecimento.

**Palavras-chave:** Autismo. Aspectos genéticos. Biomarcadores.

## ABSTRACT

From researches and development of new tools for diagnosis and treatment, the autism scenario has expanded. Thus, this paper emphasizes the genetic aspects and the biomarkers involved in the biological context. It is observed that there is not a single cause of autism because autism develops from a combination of genetic and non-genetic or environmental influences, but increased risk is not a cause, since the associated genetic alterations autism can also be found in people who do not have a condition. In this way, the complexity of TEA and the need in this way, it can be concluded the complexity of ASD and the need for more knowledge.

**Keyword:** Autism, genetic aspects, biomarkers

## 1 INTRODUÇÃO

Autismo consiste em um transtorno do desenvolvimento que aparece nos primeiros anos de vida e interfere no desenvolvimento cerebral das habilidades de comunicação e interação social. Considerado um transtorno do neurodesenvolvimento, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) se caracteriza por manifestações comportamentais acompanhadas por déficits nos padrões de comportamentos, estereotipados, e um repertório restrito de interesses e atividades<sup>(1)</sup>.

A etiologia do TEA ainda permanece desconhecida, entretanto acredita-se que seja multifatorial, associada a fatores genéticos e neurobiológicos, isto é, anomalia anatômica ou fisiológica do sistema nervoso central, problemas constitucionais inatos e

interação entre múltiplos genes. Devido a influência genética no TEA, cada vez mais se pesquisa os fatores da expressão gênica e epigenética, visto que 80% da expressão de um gene depende do ambiente. A contribuição genética determinando o risco de se ter um transtorno se houver um parente afetado e comparar-se isso com o risco encontrado na população geral.

É importante salientar que, apesar de que os dados familiares indicam claramente os mecanismos genéticos na etiologia desses transtornos, os padrões de transmissão observados não correspondem às expectativas Mendelianas, ou seja, na maioria dos casos pode não haver uma correspondência direta entre ter uma anormalidade genética única e ter autismo.

Baio<sup>(3)</sup>, estimou que 01 a cada 59 nascidos vivos apresenta TEA. Essas estimativas de prevalência de TEA variaram entre os locais, de 13,1 a 29,3 por 1.000 crianças com 8 anos de idade, podendo variar também por sexo e raça / etnia. No Brasil, estimou-se que existam cerca de 2 milhões de autistas, até o ano de 2016, sendo o sexo masculino o mais acometido pelo transtorno<sup>(4)</sup>.

Nos últimos anos, uma série de estudos genéticos tem sido associadas a doenças mentais, utilizando principalmente análise de ligação gênica e biomarcadores. Porém, somente poucos genes específicos têm sido identificados. A maioria desses, só poderá ser reconhecida quando, literalmente, centenas de indivíduos afetados, e seus familiares, forem analisados, necessitando assim de diagnósticos precoce para o tratamento de tal patologia. Assim sendo, acredita-se que os aspectos genéticos e seus biomarcadores podem ser pontos cruciais no estudo do tratamento de TEA.

Desta forma, o trabalho aqui apresentado, justifica-se pela necessidade de apresentar informações voltadas para o diagnóstico e tratamento precoce para alcançar uma abordagem terapêutica mais eficaz nos aspectos genéticos e seus biomarcadores no TEA. Visto que na literatura atual são escassos estudos voltados para esta temática de forma detalhada. Diante dessa situação, o presente artigo teve como objetivo descrever e avaliar os principais aspectos genéticos e seus biomarcadores em pacientes com TEA.

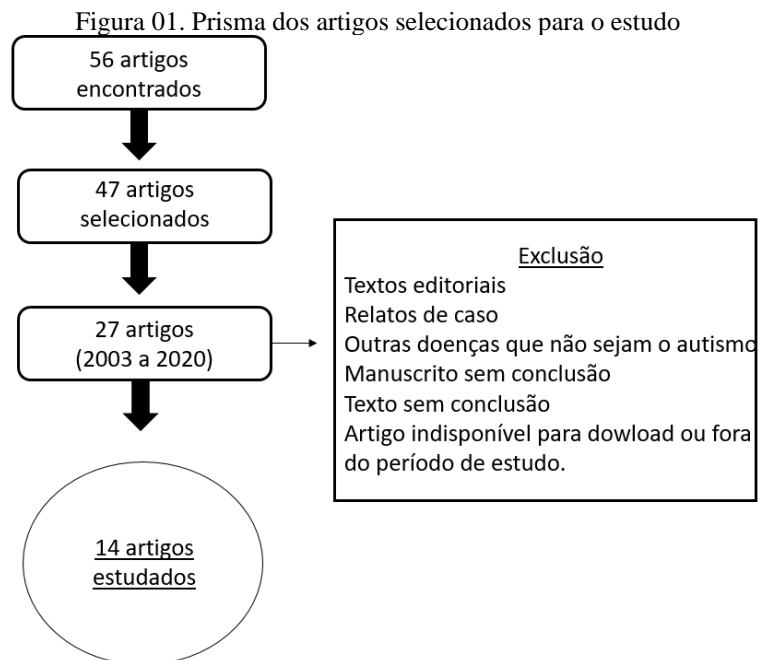
## 2 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa, a partir de fontes secundárias mediante busca eletrônica de artigos indexados nas base de dados disponíveis: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed. Tais bases de dados científicas foram escolhidas de acordo com a relevância e expressão no meio científico com amplo acervo na área da saúde.

A revisão integrativa apresentou-se como um método de revisão mais amplo, pois permitiu incluir literatura teórica e empírica bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativa e qualitativa). Os estudos incluídos na revisão foram analisados de forma sistemática em relação aos seus objetivos, materiais e métodos, permitindo que o leitor analise o conhecimento pré-existente sobre o tema investigado<sup>(5)</sup>.

Quanto aos critérios de inclusão, utilizou-se os descritores e suas combinações na língua portuguesa e inglesa: autismo AND genética AND biomarcadores AND marcadores biológicos; sendo encontrado um total de 56 artigos. Destes foram selecionados os artigos com texto completo, totalizando 47 artigos. Outro critério definido foi o período entre 2013 e 2020, resultando em um total de 27 artigos, pesquisados em março de 2018.

Foram excluídos os textos editoriais (2), relatos de casos (1), artigos que envolvem outras doenças que não sejam o autismo (7), manuscrito sem conclusão (2), artigo indisponível para abertura (1), além dos artigos publicados fora do período selecionado. Dessa maneira, após analisados e excluídos aqueles que não atingiam os critérios de seleção, a busca final resultou na seleção de 14 artigos (Figura 1).



Os artigos selecionados foram analisados pelos pesquisadores na íntegra sendo registrados em uma ficha de coleta de dados específica, registrando o nome do artigo, a

revista de publicação, o ano de publicação, o tipo do estudo, o objeto de estudo, principais resultados e contribuições científicas da publicação.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao planejamento de pesquisa, foi traçada com base em Souza, Silva e Carvalho<sup>(6)</sup>, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados retirados dos artigos foram executadas de maneira descritiva, propiciando analisar, enumerar, relatar e categorizar os dados, com o propósito de unir o entendimento gerado sobre o tema debatido na revisão.

### 3 RESULTADOS

Os 14 artigos selecionados estão apresentados no quadro abaixo conforme o título, ano de publicação, revista, desenho metodológico e objetivo do estudo. Quanto ao ano de publicação entre os artigos selecionados para o estudo, verifica-se 01 (7%) no ano de 2013, 05 (35%) no ano de 2014, 01 (7%) no ano de 2015, 05 (35%) para 2016, 01 (7%) em 2018 e 01 (7%) para o ano de 2020.

Dos quatorze artigos selecionados, cinco deles foram do tipo caso de controle, cinco do tipo experimental, três do tipo revisão bibliográfica e um do tipo estudo exploratório.

Quadro 01. Relação dos artigos selecionados na pesquisa conforme critérios de inclusão.

<b>Autores</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>ANO</b>	<b>REVISTA</b>	<b>DESENHO DO ESTUDO</b>	<b>OBJETIVO</b>
Ginsberg; Rubin; Natowicz	Patterning of Regional Gene Expression in Autism: New Complexity	2013	Scientific Reports	Artigo Caso-Controle	Analisar se as distinções de expressão gênica entre a área de Broadmann 19 do cortex occipital e do cortex cerebelar são atenuadas no cérebro autista.
Isshik et al.	Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism	2014	Nature Communications	Artigo Experimental	Analisar neurônios in vivo e imagens no córtex pós-natal precoce de modelos de camundongos TEA, estudando se a deficiência na dinâmica sináptica pode ser um componente central das alterações patológicas precoces no início do TEA e um possível alvo de intervenção precoce para a doença.

Stoner et al.	Patches of disorganization in the neocortex of children with Autism	2014	N Engl J Med	Estudo exploratório	Examinar sistematicamente a arquitetura neocortical durante os primeiros anos após o início do autismo.
Wang et al.	Hypermethylation of the enolase gene (ENO2) in autism	2014	Revista Europeia de Pediatria	Artigo Caso-controle	Estudar o perfil de metilação de linfócitos periféricos de crianças autistas e seus controles pareados por idade usando uma abordagem de microchip de metilação.
Main et al.	Lack of Evidence for Genomic Instability in Autistic Children as Measured by the Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome Assay	2014	Autism Research	Artigo Caso-controle	Testar a hipótese de que o dano ao DNA é aumentado em crianças com autismo e que o status da vitamina B pode explicar variações na integridade do genoma entre crianças autistas e normais.
Prilutsky et al.	iPSC - derived neurons as a higher-throughput readout for autism: promises and pitfalls	2014	Trends in molecular Medicine	Revisão de Literatura	Mostrar um panorama geral dos esforços para estudar os neurônios derivados da iPSC como um modelo para o autismo, e averiguar se a expressão genética pode ser usada como um marcador de doença reprodutível e estável
Gallagher et al.	Ankrd11 is a chromatin regulator involved in autism that is essential for neural development	2015	Developmental Cell	Artigo Experimental	Identificar a implicação do Ankrd11 como um co-regulador nuclear no cérebro em desenvolvimento, regulando a expressão gênica e assim determinando a proliferação precursora, neurogênese e posicionamento neuronal.
Kalkan et al.	Potential of GRID2 receptor gene for preventing TNF-induced neurodegeneration in autism	2016	Neuroscience Letters – Elsevier	Artigo Caso-controle	Entender os efeitos neurodegenerativos do TNF- $\alpha$ e identificar a via potencial entre o TNF alfa e o receptor ionotrópico GRID2, objetivamos compor modelagem celular do autismo com neurodegeneração induzida pelo TNF.

Poolpal et al.	Increased expression of the PI3K catalytic subunit p110 $\alpha$ underlies elevated S6 phosphorylation and protein synthesis in an individual with autism from a multiplex family	2016	Molecular autism	Artigo Caso-controle	Realizar uma triagem funcional de linhagens celulares de pacientes com autismo idiopático para defeitos na sinalização PI3K / mTOR, testar se análises funcionais adicionais são ideais para mostrar mecanismos moleculares subjacentes e constatar essa abordagem como biomarcadora para a formulação de alvos terapêuticos
Wen; Alshikho; Herbert	Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling	2016	Plos one - A Peer-Reviewed Open Access Journal	Revisão de Literatura	Caracterizar sistematicamente ontologias, vias e ligações funcionais genéticas no grande conjunto de genes agora associados a distúrbios do espectro do autismo (ASDs).
Zhang; Zhang; Li	Liver X receptor- $\beta$ improves autism symptoms via downregulation of $\beta$ -amyloid expression in cortical neurons	2016	Italian Journal of Pediatrics	Artigo Experimental	Verificar a atividade de um agonista (T0901317) do receptor LXR $\beta$ (receptor hepático) na redução da geração de peptídeo beta amilóide (AB), bem como no aumento da sua degradação no tecido cerebral em ratos. Foi verificado redução dos níveis de AB, aumento de sua degradação e melhora do comportamento autista naquele grupo tratado com o agonista T0901317
Ferreira; Oliveira	Autismo e Marcadores Precoces do Neurodesenvolvimento	2016	Revista Científica da Ordem dos Médicos	Estudo experimental	Verificar quais os marcadores precoces do desenvolvimento psicomotor ou neurodesenvolvimento, que se correlacionam significativamente com a gravidade da clínica central do autismo, quocientes de desenvolvimento e com a função adaptativa.

Santos; Melo	A genética associada aos transtornos do espectro autista	2018	Conexão CI	Revisão de literatura	Reunir estudos que comprovem fatores genéticos determinantes e delimitar genes que possuam alterações específicas que diretamente favorecem a manifestação da sintomatologia dos TEA
Oliveira et al.	O transcriptoma de células neuronais derivadas de iPSC revela um módulo de genes co-expressos consistentemente associados ao distúrbio do espectro do autismo	2020	Psiquiatria Molecular	Artigo Experimental	Examinou-se o transcriptoma de células neuronais derivadas de iPSC de uma coorte normocefálica de ASD composta principalmente por indivíduos de alto funcionamento e de indivíduos não-ASD.

#### 4 DISCUSSÃO

Oliveira et al.<sup>(7)</sup>, aponta que fatores genéticos desempenham um papel importante no TEA, um distúrbio do desenvolvimento neurológico, que afetam pelo menos 1% da população. O transcriptoma em células progenitoras neuronais analisado pelos autores, derivado da células-tronco pluripotentes induzidas e dos neurônios dos controles e uma amostra de TEA enriquecida com pacientes normocefálicos de alto funcionamento nos quais a doença provavelmente segue um padrão oligogênico ou poligênico de herança, pois não identificou-se nenhuma potencial nova rara mutação prejudicial da perda de função que poderia explicar isoladamente a doença nesses indivíduos.

Pacientes com TEA apresentaram desregulação da expressão de um módulo de genes co-expressos envolvidos na síntese de proteínas em células progenitoras neuronais, e um módulo de genes relacionados à sinapse e um módulo relacionado à tradução em neurônios.

Desta forma, Santos e Melo<sup>(8)</sup>, afirmam que os avanços no campo da genética, a exemplo de investigações do genoma de indivíduos, afetados pelos TEA, promoveram informações sobre a fisiopatologia desses transtornos. Apesar de anomalias de quase todos os cromossomos já terem sido associadas ao autismo, esses avanços permitiram detectar bases genéticas heterogêneas e complexas de deficiência e, parcialmente, a compreensão de processos que resultam diferentes fenótipos.



Os estudos do tipo casos de controle foram dos autores Wang et al.<sup>(9)</sup>, Kalkan et al.<sup>(10)</sup>, Ginsberg, Rubin e Natowicz<sup>(11)</sup>, Main et al.<sup>(12)</sup> e Poolpal et al.<sup>(13)</sup>. Em síntese, os cinco artigos analisaram dois grupos de pessoas, com e sem o transtorno, e em cada um desses dois grupos, verificou-se o número de indivíduos expostos a algum fator de risco.

De acordo com Wang et al.<sup>(9)</sup>, o autismo é um distúrbio do neurodesenvolvimento altamente heterogêneo, com uma etiologia e um fenótipo genético, complexo e sobreposto a doenças genéticas monogênicas, como a síndrome do X frágil. Isso tornou o autismo diagnosticado clinicamente como um espectro de distúrbios, ao invés de uma doença clínica distinta, significando que os sintomas podem estar presentes em uma variedade de combinações com gravidades distintas. Esse distúrbio tem manifestações cognitivas variáveis, atingindo desde uma criança não verbal e com retardo mental a um estudante universitário de alto desempenho, com QI acima da média e com habilidades sociais inadequadas. Portanto, não é surpreendente ver a discrepância do ponto de vista clínico.

Na análise de Wang et al.<sup>(9)</sup>, os cinco casos iniciais submetidos ao estudo de descoberta, com o Imunoprecipitação de DNA Metilado (IDM), foram bem caracterizados, pois todos eles apresentam um quadro clínico autístico semelhante e típico, com características como incapacidade de comunicação. No entanto, o restante do conjunto, com maior número de casos para confirmação, foi mais heterogêneo. Do ponto de vista técnico, experimentos de RT-PCR foram realizados manualmente, mas IDM foi feito automaticamente, o que poderia ser outro fator que influenciou os resultados.

Já no estudo realizado por Kalkan et al.<sup>(10)</sup> os autores observaram que, como uma citocina pró-inflamatória, a estimulação do TNF- $\alpha$  nas células-tronco neurais tem um efeito na expressão do gene GRID2. O aumento da proteína caspase-3 dependente da estimulação do TNF - demonstrou que a caspase-3 ativa cascatas apoptóticas e induz neurodegeneração. O aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias poderia desempenhar um papel na fisiopatologia do autismo. A identificação de citocinas que servem como papel chave pode ajudar a determinar a direção e levar à compreensão dos transtornos do espectro do autismo. Além de TNF- afetar Caspase-3 diretamente, leva a apoptose neuronal e isso pode causar ao autismo.

Ainda de acordo com o estudo de Kalkan et al.<sup>(10)</sup>, os autores destacam que o autismo com formas leves e atípicas é um dos mais comuns, com distúrbios do neurodesenvolvimento. Algumas descobertas sugerem que o TEA não é uma doença, ele surge devido fatores genéticos, mas os fatores ambientais também estão entre suas causas.

Além disso, diferentes estudos demonstraram distúrbios imunológicos relacionados a vários tipos de respostas celulares ou humorais de pacientes com autismo. Nesse mesmo estudo, curiosamente, os auto anticorpos maternos causaram um efeito negativo no desenvolvimento cerebral e no período pré-natal foram detectados com autismo. Além disso, dados obtidos de experimentos no nível celular mostraram que nos neurônios associados ao glutamato, a estimulação interage com os radicais de formação do oxigênio. Esses radicais levam tanto à liberação de glutamato quanto à inibição da recaptção, causando assim um ciclo contínuo.

Ginsberg, Rubin e Natowicz<sup>(11)</sup> analisaram se as distinções de expressão gênica entre a área de Broadmann 19 do córtex occipital e do córtex cerebelar, foram atenuadas em cérebro de pessoas com autismo, em relação ao cérebro controle. Esses autores perceberam uma diferença quanto a variação genética entre tais grupos, principalmente no grupo de crianças com autismo, e diante de uma busca qualitativa, os autores afirmaram que mesmo com essas diferenças, as funções biológicas dos genes foram semelhantes, incluindo genes associados ao desenvolvimento de sinapses ou à função sináptica. Segundo os mesmos autores, isto ocorreu, provavelmente, devido a uma consequência das múltiplas condições primárias subjacentes, o que leva a modelos diferentes de um conectoma cerebral alterado no autismo. Além disso, autores como Voineagu et al.<sup>(14)</sup> confirmaram uma atenuação da diferença de expressão de RNA entre o córtex frontal e temporal no cérebro autista em comparação com o cérebro controle. Entretanto, a atenuação das diferenças de expressão gênica, que foi encontrada no córtex frontal versus temporal autista, não é generalizável para todas as regiões corticais, uma vez que não é notada no córtex occipital vs. córtex cerebelar.

Main et al.<sup>(12)</sup>, por sua vez, buscaram relacionar a maior instabilidade genômica com o autismo, a partir da hipótese de que o dano ao DNA é aumentado em crianças com autismo e que a vitamina B pode explicar variações na integridade do genoma. Logo, os autores afirmam, com base nos resultados encontrados, ser improvável que o metabolismo e o reparo do DNA estejam substancialmente deficientes no autismo, ou seja, é provável que a instabilidade genômica não seja uma característica da etiologia desse transtorno. Além disso, os autores observaram um aumento dos níveis de riboflavina no sangue de crianças com autismo, porém essa observação requer investigação adicional para determinar a possibilidade de replicação para identificar possíveis mecanismos.

O último estudo do tipo caso de controle foi o de Poopal et al.<sup>(13)</sup>, no qual usando linhagens de células linfoblastóides de pacientes com autismo idiopático, foi confirmado que defeitos na fosforilação de S6 ocorrem em desordens do TEA de etiologia desconhecida. Foi mostrado que esse defeito é causado por alterações na sinalização PI3K/mTOR. A sinalização PI3K alterada se deve a uma predisposição genética dentro desta família e não a um artefato causado pelo processo de geração de células linfoblastóides.

Os artigos de Prilutsky et al.<sup>(15)</sup> e de Wen et al.<sup>(16)</sup> são do tipo revisão bibliográfica. O primeiro<sup>(15)</sup> apresenta uma visão geral dos esforços para estudar os neurônios derivados das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) como um modelo para o autismo. Nesta pesquisa, os autores destacam que a recente introdução de estratégias de Indução de Células-tronco Pluripotente (ICP) fornece uma ferramenta muito promissora para a criação de modelos ex vivo de transtornos do desenvolvimento neurológico. Esta abordagem é particularmente relevante para o autismo porque o TEA é específico do paciente e o tecido neuronal do paciente é inacessível. Os neurônios derivados da ICP fornecem uma alternativa ideal ao tecido cerebral in situ. No entanto, as abordagens de triagem fenotípica usadas atualmente não são robustas e escalonáveis o suficiente para medições de alto rendimento de estressores farmacológicos. A atenuação das diferenças de expressão gênica encontradas no córtex frontal versus temporal autista não é generalizável para todas as regiões corticais, uma vez que não é observada no córtex occipital vs. córtex cerebelar. Os resultados também indicaram que estudos de expressão gênica diferencial regional precisam abordar a variabilidade genética dentro de grupos.

Na análise feita por Wen et al.<sup>(16)</sup> mostram que as vias de sinalização de cálcio e das proteínas quinases ativadas por mitógeno (PQAM), estão diretamente associadas a TEA. Ambas as vias desempenham um papel central em uma ampla gama de processos biológicos, cujas atividades, quando anormais, podem comprometer o resultado biológico e contribuir não apenas para características próprias do TEA, mas também para uma série de outras vulnerabilidades. Parece bastante possível que o TEA possa, em grande medida, surgir ou emergir de vulnerabilidades relacionadas a um conjunto de genes pleiotrópicos que também estão associados a múltiplos problemas sistêmicos co-mórbidos e que também se sobrepõem a outras condições.

Os estudos do tipo experimental foram os de Gallagher et al.<sup>(17)</sup>, Isshiki et al.<sup>(18)</sup> e Zhang; Zhang e Li<sup>(19)</sup>. Esses três últimos determinaram um objeto de estudo, selecionaram

as variáveis que seriam capazes de influenciá-lo, definiram as formas de controle e observaram os efeitos que a variável produz no objeto.

Corroborando com Prilutsky et al.<sup>(15)</sup>, Gallagher et al.<sup>(17)</sup>, mencionam que o TEA é uma constelação de neurodesenvolvimento relacionado ao comportamento distúrbios com um forte componente genético. Muitos genes têm sido associados com TEA, e uma questão-chave é como eles causam comportamentos do tipo TEA. A esse respeito, um subconjunto de genes regula a sinaptogênese, mas um outro subconjunto não tem função identificada no cérebro. Portanto, esses autores concentraram em um dos últimos genes que codificam uma proteína nuclear, Ankrd11, que foi implicado como um co-regulador da transcrição. Indivíduos com mutações do Ankrd11, exibem neurodesenvolvimento fenótipos, incluindo aspectos do espectro autista, deficiência cognitiva, e perturbações neuroanatômicas, como heterotopias periventriculares. Nesse sentido, foi possível mostrar que o gene Ankrd11 desempenha um papel importante durante o desenvolvimento neural, agindo para determinar a expressão gênica e, assim, a proliferação de precursores neurais embrionários e gênese e posicionamento dos neurônios recém-nascidos.

Já no estudo de Isshiki et al.<sup>(18)</sup>, os autores estudaram os neurônios *in vivo* e imagens no córtex pós-natal em camundongos com autismo, buscando analisar se a deficiência na dinâmica sináptica pode ser um componente central das alterações patológicas no início da doença. Esses estudos mostram regularidades consistentes na dinâmica de neurônios PSD-95-positivas, que podem subsequentemente contribuir para conectividade sináptica estável. Em contraste, neurônios recebendo entradas do tálamo, detectadas pela presença de gefirina são maiores, altamente estáveis e não afetados em modelos de camundongos com a doença. Segundo os autores, nos camundongos com e sem a doença, a duplicação humana 15q11-13 e mutação pontual de neurologina-3 R451C, mostraram fenótipos altamente similares na dinâmica da coluna. Esta deficiência seletiva na dinâmica de neurônios positivos para PSD-95 que recebem projeções intracorticais, pode ser um componente de alterações patológicas e ser um alvo potencial de intervenção precoce no diagnóstico do autismo.

Zhang; Zhang e Li<sup>(19)</sup>, concluíram que o receptor LXR $\beta$  pode inibir a produção do peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e aumentar a degradação de A $\beta$ , reduzindo assim a geração cerebral de A $\beta$ , aumentando a expressão de proteínas relacionadas à autofagia, reduzindo a expressão das proteínas da via de sinalização Ras / Raf / Erkl / 2 e melhorando os sintomas do autismo.

O estudo do tipo exploratório foi o de Stoner et al.<sup>(20)</sup>, no qual, estudaram sistematicamente a arquitetura neocortical durante os primeiros anos após o início do autismo e observaram manchas focais de citoarquitetura laminar anormal e desorganização cortical de neurônios, em tecido cortical pré-frontal e temporal em 10 de 11 crianças com autismo e de 1 de 11 crianças não afetadas. Ainda segundo esses autores, houve heterogeneidade entre os casos em relação aos tipos de células que foram mais anormais nas manchas e as camadas que foram mais afetadas pelas características patológicas, sendo que a reconstrução tridimensional dos marcadores de camada confirmou a geometria focal e o tamanho das manchas. Ferreira e Oliveira<sup>(21)</sup> apontam que anormalidades podem representar um conjunto comum de características neuropatológicas de desenvolvimento que fundamentam o autismo e provavelmente resultam da desregulação da formação de camadas e da diferenciação neuronal específica da camada nos estágios de desenvolvimento pré-natal.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O autismo é um distúrbio do neurodesenvolvimento considerado como sendo uma etiologia e um fenótipo genético, complexo e sobreposto a doenças genéticas monogênicas, como a síndrome do X frágil.

Alguns estudos mostram que o TEA não é uma doença, ele surge devido fatores genéticos, mas os fatores ambientais também estão entre suas principais causas.

Percebe-se que nos pacientes com TEA existe uma vasta diferença de expressão de RNA entre o córtex frontal e temporal no cérebro autista em comparação com o cérebro controle. Outro fator considerado como sendo um biomarcador de TEA são vias de sinalização de cálcio e das proteínas quinases ativadas por mitógeno (PQAM).

Verifica-se que diferentes autores concordam que o autismo ainda é algo muito complexo com vários aspectos serem pesquisados e descobertos. Sabe-se que não há uma única causa de autismo, pois estudos analisados sugerem que o autismo se desenvolve a partir de uma combinação de influências genéticas e não genéticas, ou ambientais.

Além disso, constatou-se que o TEA apresenta uma ampla gama de severidade e prejuízos, sendo frequentemente a causa de deficiência grave, representando um grande problema de saúde pública. Há uma heterogeneidade na apresentação fenotípica do TEA, tanto com relação à configuração e severidade dos sintomas comportamentais.

Dessa maneira, ressalta-se a importância do desenvolvimento de pesquisas nessa área, principalmente em âmbito nacional, para possibilitar reflexões e questionamentos sobre a temática em questão.

## REFERÊNCIAS

1. DSM-V, American Psychiatric Association - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais 5ªed. Edit. Artes Médicas, 2014.
2. Gomes PT, Lima LH, Bueno MK, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. *J Pediatr*. 2015; 91: 111-121.
3. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018; 67(6): 1–23.
4. Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE). Número de pessoas com Autismo aumenta em todo o Brasil. Brasil. 2017.
5. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão, CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta Paul Enferm*. 2009; 22(4): 434-8.
6. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 8(1): 102-6.
7. Oliveira KG, Fogo MS, Pinto BG, Alves AY, Suzuki AM, Morales AG, Ezquina S, Sosa OJ, Sutton GJ, Sunaga-Franze DY, Bueno AP, Seabra G, Sardinha L, Costa SS. O transcriptoma de células neuronais derivadas de iPSC revela um módulo de genes co-expressos consistentemente associados ao distúrbio do espectro do autismo. [Psiquiatria Molecular](#), 2020.
8. Santos SA, Melo HCS. A genética associada aos transtornos do espectro autista. *Conexão CI*, 2018; 13(3): 69-78.
9. Wang Y, et al. Hypermethylation of the enolase gene (ENO2) in autism. *European journal of pediatrics*. 2014; 173(9): 1233-1244.
10. Kalkan Z, et al. Potential of GRID2 receptor gene for preventing TNF-induced neurodegeneration in autism. *Neuroscience letters*. 2016; 620: 62-69.
11. Ginsberg MR, Rubin RA, Natowicz MR. Patterning of regional gene expression in autism: new complexity. *Sci Rep*. 2013; 3:1831.
12. Main PAE, et al. Lack of Evidence for Genomic Instability in Autistic Children as Measured by the Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome Assay. *Autism Research*. 2015; 8(1): 94-104.
13. Poopal AC, et al. Increased expression of the PI3K catalytic subunit p110 $\delta$  underlies elevated S6 phosphorylation and protein synthesis in an individual with autism from a multiplex family. *Molecular autism*. 2016; 7(1): 3.

14. Voineagu I, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011; 474(7351): 380-384.
15. Prilutsky D, et al. iPSC-derived neurons as a higher-throughput readout for autism: promises and pitfalls. *Trends in molecular medicine*. 2014; 20(2): 91-104.
16. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR. Pathway network analyses for autism reveal multisystem involvement, major overlaps with other diseases and convergence upon MAPK and calcium signaling. *PloS one*. 2016; 11(4): e0153329.
17. Gallagher D, et al. Ankrd11 is a chromatin regulator involved in autism that is essential for neural development. *Developmental cell*. 2015; 32(1): 31-42.
18. Isshiki M, et al. Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nature communications*. 2014; 5(4742): 1-15.
19. Zhang JX, Zhang J, Li Y. Liver X receptor- $\beta$  improves autism symptoms via downregulation of  $\beta$ -amyloid expression in cortical neurons. *Italian journal of pediatrics*. 2016; 42(1): 46.
20. Stoner R, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(13): 1209-1219.
21. Ferreira X, Oliveira G. Autismo e Marcadores Precoces do Neurodesenvolvimento. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*, 2016; 29(3): 168-175.