



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

MTHFR C677T GENE (rs1801133) AND SUSCEPTIBILITY TO AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)

GEN MTHFR C677T (rs1801133) Y SUSCEPTIBILIDAD AL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Mariane Rocha Stellato¹, Viviane Bellucci Pires de Almeida²

e524866

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i2.4866>

PUBLICADO: 02/2024

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa que provavelmente é causada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e bioquímicos. Objetivo: Potencial associação entre o gene MTHFR C677T (rs1801133) e o TEA e a regulação da expressão gênica. Estudos demonstraram resultados positivos com a utilização de suplementos como as vitaminas do complexo B, especialmente o ácido fólico, vitaminas A, C, E, e ainda o consumo de uma dieta a base de frutas, legumes, verduras, cereais e gorduras insaturadas. Metodologia: Revisão da literatura científica em bases de dados públicas sobre o assunto abordado. Resultados: Estudos têm investigado a possível relação entre polimorfismos no gene MTHFR C677T e o risco de TEA. Esses polimorfismos reduzem a atividade enzimática do MTHFR, que é importante para a metilação do DNA. A suplementação de ácido fólico durante a gravidez tem se mostrado eficaz tanto na redução do risco de TEA nos descendentes, quanto na melhoria dos sintomas e comportamentos associados ao transtorno. Além disso, outros nutrientes importantes na síntese do folato, como as vitaminas B12, B6, colina e antioxidantes, também devem ser considerados. Conclusões: A variante genética T é comum na população geral, sendo uma maior porcentagem em heterozigotos. A associação entre a variante MTHFR C677T (rs1801133) e o TEA sugere benefícios da suplementação com ácido fólico, vitaminas do complexo B, A, C e E, bem como uma dieta rica em frutas, vegetais, cereais integrais e gorduras. É importante também considerar outras enzimas como a CBS, COMT, MTRR e BHMT.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Espectro Autista (TEA). MTHFR. Polimorfismo. Suplementação.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex condition likely caused by a combination of genetic, environmental, and biochemical factors. Objective: To explore the potential association between the MTHFR C677T gene (rs1801133) and ASD and gene expression regulation. Studies have shown positive results with the use of supplements such as B-complex vitamins, especially folic acid, vitamins A, C, E, and the consumption of a diet based on fruits, vegetables, greens, whole grains, and unsaturated fats. Methodology: Literature review in public databases on the discussed subject. Results: Studies have investigated the possible relationship between polymorphisms in the MTHFR C677T gene and the risk of ASD. These polymorphisms reduce the enzymatic activity of MTHFR, crucial for DNA methylation. Folic acid supplementation during pregnancy has proven effective in reducing the risk of ASD in offspring and improving symptoms and behaviors associated with the disorder. Additionally, other nutrients important in folate synthesis, such as vitamins B12, B6, choline, and antioxidants, should also be considered. Conclusions: The T genetic variant is common in the general population, with a higher percentage in heterozygotes. The association between the MTHFR C677T variant (rs1801133) and ASD suggests benefits of supplementation with folic acid, B-complex

¹ Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

² Nutricionista pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas, especialista em Nutrição, Saúde e Qualidade de Vida pela Unicamp, mestre e doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Professora do Curso de Nutrição no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

vitamins, A, C, and E, as well as a diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and fats. It is also important to consider other enzymes such as CBS, COMT, MTRR, and BHMT.

KEYWORDS: Autism Spectrum Disorder (ASD). MTHFR. Polymorphism. Supplementation.

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es una afección compleja que probablemente sea causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y bioquímicos. Objetivo: Posible asociación entre el gen MTHFR C677T (rs1801133) y el TEA y la regulación de la expresión génica. Los estudios han demostrado resultados positivos con el uso de suplementos como las vitaminas del grupo B, especialmente el ácido fólico, las vitaminas A, C, E, y también el consumo de una dieta basada en frutas, verduras, cereales y grasas insaturadas. Metodología: Revisión de la literatura científica en bases de datos públicas sobre el tema abordado. Resultados: Los estudios han investigado la posible relación entre los polimorfismos en el gen MTHFR C677T y el riesgo de TEA. Estos polimorfismos reducen la actividad enzimática de MTHFR, que es importante para la metilación del ADN. Se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico durante el embarazo es eficaz tanto para reducir el riesgo de TEA en la descendencia como para mejorar los síntomas y comportamientos asociados con el trastorno. Además, también hay que tener en cuenta otros nutrientes importantes en la síntesis de folato, como las vitaminas B12, B6, colina y antioxidantes. Conclusiones: La variante genética T es frecuente en la población general, con mayor porcentaje en heterocigotos. La asociación entre la variante MTHFR C677T (rs1801133) y el TEA sugiere los beneficios de la suplementación con ácido fólico, vitaminas B, A, C y E, así como una dieta rica en frutas, verduras, cereales integrales y grasas. También es importante tener en cuenta otras enzimas como CBS, COMT, MTRR y BHMT.

PALABRAS CLAVE: Trastorno del Espectro Autista (TEA). MTHFR. Polimorfismo. Suplementación.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) refere-se a um conjunto de distúrbios neurológicos, destacados por três sintomas principais: dificuldade de interação social, comunicação verbal e não verbal e comportamentos repetitivos.³¹ Estatísticas revelam que meninos são cinco vezes mais propensos a receberem um diagnóstico de TEA do que as meninas.⁵ Os sintomas de autismo apresentados por pessoas dentro do espectro podem variar em intensidade e padrão, com alguns apresentando deficiências significativas, enquanto outros mostram apenas deficiências leves.^{23,34} Observam-se *déficits* nas habilidades sociais e de comunicação recíprocas, anormalidades no desenvolvimento da linguagem, e manifestação de comportamentos ou interesses restritos.⁴

O aumento da ocorrência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em diferentes populações, associado à sua complexidade, representa uma questão importante para pesquisadores e profissionais de saúde que buscam compreender suas causas e possíveis fatores de risco. Dentre os aspectos investigados, destaca-se o gene MTHFR C677T, que tem despertado um interesse crescente devido à sua possível relação com o desenvolvimento do TEA. A metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima essencial no metabolismo do ácido fólico e na conversão da homocisteína em metionina.

O polimorfismo C677T no gene MTHFR é uma das variantes genéticas mais comuns. Essa variante pode reduzir a eficiência da enzima MTHFR na produção de grupos metil, podendo afetar negativamente a expressão gênica e a via metabólica de um carbono, bem como ao acúmulo de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

homocisteína no organismo e este está diretamente relacionado ao desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos, como o autismo. A enzima MTHFR é essencial na conversão da homocisteína em metionina, regulando seus níveis. Tanto a homocisteína quanto o estresse oxidativo estão relacionados a distúrbios neuropsiquiátricos, como o autismo. Variantes genéticas, especialmente o polimorfismo C677T, associado ao gene MTHFR, podem diminuir a eficiência na produção de grupos metil, impactando adversamente a expressão gênica e a eficácia da via metabólica de um carbono.¹²

MÉTODOS

O objetivo desta pesquisa foi investigar e mapear a literatura científica existente sobre os polimorfismos do gene MTHFR C677T, sua associação com o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a possível modulação dessa enzima a partir do uso de suplementos e uma dieta a base de frutas, legumes, verduras, cereais e gorduras insaturadas. Analisamos os títulos, resumos e resultados dos artigos disponíveis. A pesquisa foi conduzida utilizando fontes de dados públicas acessíveis por meio de pesquisas nos seguintes sites: PubMed (<http://www.pubmed.gov/>), Science Direct (www.sciencedirect.com), Scientific Electronic Library Online – SciELO (<http://www.scielo.org/>), Scholar Google (<http://scholar.google.com/>), Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>), A Cell Press Journal (<https://www.cell.com/>), Springer Link (<https://link.springer.com/>) e Open Science Publications (<https://www.opensciencepublications.com/>).

Após a leitura de 81 artigos, foram selecionados 55 artigos em concordância ao objetivo do estudo, seguido da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sendo os de exclusão, aqueles que não estavam disponíveis gratuitamente e os critérios de inclusão, artigos que estavam em inglês e português, artigos de revisão, meta-análises, casos controle e capítulos de livros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) compreende um conjunto de distúrbios no neurodesenvolvimento que se manifestam por meio de comportamentos repetitivos e deficiências na comunicação social, sendo associados a fatores genéticos e outras causas. Por muito tempo, acreditava-se que o autismo era aleatório, ou seja, que não tinha uma causa genética. No entanto, estudos com gêmeos mostraram que gêmeos monozigóticos, que compartilham 100% de seus genes, têm muito mais chance de ambos serem diagnosticados com autismo do que gêmeos dizigóticos, que compartilham apenas 50% dos genes. As taxas de concordância para autismo entre gêmeos monozigóticos variam de 92% a 96%, enquanto as taxas entre gêmeos dizigóticos variam de 0% a 24%. Isso sugere que os genes desempenham um papel importante no desenvolvimento do autismo.¹⁵

Estudos recentes mostraram também que, se uma criança é diagnosticada com TEA, a taxa de prevalência de TEA em seu(s) irmão(s) é de 20 a 40 vezes maior do que na população em geral. O risco de recorrência em irmãos para TEA foi estimado em 20%, sendo que os irmãos do sexo



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

masculino apresentam um risco mais elevado. Esses dados sugerem que os genes são responsáveis por pelo menos parte da variação observada na prevalência do autismo.⁴¹

Nas últimas décadas, foram identificados vários genes suscetíveis ao TEA, que coletivamente representam cerca de 10 a 20% dos casos. Erro! Fonte de referência não encontrada. O conhecimento dos genes envolvidos no TEA é uma ferramenta fundamental para investigar a especificidade da condição, bem como as características neurobiológicas e cognitivas compartilhadas com outros distúrbios clinicamente distintos.¹¹

Em termos de definição de fatores de risco do TEA, há um consenso sobre o quadro multifatorial da etiologia, sugerindo que, na maioria dos casos, o autismo resulta da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais, como frequentemente demonstrado para outras doenças complexas.³

Uma alimentação desequilibrada, especificamente a deficiência de ácido fólico, um nutriente essencial para o desenvolvimento fetal, pode ser um fator de risco para o autismo. Isso ocorre porque o gene MTHFR, responsável pela regulação do folato, é menos ativo no genótipo MTHFR 677 TT, podendo levar a uma redução dessa enzima. Isso resulta em metabolismo ineficiente do folato, elevação dos níveis de homocisteína plasmática e capacidade reduzida de metilação, sobretudo em indivíduos com baixos níveis de vitaminas B.¹⁹

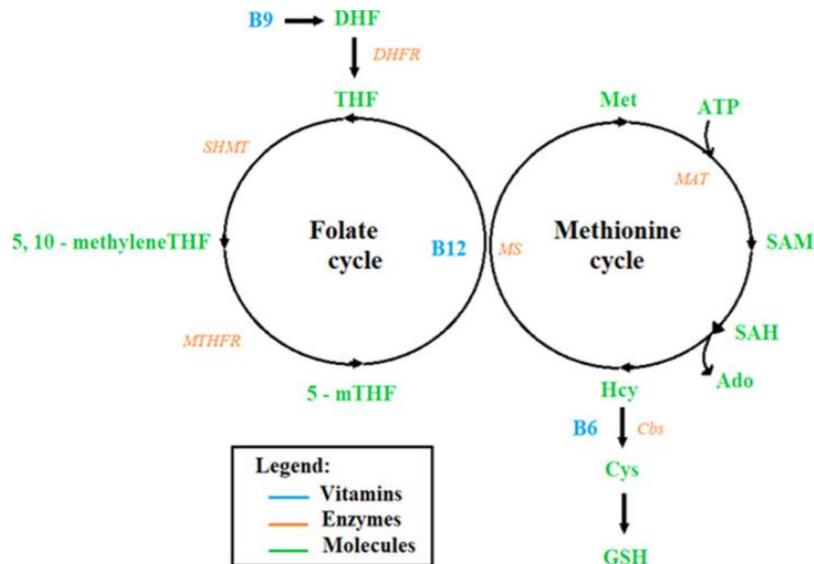
O folato é essencial para o metabolismo da metionina, sendo necessário para a divisão celular, crescimento de tecidos e promoção do fechamento do tubo neural no útero. No feto, o folato é essencial para a proliferação celular, a proliferação e diferenciação de células-tronco neurais, a redução do apoptose e a modificação e manutenção da síntese de DNA. A deficiência pré-natal de folato pode levar a alterações no neurodesenvolvimento, na saúde cerebral e em defeitos no tubo neural. As mudanças nas concentrações de metabólitos associados a essas vias podem ser utilizadas como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos para o transtorno do espectro autista (TEA).²⁷

A sequência do ciclo do folato inicia-se com a conversão do folato dietético (vitamina B9) em diidrofolato (DHF), seguida pela transformação em tetraidrofolato (THF) pela ação da enzima diidrofolato redutase (DHFR). Em etapas subsequentes, o THF é convertido em 5,10-metilenotetraidrofolato (5,10-metil-THF) pela serina hidroximetiltransferase (SHMT), para então ser reduzido a 5-metil-THF (5-mTHF) por meio da ação da enzima metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR). No contexto do ciclo da metionina, o 5-mTHF contribui com um grupo metila para regenerar a metionina (Met) a partir da homocisteína (Hcy), sendo esse processo catalisado pela metionina sintase (MS) e dependente da presença da vitamina B12 como cofator.^{29,30}



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida



Ciclo do folato e da metionina [16]. Ado adenosina, ATP trifosfato de adenosina, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, Cbs cistationina β sintase, DHF diidrofolato, DHFR diidrofolato redutase, Cys cisteína, GSH glutationa, Hcy homocisteína, MAT metionina adenosiltransferase, Met metionina, 5-metilTHF, 5,10-metilenotetraidrofolato, MTHFR metilenotetraidrofolato redutase, MS metionina sintase, SAM S-adenosil-metionina, SAH S-adenosil-homocisteína, SHMT hidroximetiltransferase, THF tetraidrofolato.³⁰

O metabolismo da metionina começa com a sua conversão em S-adenosil-metionina (SAM), que é o principal doador de grupos metil em nosso organismo. A SAM doa seu grupo metil durante as reações de metilação, sendo convertida em S-adenosil-homocisteína (SAH). A SAH é então hidrolisada em homocisteína e adenosina. A homocisteína pode seguir a via da transsulfuração, que converte a homocisteína em cisteína, a precursora limitante do glutationa, o principal antioxidante no corpo, através da cistationa β sintase e vitamina B6 ou a via da remetilação, que converte a homocisteína de volta em metionina, utilizando vitamina B12 como cofator. Essa via desempenha um papel crucial na síntese de DNA, na metilação do DNA e na regulação da homeostase redox celular.^{30, 22, 6}

O polimorfismo C677T no gene MTHFR é a principal causa de elevação nos níveis de homocisteína (Hcy).¹⁷ Nesse polimorfismo, ocorre a substituição de um nucleotídeo de citosina pelo nucleotídeo timina na posição 677 do gene, resultando em uma mudança de aminoácido de alanina para valina.^{9, 14}

Esse polimorfismo genético, frequente no gene MTHFR, impacta os níveis de Hcy, sendo considerado um contribuinte para a hiper-homocisteinemia e a diminuição dos níveis de folato. A Hcy está localizada em um ponto crucial das vias metabólicas de remetilação e transsulfuração, onde as vitaminas do complexo B (B9, B12, B6, B2) são necessárias como cofatores.⁴²

Elevados níveis de Hcy plasmática e aumento do estresse oxidativo têm sido associados a vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o autismo. Além disso, a redução da eficiência enzimática pode resultar na diminuição da produção de GSH (glutaciona), desempenhando um papel



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

crucial na desintoxicação de metais tóxicos, afetando a síntese de neurotransmissores e intensificando processos neuroinflamatórios, câncer e TEA, entre outras condições.⁵¹

A enzima MTHFR funciona como um dímero, mas a variante dessa enzima se dissocia em monômeros, resultando em uma redução de sua atividade. A frequência do alelo T, associado a essa variante da enzima MTHFR, é relativamente comum na população em geral, atingindo aproximadamente 12% para indivíduos homocigotos (genótipo TT), 50% para aqueles com genótipo heterocigoto (CT), e em algumas populações, podendo chegar a 67%. Isso indica que, em certas populações, até três em cada quatro pessoas podem ser portadoras de pelo menos um alelo T.⁵²

Na tabela a seguir, destacam-se os trabalhos mais relevantes publicados sobre o gene MTHFR C677T (rs1801133) e o TEA:

Título	Autor/ Ano	Objetivo	Conclusão
<i>Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism</i>	James <i>et al.</i> , 2006 ²⁰	Determinar os níveis de metabólitos no plasma de crianças com autismo e crianças do grupo controle, nas vias de transmetilação e transsulfuração.	Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas nas frequências dos alelos ou distribuições dos genótipos para os polimorfismos MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, GST T1 nulo, GCP 156C>T ou MTRR 66A>G. No entanto, foram encontrados aumentos significativos nas razões de chances, frequências de alelos e distribuições de genótipos para os genes RFC-1 80A>G, TCN2 776C>G e COMT 472G>A. Além disso, houve uma tendência significativa para um aumento na frequência dos genótipos MTHFR 677CT e GST M1 entre os casos de autismo. Além disso, os resultados sugerem que alterações nos níveis de metionina, SAM, SAH, cisteína, glutatona e homocisteína podem estar envolvidas na patogênese do autismo.
<i>Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism</i>	Mohammad <i>et al.</i> , 2009 ³²	Examinar se a presença de polimorfismos genéticos pode estar associada às anomalias na via do folato observadas em crianças com autismo.	Descobriram uma maior frequência do alelo MTHFR 677T em crianças autistas (16,3%) do que em crianças não autistas (6,5%). Essa diferença resultou em um risco 2,79 vezes maior de autismo para crianças portadoras do alelo 677T. Por outro lado, as frequências do alelo MTRR e do alelo SHMT 1420T foram menores no grupo autista (respectivamente, 33,3% e 40,0%) do que no grupo não



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

			autista (respectivamente, 46,7% e 50,0%). Essas diferenças indicam um risco reduzido de autismo em crianças portadoras desses alelos. Identificaram também que o alelo MTRR atua de forma aditiva na presença do alelo MTHFR 677T. Isso significa que o risco de autismo é ainda maior para crianças portadoras dos dois alelos, sendo cumulativamente associado aos genótipos MTHFR677CT+TT/1298AC+CC.
<i>The MTHFR 677C→T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype-phenotype correlations</i>	Goin-Kochel <i>et al.</i> , 2009 ¹³	Potencial associação entre o genótipo MTHFR 677C-T e padrões comportamentais específicos em crianças diagnosticadas com autismo.	Identificaram uma associação entre a presença de pelo menos um alelo T no gene MTHFR C677T e o autismo. Os resultados do estudo não sugeriram uma associação entre os genótipos para o MTHFR 677CT e a regressão do desenvolvimento. O estudo também revelou que quatro comportamentos específicos eram mais prevalentes e desafiadores entre os indivíduos com estado heterozigoto (CT) em comparação com aqueles que possuíam o genótipo homozigoto selvagem (CC).
<i>MTHFR C677T is not a risk factor for autism spectrum disorders in South Brazil</i>	Santos <i>et al.</i> , 2010 ⁷	Analisar a associação entre o polimorfismo C677T do gene MTHFR e os transtornos do espectro autista (TEA) em um estudo de caso-controle, bem como analisar a influência desse polimorfismo em certos comportamentos autistas, como movimentos corporais complexos, autolesões e olhar desviado.	Não foram observadas diferenças nas frequências alélicas e genotípicas do genótipo MTHFR C677T em crianças com TEA e crianças sem TEA. A frequência do alelo T no grupo de controle (35%) foi semelhante à observada em outros estudos com amostras compostas por indivíduos caucasianos. Isso é esperado, pois 93% da amostra do estudo é composta por descendentes de imigrantes europeus. Estudos de Stevenson <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁹ e Yanamandra <i>et al.</i> , 2003 ⁵³ também relataram frequências de 35% para esse alelo em indivíduos caucasianos de origem norte-americana.
<i>Population- and family-based studies associate the MTHFR gene with idiopathic autism in simplex</i>	Liu <i>et al.</i> , 2011 ²⁸	Realizar um estudo para avaliar a associação entre dois polimorfismos funcionais do gene	Avaliaram a associação entre dois polimorfismos comuns (C677T e A1298C) do gene MTHFR e o transtorno do



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

<i>families.</i>		metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e o transtorno do espectro autista (TEA) em 205 famílias norte-americanas com um único caso (SPX) e 307 famílias com múltiplos casos (MPX). As famílias SPX tinham uma criança com TEA, enquanto as famílias MPX tinham duas ou mais crianças com TEA.	espectro autista (TEA) em famílias norte-americanas com casos simples e múltiplos. Os resultados mostraram que a prevalência do alelo T do polimorfismo C677T foi maior em crianças com TEA (42,9%) do que no grupo controle (32,3%). No entanto, não houve diferença significativa na frequência do genótipo heterozigoto 677CT entre os dois grupos. Além disso, as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo nas famílias com casos múltiplos foram semelhantes às do grupo controle.
<i>Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population</i>	Guo <i>et al.</i> , 2012 ¹⁶	Um estudo realizado em crianças chinesas da etnia Han sugere que o polimorfismo MTHFR C677T pode ser um fator de risco para o autismo.	Foi observado que a incidência do genótipo TT de MTHFR 677 era notavelmente superior em crianças diagnosticadas com autismo (16,1%) em comparação com aquelas sem esse diagnóstico (8,6%).
<i>Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis</i>	Pu <i>et al.</i> , 2013 ³⁶	Realizar uma busca por artigos que evidenciem a potencial relação entre o polimorfismo MTHFR e o autismo.	Concluíram que o polimorfismo MTHFR C677T está substancialmente vinculado a um aumento significativo do risco de Transtorno do Espectro Autista (TEA). Essa ligação mostrou-se estatisticamente importante em todas as comparações realizadas, abrangendo a frequência de alelos, heterozigotos, homozigotos, modelo dominante e modelo recessivo ($P < 0,05$). Destaca-se que a comparação homozigótica TT revelou a associação mais robusta no aumento do risco de desenvolvimento do TEA.
<i>MTHFR Gene C677T Polymorphism in autism spectrum disorders</i>	Sener <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁷	Explorar o potencial impacto do polimorfismo C677T em uma amostra da população turca.	Ao avaliar a associação entre o polimorfismo MTHFR 677CT e o transtorno do espectro autista (TEA), foram identificadas 44 crianças (44,9%) com o genótipo CC, 51 crianças (52%) com o genótipo CT e 3 crianças (3,1%) com o genótipo TT nos casos. No grupo controle, não foram encontrados polimorfismos homozigotos e essa diferença não foi estatisticamente significativa.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
 Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

			<p>Observou-se uma maior frequência do alelo T nos pacientes, o que está de acordo com um estudo anterior realizado por dos Santos <i>et al.</i> (2010)⁷. No entanto, esse estudo não encontrou uma associação entre o polimorfismo MTHFR 677CT e o TEA, em contraste com outros estudos anteriores. Os autores ressaltaram que a principal limitação da pesquisa foi o tamanho reduzido da amostra de famílias com TEA. Eles recomendaram que estudos futuros sejam realizados com amostras maiores e bem caracterizadas, incluindo irmãos não autistas, para avaliar a associação entre o polimorfismo MTHFR 677CT e o TEA. Além disso, os autores sugeriram que estudos futuros investiguem outras vias, como metilação/transsulfuração e a enzima COMT, além de fatores de risco ambientais.</p>
<p><i>Study of genotype–phenotype correlation of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms in a sample of Egyptian autistic children</i></p>	<p>Shawky <i>et al.</i>, 2014⁴⁸</p>	<p>O objetivo deste estudo foi identificar os genótipos polimórficos C677T do gene MTHFR em crianças egípcias com autismo e avaliar sua correlação com diferentes fenótipos.</p>	<p>Em um grupo de crianças com autismo, 15% tinham o genótipo mutante homozigoto 677TT, enquanto 50% tinham o genótipo heterozigoto 677CT.</p>
<p><i>Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility</i></p>	<p>Rai <i>et al.</i>, 2016³⁸</p>	<p>Investigar se o polimorfismo C677T do gene MTHFR é um fator de risco para o autismo na população em geral e em etnias específicas, como as populações asiáticas.</p>	<p>O polimorfismo C677T do gene MTHFR é um fator de risco para o autismo, com maior vulnerabilidade em asiáticos, populações caucásicas e moradores do Cáucaso. No entanto, como o autismo é uma doença complexa, um único polimorfismo genético pode ter apenas um efeito modesto.</p>
<p><i>Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder</i></p>	<p>El-baz <i>et al.</i>, 2017⁸</p>	<p>Este estudo teve como objetivo determinar a frequência dos genótipos polimórficos C677T e 1298AC do gene MTHFR em uma amostra de crianças autistas egípcias e identificar possíveis correlações entre os</p>	<p>Em estudo com crianças autistas, o genótipo mutante homozigoto 677TT foi observado em 15% dos casos, enquanto o genótipo heterozigoto 677CT foi observado em 50% dos casos. Essa frequência foi semelhante à observada em outros estudos. A atividade da enzima MTHFR</p>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

		genótipos e os fenótipos dos pacientes.	foi reduzida em 50% nos indivíduos homocigotos, em 30% nos heterocigotos e em 50-60% nos heterocigotos compostos. O genótipo heterocigoto 677CT foi mais prevalente no grupo de crianças autistas do que no grupo controle. No entanto, não houve diferença significativa na frequência do genótipo CT entre os pacientes com autismo leve a moderado e grave.
<i>Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis</i>	Li <i>et al.</i> , 2020 ²⁵	Dada a presença de inconsistências e a ausência de conclusões definitivas acerca da associação entre o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) do gene MTHFR e as suscetibilidades ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), conduziu-se uma meta-análise para abordar tais discrepâncias.	Esta meta-análise pioneira fornece evidências refinadas atuais do polimorfismo MTHFR C677T associado ao aumento do risco de autismo na população chinesa Han. Esses resultados indicam que o polimorfismo MTHFR C677T pode representar um fator de risco para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) na população chinesa Han, especialmente na região norte. Para mães e crianças geralmente propensas ao autismo, uma abordagem de tratamento nutricional personalizado com ácido fólico e vitamina B12 durante a gravidez pode reduzir o risco de ter filhos com autismo, principalmente no Norte. Estudos adicionais com maior poder estatístico gene-ambiente são encorajados para validar nossas conclusões, considerando uma análise mais precisa de fatores como idade, gênero e estilo de vida no desenvolvimento do autismo.

As enzimas CBS, FOLR2, TCN2, MTRR e BHMT, desempenham também funções importantes nas vias de metabolismo do folato e da homocisteína. A enzima CBS, com a vitamina B6 como cofator, remove permanentemente a homocisteína da via da metionina, desviando-a para a via de transulfuração, onde é convertida em compostos como cisteína e glutatona. Mutações no gene CBS também estão associadas a elevados níveis de homocisteína plasmática.³⁷

O transportador FOLR2 facilita o transporte de folato para dentro das células, enquanto o transportador TCN2 desempenha papel no transporte de cobalamina (B12). Os genes MTRR e BHMT estão envolvidos na conversão da homocisteína para metionina, dependendo das vias relacionadas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

ao folato e à colina/betaina. O genótipo COMT 472G>A na criança está associado à suscetibilidade genética ao autismo, especialmente em interação com ambientes nutricionais específicos. O metabolismo materno de carbono pode ter um papel mais relevante do que o metabolismo da criança, visto que outras variantes genéticas na criança não aumentam o risco. A regulação do transporte de folato na barreira hematoencefálica (BHE) é crucial para o desenvolvimento de terapias para distúrbios neurodegenerativos infantis relacionados a mutações nos sistemas de transporte de folato.¹⁹

O folato e a vitamina B12 são duas vitaminas essenciais para o funcionamento normal do cérebro e do corpo. Elas são necessárias para o metabolismo da homocisteína, um aminoácido que pode ser prejudicial à saúde se estiver em níveis elevados.² A vitamina B12 é uma vitamina solúvel em água que desempenha um papel importante no desenvolvimento do cérebro e da mielinização.³⁹ Também é necessária para a síntese de DNA e a produção de energia celular.³³ A deficiência de vitamina B12 ou da B9 pode levar ao acúmulo de homocisteína no corpo. Isso pode causar neurotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.⁴⁰ Vários estudos mostraram que crianças com autismo têm níveis mais baixos de vitamina B12 e folato em comparação com crianças saudáveis. Isso sugere que a deficiência dessas vitaminas pode estar associada ao TEA.³⁵ No entanto, ainda não está claro se a deficiência de vitamina B12 ou folato é uma causa ou uma consequência do TEA. É possível que o TEA cause alterações no metabolismo da homocisteína, levando à deficiência dessas vitaminas.³⁰ Mais pesquisas são necessárias para entender a relação entre vitamina B12, folato e TEA. Esses estudos devem investigar se a suplementação com essas vitaminas pode melhorar os sintomas do autismo.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Pesquisa indica que a suplementação pré-natal de multivitamínicos, especialmente do complexo B, durante a concepção e o primeiro trimestre de gravidez, está associada a um menor risco de TEA em crianças.⁴⁵ A frequência e o *timing* do uso são cruciais; uma frequência moderada mostrou menor risco, enquanto baixa e alta frequência aumentaram o risco.³⁷ Suplementos pré-natais também reduziram traços autistas em crianças, especialmente quando tomados no primeiro mês de gravidez.⁴⁶ No entanto, é necessário investigar mais a fundo o papel dos nutrientes individuais e suas combinações nessas associações para estudos futuros.⁵⁵

Outro estudo demonstrou melhorias em habilidades intelectuais não verbais, sintomas do autismo e desenvolvimento em pessoas com TEA que receberam suplementação de ácido fólico.¹ A ingestão de ácido fólico também foi associada a melhorias na comunicação verbal, habilidades motoras e níveis de substâncias no corpo. Crianças autistas geralmente apresentam níveis mais altos de homocisteína e níveis mais baixos de folato e vitamina B12. Suplementos de ácido fólico melhoraram comportamentos associados ao TEA, sugerindo uma recuperação da função cerebral.⁵⁴ Estudos futuros devem investigar a associação entre folato, homocisteína e TEA durante a concepção e o início da gravidez.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

Pesquisa indicou que a suplementação pré-concepção de ácido fólico está associada a um menor risco de deficiência de linguagem e Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças.⁴³ O uso de suplementos pré-natais de ácido fólico foi relacionado a um risco reduzido de TEA, especialmente quando tomados na concepção. A frequência de uso também desempenha um papel, com riscos mais baixos em ingestões moderadas.²⁴ Além disso, altos níveis de folato e vitamina B12 nas mães podem aumentar o risco de TEA nas crianças.⁵⁰ Contudo, não houve ligação entre os traços autistas na prole e os níveis de folato materno medidos no início da gravidez.⁵²

Pesquisadores destacaram que uma dieta mediterrânea adotada pela mãe no início da gravidez resultou em efeitos neurocomportamentais positivos nas crianças e alterações específicas de metilação em genes importantes.¹⁸ Além disso, estudos chineses mostraram que hábitos alimentares desequilibrados, como falta de frutas ou vegetais e dieta dominada por carne vermelha durante a pré-concepção e gravidez, aumentaram o risco de TEA nas crianças.^{10,26}

CONSIDERAÇÕES

A maioria dos estudos aqui mencionados demonstraram relevância quanto à análise do gene MTHFR C677T (rs1801133) como preditor ao TEA. Foi observado também a frequência do alelo T na população em geral, sendo o genótipo heterozigoto (CT) com maior prevalência. E ainda, polimorfismos em outros genes devem ser levados em consideração. Futuras investigações são necessárias para obter uma compreensão mais precisa do impacto destes polimorfismos no autismo, levando em conta fatores genéticos, metabólicos e ambientais.

Estudos sugerem que a suplementação dietética com ácido fólico, vitaminas do complexo B, vitaminas A, C e E, e o consumo de frutas, vegetais, cereais integrais e gorduras, pode ser benéfica para pessoas com variantes genéticas no gene MTHFR C677T (rs1801133), que estão associadas ao Transtorno do Espectro Autista (TEA). No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados. Além disso, é importante considerar também polimorfismos em outros genes nas vias de metabolismo do folato e da homocisteína.

REFERÊNCIAS

1. Adams JB, Audhya T, Seis E, Gehn E, Fimbres V, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12-Month Trial. 018 Mar; 10(3):369. doi: 10.3390/nu10030369.
2. Al-Beltagy S, El-Serogy H, Elaziz S, Al-Gohary T. A Study of Plasma Homocysteine Level in Children with Autism. Asian J. Pediatr. Res. 2022;10:31–37.
3. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, Essa MM, Al-Sharbati MM, et al. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. 2011;58(4):547-51.
4. Braz J, Autism and Asperger Syndrome: an overview. Psychiatry. May 2006;28(suppl 1). <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000500002>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

5. Christensen DL, Baio J, Braun KVN, Bilder D, Charles J, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012;65:3:1-23.
6. Clare CE, Brassington AH, Kwong WY, Sinclair KD. One-Carbon Metabolism: Linking Nutritional Biochemistry to Epigenetic Programming of Long-Term Development. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019;7:263–287.
7. Dos Santos PAC, Longo D, Brandalise APC, Schüler-Faccini L. MTHFR C677T is not a risk factor for autism spectrum disorders in South Brazil. 2010 Aug;20(4):187-9. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833a2220.
8. El-Baz F, El-Aal MA, Kamal MT, Sadek AA, Othman AA. Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder. 2017 Sep;9(9):5287–5293. doi: 10.19082/5287.
9. Frost P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. 1995 May;10(1):111-3. doi: 10.1038/ng0595-111.
10. Gas L, Cut SS, Han Y, Dai W, Su YY, et al. Does Periconceptional Fish Consumption by Parents Affect the Incidence of Autism Spectrum Disorder and Intelligence Deficiency? A Case-control Study in Tianjin, China. 2016 Dec;29(12):885-892. doi: 10.3967/bes2016.118.
11. Geschwind DH, Genetics of Autism Spectrum Disorders. *Trends Cogn Sci.* 2011 Sep;15(9): 409–416. doi: 10.1016/j.tics.2011.07.003.
12. Goin-Kochel R. The MTHFR 677C→T polymorphism and behaviors in children with autism: Exploratory genotype-phenotype correlations. *Autism Research* April 2009;2(2):98-108. DOI:10.1002/aur.70.
13. Goin-Kochel RP, Porter AE, Peters SU, Shinawi M, Sahoo T, et al. The MTHFR 677C-->T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype-phenotype correlations. 2009 Apr;2(2):98-108. doi: 10.1002/aur.70.
14. Goyette P, Pai A, Frosst P. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). 1998 Aug;9(8):652-6. doi: 10.1007/s003359900838.
15. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019;51:431–44. doi: 10.1038/s41588-019-0344-8.
16. Guo T, Chen H, Liu B, Ji W, Yang C. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population. 2012 Aug;16(8):968-73. doi: 10.1089/gtmb.2012.0091.
17. Hiraoka M, Kagawa Y. 2017 Sep;57(5):142-149. doi: 10.1111/cga.12232.
18. House JS, Mendez M, Maguire RL, Gonzales-Nahm S, Huang Z, et al. Periconceptional Maternal Mediterranean Diet Is Associated with Favorable Offspring Behaviors and Altered CpG Methylation of Imprinted Genes. 2018;6:107. doi: 10.3389/fcell.2018.00107.
19. Hustad S, Midttun O, Schneede J, Vollset SE, Grotmol T, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism. 2007 May;80(5):846-55. doi: 10.1086/513520.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

20. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. 2006 Dec 5; 141B(8):947–956. doi: 10.100ajmg.b.30366.
21. Jolien Steenweg-de Graaff J, Ghassabian A, Jaddoe VWV, Henning Tiemeier H, Roz SJ. Folate concentrations during pregnancy and autistic traits in the offspring. The Generation R Study. June 2015;25(3):431–433, <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku126>.
22. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr. Metab.* 2017;14:78.
23. Landa RJ. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nature Clinical Practice Neurology.* 2008;4:138–147.
24. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Her R, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy with the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. 2018 Feb 1;75(2):176-184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.
25. Li CX, Liu YG, Che YP, Ou JL, Ruan WC, et al. Association Between MTHFR C677T Polymorphism and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis in Chinese Han Population. 2021;9:598805. doi: 10.3389/fped.2021.598805.
26. Li YM, Shen YD, Li YJ, Sun GL, Liu H, et al. Maternal dietary patterns, supplements intake and autism spectrum disorders: A preliminary case-control study. 2018 Dec;97(52):e13902. doi: 10.1097/MD.00000000000013902.
27. Liu X, Zou M, Sun C, Wu L, Chen WX. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. *J. Autism Dev. Disord.* 2022;52: 522–539.
28. Liu X, Solehdin F, Cohen IL, Gonzalez MG, Jenkins EC, et al. Population- and family- based studies associate the MTHFR gene with idiopathic autism in simplex families. 2011 Jul;41(7):938-44. doi: 10.1007/s10803-010-1120-x.
29. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:2867.
30. Main, PA, Angley MT, Thomas P, O'Doherty CE, Fenech M. Folate, and methionine metabolism in autism: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1598–1620.
31. Maximo JO, Kadena EJ, Kana RK. The Implications of Brain Connectivity in the Neuropsychology of Autism. 2014;24:16–31.
32. Mohammad NS, Jain JMN, Chintakindi KP, Singh RP, Naik U, e al. Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism. 2009 Aug;19(4):171-6. doi: 10.1097/YPG.0b013e32832cebd2.
33. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health, and Disease. *Nutrients* 2010;2:299–316.
34. Ozonoff S, Hung K, Byrd R, Hansen R, Hertz-Piccioto I. The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. 30 December 2008. <https://doi.org/10.1002/aur.53>
35. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells* 2018;7:84.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

36. Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of 10.1002/aur.1300. Epub 2013 May 7.
37. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. 018 Jan;32(1):100-111. doi: 10.1111/ppe.12414.
38. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. 2016 Aug;31(4):727-35. doi: 10.1007/s11011-016-9815-0.
39. Rawat S, Nagpal J, Jain, T. Role of Vitamin B12 in Autistic Spectrum and Attention Deficit Hyperactivity Disorders: A Scoping Review. Indian J. Nutr. 2021;8:243.
40. Robea MA, Luca AC, Ciobica A. Relationship between Vitamin Deficiencies and Co- Occurring Symptoms in Autism Spectrum Disorder. Medicina 2020;56:245.
41. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011;156B(3):255-274.
42. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y et al. The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. 2002 Mar;70(3):758-62. doi: 10.1086/338932.
43. Roth C, Magnus P, Schjølberg S, Stoltenberg C, Súren P, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. 2011 Oct 12;306(14):1566-73. doi: 10.1001/jama.2011.1433.
44. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). E K. Schattauer Verlasssesellschaft mbH (Stuttgart) 1997;78(I):523-526.
45. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt C, et al. Prenatal vitamins, one- carbon metabolism gene variants, and risk for autism. 2011 Jul; 22(4):476-485. doi: 10.1097/EDE.0b013e31821d0e30.
46. Schmidt R, Iosif AM, Angel EG, Ozonoff S. Association of Maternal Prenatal Vitamin Use with Risk for Autism Spectrum Disorder Recurrence in Young Siblings. 2019 Apr 1;76(4):391-398. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3901.
47. Sener EF, Oztop DB, Ozkul Y. MTHFR Gene C677T Polymorphism in Autism Spectrum Disorders. 014; 2014: 698574. doi: 10.1155/2014/698574.
48. Shawky RM, El-Baz F, Kamal TM, Elhossiny RM, Ahmed MA, et al. Study of genotype– phenotype correlation of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms in a sample of Egyptian autistic children. October 2014;35-341.
49. Stevenson RE, Schwartz CE, Du YZ, Adams Jr MJ. Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies, between Whites and Blacks. 1997 Jan;60(1):229-30.
50. Súren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism in children. 2013 Feb 13; 309(6):570-577. doi: 10.1001/jama.2012.155925.
51. Tu WJ, Chen H, He J. Application of LC-MS/MS analysis of plasma amino acids profiles in children with autism. 2012 Nov;51(3):248-9. doi: 10.3164/jcbn.12-45. Epub 2012 Jul 30.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

GENE MTHFR C677T (rs1801133) E SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)
Mariane Rocha Stellato, Viviane Bellucci Pires de Almeida

52. Yadav P, Kumar R, Kumar N, Singh M, Kant R, et al. Effect of Vitamin B6, B9, and B12 Supplementation on Homocysteine Level and Cardiovascular Outcomes in Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 021 May; 13(5):e14958. doi: 10.7759/cureus.14958.
53. Yanamandra K, Bocchini Jr JA, Thurmon TF. Absence of association of fetal MTHFR C677T polymorphism with prenatal Down syndrome pregnancies. 2003 Jan;11(1):5. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200928.
54. Yektas C, Alpay M, Tufan AE. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. 2019;15:2213–2219. doi: 10.2147/NDT.S212361.
55. Zhong C, Tessing J, Lee BK, Lyall K. Maternal Dietary Factors, and the Risk of Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. 2020 <https://doi.org/10.1002/aur.2402>.