

Sequenciamento genético no diagnóstico do transtorno do espectro autista (TEA)

Genetic sequencing in the diagnosis of autism spectrum disorder (ASD)

Juliana Cin Fung Jang Bertachini^a e Renata Ruoco Loureiro^b

a: Graduanda do Curso de Psicologia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

b: Biomédica, Professora Doutora do Curso de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

RESUMO

O autismo, ou transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio que apresenta uma prevalência de 1 em 36 indivíduos, manifestando-se principalmente na infância, persistindo ao longo da vida e podendo gerar outros quadros clínicos. Suas principais características são as dificuldades de interação social e de comunicação, além de comportamentos repetitivos e estereotipados. Por apresentar uma etiologia heterogênea, os fatores genéticos representam um papel importante. Este trabalho de revisão bibliográfica teve como objetivo relacionar os fatores genéticos de pacientes autistas com o diagnóstico por meio do sequenciamento genético, apresentando alguns genes relacionados com o TEA e algumas anomalias cromossômicas. A utilização e aperfeiçoamento de testes genéticos e da biotecnologia são grandes aliados, pois estas ferramentas auxiliam no delineamento terapêutico, já que cada indivíduo pode apresentar alterações específicas e fenótipos diferentes. Os tratamentos individualizados com base na medicina de precisão serão o futuro dos pacientes com TEA.

Descritores: autismo, TEA, etiologia heterogênea, fatores genéticos, sequenciamento genético

ABSTRACT

Autism, or autism spectrum disorder (ASD) is a disorder that has a prevalence of 1 in 36 individuals, manifesting mainly in childhood, persisting throughout life and can generate other clinical conditions. Its main characteristics are difficulties in social interaction and communication, as well as repetitive and stereotyped behaviors. As it presents a heterogeneous etiology, genetic factors play an important role. This bibliographic review aimed to relate the genetic factors of autistic patients with the diagnosis through genetic sequencing, presenting some genes related to ASD and some chromosomal anomalies. The use and improvement of genetic tests and biotechnology are great allies, as these tools help in therapeutic design, as each individual can present specific changes and different phenotypes. Individualized treatments based on precision medicine will be the future for patients with ASD.

Descriptors: autism, ASD, heterogeneous etiology, genetic factors, genetic sequencing

INTRODUÇÃO

O autismo ou transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento altamente hereditário, causado devido a interação de fatores genéticos e ambientais, caracterizado por dificuldade na comunicação e interação social, comportamentos repetitivos

e desenvolvimento atípico¹. Seu diagnóstico foi apenas clínico durante muito tempo, porém, nos últimos anos, pesquisas relacionadas ao sequenciamento vêm aumentando¹.

O grande desafio sobre o sequenciamento genético do TEA está relacionado à heterogeneidade genética, fenotípica e etiológica². Além disso, o TEA tem certas características genéticas como a penetrância incompleta e a pleiotropia genética³. A penetrância é a probabilidade de um indivíduo portador de um determinado genótipo manifestar o fenótipo⁴ e a pleiotropia genética é caracterizada quando um único locus manifesta duas ou mais características fenotípicas⁵.

Porém, é possível utilizar a técnica de sequenciamento genético e exames de mapeamento genético para auxiliar no diagnóstico⁶. Um dos primeiros estudos que comprovou que a genética é um grande contribuinte para o desenvolvimento do TEA foi realizado por Folstein e Rutter⁷.

Estudos indicam que os exames de mapeamento genético devem ser realizados em aconselhamentos genéticos para o diagnóstico do TEA, já que há relação com outros distúrbios como o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)⁸. Uma evidência clara que o TEA é altamente hereditário e tem uma forte relação genética é a pesquisa realizada em pares de gêmeos, os gêmeos monozigóticos (MZ), que apresentam uma concordância de 88%, enquanto os gêmeos dizigóticos (DZ) apresentaram uma concordância de 31%; em ambos, os dois indivíduos são diagnosticados com TEA⁹.

Alguns testes genéticos são muito utilizados para o diagnóstico, entre eles o cariótipo de banda G, capaz de identificar alterações cromossômicas; o teste do gene FMR1, que identifica diferentes mutações na repetição CGG instável no início do gene e, o teste mais recomendado para TEA; o microarray cromossômico (CGH-array) e o genético (SNP-array), que permite identificar alterações cromossômicas e genéticas¹⁰.

Em 2018, o *Rady Children's Institute for Genomic Medicine* realizou um estudo que concluiu que o sequenciamento genético deve ser uma das primeiras opções para o diagnóstico de TEA¹¹. Neste estudo, utilizaram 3 técnicas: o sequenciamento completo do genoma (SGC), o sequenciamento completo do exoma (SCE) e a análise cromossômica por microarranjo genômico; concluindo que, os dois primeiros tiveram uma resolução diagnóstica maior que a de microarranjo¹¹. Assim, o sequenciamento genético é uma das opções mais viáveis para o diagnóstico, permitindo a análise da criança afetada ou do trio (mãe, pai e filho), para um diagnóstico futuro¹¹. Este trabalho de revisão bibliográfica teve como objetivo relacionar os fatores genéticos de pacientes autistas com o diagnóstico por meio do sequenciamento genético, apresentando alguns genes relacionados com o TEA e algumas anomalias cromossômicas.

METODOLOGIA

Esta pesquisa baseia-se em uma revisão bibliográfica de modo explicativo/descritivo acerca da utilização do sequenciamento genético no diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista, descrevendo genes relacionados ao TEA.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica analisando os estudos publicados em um período compreendido entre 2012 e 2022. A consulta foi efetuada entre março e setembro de 2023, em bases de dados eletrônicas, tais como: National Library of Medicine - PubMed, Scientific Electronic Library Online -SciELO e o Google Acadêmico. As palavras-chaves utilizadas na pesquisa foram: Transtorno do Espectro Autista, genes relacionados ao TEA, arquitetura genética do TEA, diagnóstico do TEA, sequenciamento genético, técnicas moleculares para diagnóstico do TEA. Os resultados foram apresentados de modo qualitativo, de forma a dar ênfase à importância de novos estudos.

DISCUSSÃO

Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Em 1943, o psiquiatra infantil Leo Kanner publicou no jornal *Nervous Child* o artigo "*Autistic Disturbances of Affective Contact*", onde descreveu o caso de 11 crianças, em especial o caso de Donald, um menino de 5 anos, onde o pai observou que ele "ficava mais feliz quando deixado sozinho, quase nunca chorava para ir com a mãe, parecia não notar a chegada do pai e era indiferente à visita de parentes (...) desenvolveu a mania de girar blocos, painéis e outros objetos redondos (...), fazendo movimentos estereotipados com os dedos, (...)."12.

Neste artigo, Kanner concluiu que cada criança tinha características específicas, mas apresentavam características em comum, pois seus pais sempre se referiam aos filhos como "autossuficientes" ou de "falhar em desenvolver a quantidade usual de consciência social"12. Kanner denominou esta condição de "autismo infantil precoce"13. No ano seguinte, em 1944, o psiquiatra Hans Asperger descreveu 4 crianças com comportamentos semelhantes ao descrito por Kanner, estes casos ficaram conhecidos como autismo leve ou síndrome de Asperger14.

O autismo apresenta algumas características ou fenótipos comuns como anormalidades do desenvolvimento social, anormalidades no desenvolvimento da linguagem e comportamentos rígidos e repetitivos15.

Depois de décadas desde sua primeira descrição, o TEA foi entendido como uma patologia de etiologia complexa, tendo a genética como um grande fator, principalmente após os estudos realizados em gêmeos¹⁶.

O TEA é caracterizado por desvios em três categorias: interação social, comunicação verbal e comportamentos repetitivos e estereotipados^{14,15}. Atualmente, é entendido como um conjunto de condições de neurodesenvolvimento¹⁰, sendo um dos distúrbios mais comuns e desafiadores em crianças¹⁷. Anteriormente, era pensado como uma tríade de deficiências, porém a partir de 2013 foi entendido como um distúrbio, e utiliza-se o termo "Transtorno do Espectro Autista" ou TEA, onde todos os diagnósticos de autismo se encaixam no TEA⁸.

Hoje sabe-se que é um distúrbio altamente hereditário¹, além de apresentar uma enorme heterogeneidade⁸. Nos últimos 40 anos, a incidência do TEA vem aumentando e chamando atenção da comunidade científica, principalmente a fim de compreender sua etiologia⁸. Porém, somente 10-20% da sua etiologia é conhecida, como síndromes genéticas e variantes de número de cópias (CNVs) *de novo*¹⁸. Variantes ou mutações *de novo* são aquelas detectadas pela primeira vez no organismo, não estando presentes em seus progenitores^{3,19}.

Em 2021, o *Center of Diseases Control and Prevention* (CDC), órgão americano responsável por identificar e pesquisar o número de indivíduos diagnosticados, divulgou um relatório com dados observados em 2018, onde 1 em cada 44 crianças apresentava o TEA²⁰.

O estudo de Yeargin-Allsop *et al.* mostrou que indivíduos do sexo masculino apresentam probabilidade quatro vezes maior de serem afetados, comparado ao sexo feminino, sendo a proporção homem-mulher de 4:1, onde não se tem comprometimento cognitivo; porém à medida que a gravidade do comprometimento cognitivo aumenta de leve para profundo, a proporção homem-mulher cai de 4,4 por 1000 para 1,3 por 1000²¹. O estudo de Mandy *et al.* identificou que os homens apresentam mais problemas de comunicação e de socialização, diferente das mulheres²². Também foi notado que os comportamentos estereotipados foram menos repetitivos em mulheres²².

Arquitetura Genética

A contribuição genética para o TEA é conhecida desde a década de 1970, após dois gêmeos idênticos diagnosticados com a mesma condição¹⁷. Os padrões de herança foram revisados e, atualmente, uma interação entre variantes comuns e raras parece ser a explicação mais provável para estes achados e para sua arquitetura genética²³.

As variantes genéticas foram encontradas em centenas de genes diferentes e com amplas mutações, como alterações de pares de bases individuais (variantes de nucleotídeo único - SNVs) até a perda ou ganho de mil a milhões de pares de base (variantes de número de cópia - CNVs)³.

Sabe-se que as CNVs incluem microdeleções, microduplicações e inserções de um segmento de DNA e estas alterações podem englobar parte ou todo gene, vários genes e até elementos regulatórios contribuem para a variação fenotípica e para o desenvolvimento de doenças genéticas através de diferentes mecanismos que resultam no desequilíbrio da dosagem gênica ou interrupção gênica²⁴.

Os genes afetados por CNVs estão envolvidos, em sua maioria, em duas principais funções biológicas: sinapses glutamatérgicas e orientação axonal²⁵. Em 2004, dois grupos utilizaram microarranjos de hibridização genômica comparativa para descobrir uma rica fonte de variabilidade genética na forma de CNVs em larga escala, como as CNVs frequentemente se sobrepõem aos genes, foi sugerido que alteram a dosagem de genes e acabam tendo consequências funcionais¹⁹. As ferramentas para detectar as CNVs foram as primeiras a serem usadas para testar a ideia de que a mutação *de novo* contribui amplamente para a incidência do TEA¹⁹.

As sinapses glutamatérgicas, relacionadas à memória e aprendizado e amplamente distribuídas pelo sistema nervoso central, tem como principal neurotransmissor o glutamato; estudos demonstram que sua perda pode levar ao comportamento característico do TEA²⁵. Sobre a orientação axonal, onde se transmite o influxo nervoso²⁵, estudos apontam que em indivíduos com TEA a taxa de variantes genéticas *de novo* é aumentada^{3,19}. Esses estudos permitiram estimar a relevância das mutações *de novo* e forneceram um caminho para genes relacionados ao TEA¹⁹.

A transmissão do TEA não se encaixa nas Leis Mendelianas e surgiram evidências de sua ligação com o cromossomo X^{25,26}. Desta maneira, é possível concluir que o TEA envolve diversos genes que estão associados a interação de múltiplos *loci* em diferentes cromossomos^{25,26}. O *Autism Genome Project (AGP)* realizou um estudo em 2.147 indivíduos, onde foi relatado que 4,6% dos indivíduos carregavam um CNV rara *de novo*³. Outro estudo, realizado pelo *Autism Genetic Resource Exchange (AGRE)*, realizado com 1.532 famílias de múltiplos indivíduos afetados, mostrou que as CNVs *de novo* são herdadas e contribuem para o desenvolvimento do TEA³. Neste estudo foi notado que mais de dois terços das famílias com CNV associada a TEA de alto risco foram identificadas³. Além disso, a CNV não foi compartilhada por todos os irmãos afetados, destacando uma heterogeneidade genética intrafamiliar de TEA³.

O risco para o desenvolvimento do TEA depende da idade paterna, pesquisas mostram que a maioria (75%) das mutações *de novo* se origina no pai, e a taxa de mutação germinativa aumenta com o avanço da idade¹⁹.

Em dezembro de 2016, mais de 800 genes foram incluídos no AutDB (<http://www.mindspec.org/autdb.html>), um banco de dados de genes associados ao TEA³. Para se obter informações sobre possíveis mecanismos genéticos que podem estar atribuídos ao TEA, diferentes tipos de famílias afetadas foram estudados, incluindo aquelas com consanguinidade, aquelas com uma única pessoa afetada (família *simplex*) e aquelas com várias pessoas diagnosticadas com TEA, às vezes em diversas gerações³. No banco de dados Sfar Gene (<https://gene.sfar.org/autdb/Welcome.do>), é possível encontrar uma lista atualizada de genes de risco para o TEA, incluindo evidências científicas que consolidam seu envolvimento com TEA²³. Já os casos reportados de CNV em indivíduos com TEA podem ser encontrados no banco de dados DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>)²³.

Utilizando o SCE foram identificadas mutações nos genes *GABRB3*, *MECP2*, *FOXP2*, *SHANK3* e *RELN*; que têm sido repetidamente encontradas em pacientes com TEA³. Mutações no gene *FOXP2* (*forkhead box P2*) no 7q31.1, geram um grave transtorno de fala e de linguagem²⁷. Na região 7q22.1 é encontrado o gene *RELN*, que codifica uma glicoproteína amplamente secretada na migração neural, e apresenta uma forte associação com o TEA, por possuir papel crucial na migração e desenvolvimento de várias conexões neurais^{7,28}. Pacientes com tais mutações podem apresentar alterações que afetam o desenvolvimento cortical e cerebelar^{7,28}. Foram observadas que anormalidades nos neurônios cerebelares estão entre uma das causas mais importantes da patologia, principalmente pelo fato de que nesta região existem, pelo menos, mais 9 genes candidatos²⁸.

O gene *SHANK3*, localizado no cromossomo 22q13.3, é responsável por codificar a proteína Shank3, regulando proteínas da área de densidade pós-sináptica, regulando e interagindo com outras proteínas, como canais iônicos, citoesqueleto e enzimas de moléculas de sinalização, relacionado com a sinaptogênese, maturação das espinhas dendríticas, indução de espinhas dendríticas funcionais²⁵. Novas pesquisas mostraram resultados com defeitos moleculares identificados no gene *SHANK3* em mais de 1000 pacientes com TEA, entre eles, a deleção da região 22q13.3 e cromossomo em anel, microdeleções, microduplicações, translocações e mutações pontuais^{25,26}.

O gene *MECP2* é encontrado no cromossomo Xq28, sendo responsável por codificar a proteína *MECP2* (*methyl CpG binding protein 2*), que regula o desenvolvimento neural^{13,29}. A mutação neste gene leva ao desenvolvimento da Síndrome de Rett, mais comum em mulheres heterozigotas; já a duplicação do gene leva a Síndrome de Duplicação do *MECP2*, porém

estudos mostraram que essa mesma mutação foi expressa de forma anormal no TEA^{13,29,30}. Em um experimento realizado por Zhu Wen, foram identificadas três mutações *missense* no gene MECP2 em pacientes com TEA, duas foram mutações *de novo* e a terceira foi herdada matematicamente¹³. É recomendado que as meninas com TEA sejam submetidas a investigação de mutação no gene MECP2, pois estima-se que 4% destas pacientes apresentam mutações deletórias neste gene²³.

As neuroliginas são moléculas de adesão celular pós-sináptica, que provavelmente estão relacionadas à sinaptogênese e ao equilíbrio entre a sinapse excitatória e inibitória³¹. Os genes NLGN3, NLGN4X e NLGN4Y estão localizados nos cromossomos sexuais e a primeira mutação relatada foi em 2003, no NLGN3 e outra no NLGN4X, em duas famílias suecas não relacionadas³¹. Nos anos seguintes, outras mutações nos genes NLGN3, NLGN4X e NLGN4Y foram identificadas e, experimentos *in vitro* e *in vivo*, confirmaram sua relação com o TEA, podendo afetar a maturação e a função da sinapse³¹. Estudos demonstraram o envolvimento da família da neuroligina na incidência do TEA, porém mutações nesses genes foram relatadas em menos de 1% dos pacientes, indicando que são casos raros e com baixas frequências, podendo representar apenas uma pequena proporção de pacientes³¹.

Outro gene ligado ao TEA é o *GABRB3*, que encontra-se no cromossomo 15 nas regiões q11-q13, e codifica a subunidade 3 do receptor ácido gama-aminobutírico (GABA), este gene está envolvido na função sináptica inibitória, sendo expresso em neurônios de projeção glutamatérgicos alocados em camadas corticais superficiais durante o desenvolvimento³². A transmissão do GABA é defeituosa em indivíduos que apresentam o TEA e Síndrome de Angelman (SA)³², uma vez que o GABA é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro, atuando sobre determinados sinais e fazendo com que a atividade no sistema nervoso central diminua³³. Pesquisas com grandes grupos de pacientes afetados associaram essa região ao sítio com maior frequência de anormalidades cromossômicas detectadas no TEA^{25,34}.

O gene *SLC6A4* é encontrado em um terço dos indivíduos diagnosticados com TEA, e está localizado no cromossomo 17q11, sendo responsável por codificar um transportador de serotonina envolvido na recaptção da serotonina sináptica²⁷. Conseqüentemente, a mutação neste gene provoca o acúmulo de serotonina que pode estar associada ao comportamento repetitivo dos indivíduos com TEA²⁷.

O gene *AVPR1*, presente no cromossomo 12q14q.15, codifica uma proteína receptora de arginina-vasopressina (AVP) que aumenta a frequência de alguns comportamentos sociais, sendo também um forte candidato a susceptibilidade ao TEA^{26,35}.

Diagnóstico

O diagnóstico do TEA varia de acordo com o país, o treinamento do profissional e a idade do paciente¹⁷. Os critérios para o diagnóstico foram descritos em manuais, sendo os mais conhecidos e utilizados o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DMS) e a *Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde* (CID), o DSM-5 classifica o TEA com base em déficits na comunicação social e na presença de comportamentos restritos e repetitivo, dando a cada uma dessas duas categorias uma classificação entre 1-3 com base na gravidade; a classificação 1 é a mais baixa e indica que a criança apresenta sintomas mais leves, já a classificação 3 indica que a criança apresenta sintomas graves¹⁷.

Existem ferramentas de triagem populares, como a Lista de Verificação Modificada para Autismo em Crianças (M-CHAT, *Modified Checklist for Autism in Toddlers*), que fornecem um recurso inicial para os pais ao perceber o comportamento, antes de procurar um profissional¹⁷.

Os exames necessários para a confirmação da hipótese diagnóstica e conduta médica dependem da avaliação clínica do paciente³⁶. O cariótipo pode ser indicado para uma triagem cromossômica, porém há limitações da resolução técnica e pode ser necessária a confirmação molecular, possibilitando verificar se genes distintos em uma região cromossômica estão relacionados ao TEA³⁶. Os testes de confirmação molecular podem ser o CGH-array, SCG e o SCE, por serem mais informativos no TEA, considerando seu aspecto multifatorial³⁶. O CGH-array é o teste de diagnóstico clínico de primeira linha na investigação do TEA, sendo recomendado mundialmente, porém, é mais uma ferramenta e nem sempre leva a conclusão concreta, mas pode direcioná-la³⁶.

Técnicas Moleculares para o Diagnóstico do TEA

O DNA pode ser sequenciado de duas maneiras, através do Sequenciamento Completo do Genoma (SCG), ou através do Sequenciamento Completo do Exoma (SCE), onde somente regiões codificantes denominadas éxons são sequenciadas¹¹. Ambas as técnicas descrevem a sequência de nucleotídeos do DNA, permitindo a identificação de regiões, deletadas, duplicadas, mutadas e polimórficas³⁶. Para casos inconclusivos de TEA, a técnica mais indicada é o sequenciamento³⁶.

Por ser um teste que analisa o genoma por completo, o SCG inclui regiões codificantes e não codificantes, permitindo a identificação de alterações que podem estar associadas ao TEA ou a outras doenças³⁶. A interpretação do SCG é complexa e exige um profissional bastante capacitado, uma vez que as alterações detectadas serão relacionadas ou não ao TEA³⁶. Já o

SCE, analisa apenas os éxons, que representam cerca de 2% do DNA, totalizando aproximadamente 22.000 genes, e quando 85% destes genes estiverem alterados, haverá a expressão de alguma desordem³⁶.

Outra técnica muito utilizada e a hibridização genômica comparativa mais conhecida como CGH-array (*CGH-Array Comparative Genomic Hybridization*), baseada em uma análise citogenética molecular que permite investigar simultaneamente milhares de sequências genômicas dispostas em uma lâmina com o intuito de detectar as CNVs, como ganhos e perdas genéticas^{25,36}. O CGH-array é um teste de alta sensibilidade, podendo detectar alterações menores em um maior número de genes, além de rearranjos submicroscópicos, microduplicações, microdeleções e perdas de heterozigose³⁷.

Estudos sugerem que, por ser uma desordem multifatorial, podem ocorrer múltiplas alterações em determinados genes, sendo estas de extrema relevância para o desenvolvimento e prognóstico do TEA, o conhecimento da mutação genética específica de um indivíduo que apresente TEA pode afetar diretamente a linha terapêutica, permitindo se uma conduta que não teria sido pensada anteriormente³⁶. Além disso, é importante ressaltar que a técnica de sequenciamento é realizada em larga escala e permite a avaliação de uma maior quantidade de regiões do genoma, a partir de protocolos já bem estabelecidos³⁶.

Já o SCE apresenta limitações, pois o TEA apresenta uma alta heterogeneidade fenotípica³⁸. No estudo de Rossi *et al.* a principal limitação para o diagnóstico do TEA foi a heterogeneidade fenotípica³⁸.

RESULTADOS

A metanálise mais recente de todos os estudos realizados em gêmeos foi realizada por Tick, que observou uma grande herdabilidade, em torno de 64-91%, do autismo³⁹. Nesta meta-análise foi concluído que a etiologia do TEA tem uma forte influência genética, tendo ou não influência ambiental³⁹.

Entre os anos de 2011 e 2017, foi realizado um estudo na Califórnia que avaliou e comparou a utilidade do SCG, SCE e CGH-array¹¹. As técnicas de sequenciamento são tecnologias em evolução e, conseqüentemente, sua resolução, sensibilidade e complexidade diagnóstica são maiores do que de outros testes¹¹. Apesar do CGH-array ser recomendado pela *Academia Americana de Genética Médica e Genômica* como o teste de primeira linha no diagnóstico do TEA, a cada ano sua importância diagnóstica diminui gradativamente numa ordem de 14% em relação ao SCG e o SCE¹¹.

Yuen *et al.* sugeriram que famílias de quarteto com dois (ou mais) irmãos afetados com TEA (famílias *multiplex*), podem apresentar o mesmo alelo suscetível⁴⁰. Neste estudo foi utilizado o SGC, que permitiu a detecção de todas as classes e tamanhos de mutações, aumentando a taxa de detecção de variantes raras⁴⁰. Das 85 famílias *multiplex* de indivíduos com TEA que foram analisadas, em 35 apresentavam mutações relevantes e que a taxa de mutações *de novo* em famílias *multiplex* é semelhante à de famílias *simplex*⁴⁰.

Em 2018, na reunião anual da *International Society for Autism Research*, foram apresentados os resultados de uma análise sobre o número de genes envolvidos diretamente com o TEA⁴¹. A pesquisa utilizou a técnica SCE, constatando um aumento significativo de 65 genes para 102 no número dos principais genes relacionados ao TEA, sendo que cerca da metade deles estão associados ao atraso intelectual e são altamente expressos no desenvolvimento neural⁴¹. Assim, pode-se concluir que o sequenciamento genético pode ser um dos principais meios para o diagnóstico clínico do autismo²⁷.

Um estudo realizado por Guo *et al.* em 2019, com famílias autistas com pelo menos um indivíduo diagnosticado, evidenciou a vantagem de realizar o SCG para detecção do TEA⁴². Os autores descreveram que este teste molecular possui uma maior uniformidade de detecção de alteração, como as regiões de CNVs⁴². Contudo, é um teste que demanda tempo, capital, equipamentos modernos e experiência profissional³⁶. Além disso, o SCE apresenta limitações, pois o TEA apresenta uma alta heterogeneidade fenotípica³⁸. No estudo de Rossi *et al.* a principal limitação para o diagnóstico do TEA foi a heterogeneidade fenotípica³⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, os estudos sobre o TEA, sua arquitetura genética e diagnósticos moleculares estão em evolução. Tais pesquisas não só trazem avanços para a ciência, mas também como os indivíduos diagnosticados com TEA, que podem ser inseridos na sociedade.

A utilização e aperfeiçoamento de testes genéticos e da biotecnologia podem e são grandes aliados não só para um diagnóstico definitivo, mas como para o aconselhamento genético. Estes testes podem ser uma ótima ferramenta para ajudar no delineamento terapêutico, já que cada indivíduo pode apresentar alterações específicas e fenótipos diferentes. Os tratamentos individualizados com base na medicina de precisão, que alia os dados convencionais com o perfil genético individual, serão o futuro dos pacientes com TEA na expectativa de uma melhor qualidade de vida.

Além disso, o aconselhamento genético pode auxiliar muitas famílias a investigar os fatores que contribuíram para o desenvolvimento do TEA e a probabilidade de terem outro filho que apresente o TEA.

Porém, ainda são necessários mais estudos para avançar no conhecimento a respeito de mutações e de genes relacionados ao TEA, permitindo a elucidação dos mecanismos envolvidos nesta patologia para que novas terapias sejam propostas.

REFERÊNCIAS

1. Rutter ML. Progress in understanding autism: 2007–2010. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 12 fev 2011 [citado 11 out 2023];41(4):395-404. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1184-2>
2. Rutter M. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2000 [citado 11 out 2023];28(1):3-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/a:1005113900068>
3. Vorstman JA, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJ, Nurnberger Jr JI, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet* [Internet]. 6 mar 2017 [citado 11 out 2023];18(6):362-76. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.4>
4. Zanolla, T. A., Fock, R. A., Perrone, E., Garcia, A. C., Perez, A. B. A., & Brunoni, D. (2015). Causas genéticas, epigênicas e ambientais do transtorno do espectro autista. *Cadernos de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 15(2).
5. Stearns FW. One hundred years of pleiotropy: a retrospective. *Genetics* [Internet]. Nov 2010 [citado 11 out 2023];186(3):767-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1534/genetics.110.122549>
6. Halladay AK, Bishop S, Constantino JN, Daniels AM, Koenig K, Palmer K, Messinger D, Pelphrey K, Sanders SJ, Singer AT, Taylor JL, Szatmari P. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Mol Autism* [Internet]. 13 jun 2015 [citado 11 out 2023];6(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0019-y>
7. Devlin B, Bennett P, Dawson G, Figlewicz DA, Grigorenko EL, McMahon W, Minshew N, Pauls D, Smith M, Spence MA, Rodier PM, Stodgell C, Schellenberg GD. Alleles of a reelin CGG repeat do not convey liability to autism in a sample from the CPEA network. *Am J Med Genet* [Internet]. 2004 [citado 11 out 2023];126B(1):46-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20125>
8. Thapar A, Rutter M. Genetic advances in autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 17 set 2020 [citado 11 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04685-z>
9. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Amp Adolesc Med* [Internet]. 5 out 2009 [citado 11 out 2023];163(10):907. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.98>
10. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* [Internet]. Mar 2014 [citado 11 out 2023];383(9920):896-910. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61539-](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61539-)
11. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med* [Internet]. 9 jul 2018 [citado 11 out 2023];3(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0053-8>
12. Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250.
13. Wen Z, Cheng TL, Li GZ, Sun SB, Yu SY, Zhang Y, Du YS, Qiu Z. Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation. *Mol Autism* [Internet]. 3 ago 2017 [citado 11 out 2023];8(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0157-5>
14. Wing L. The history of ideas on autism. *Autism* [Internet]. Jul 1997 [citado 11 out 2023];1(1):13-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1362361397011004>

15. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* [Internet]. Dez 2001 [citado 11 out 2023];2(12):943-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35103559>
16. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. Set 1977 [citado 11 out 2023];18(4):297-321. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1977.tb00443.x>
17. Styles, M., Alsharshani, D., Samara, M., Alsharshani, M., Khattab, A., Qoronfleh, M. W., & Al-Dewik, N. I. (2020). Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Frontiers in Bioscience*, 25(9), 1682-1717.
18. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* [Internet]. Maio 2008 [citado 11 out 2023];9(5):341-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg2346>
19. Ronemus M, lossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet* [Internet]. 16 jan 2014 [citado 11 out 2023];15(2):133-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3585>
20. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, Furnier SM, Hallas L, Hall-Lande J, Hudson A, Hughes MM, Patrick M, Pierce K, Poynter JN, Salinas A, Shenouda J, Vehorn A, Warren Z, Constantino JN, DiRienzo M, Fitzgerald RT, Grzybowski A, Spivey MH, Pettygrove S, Zahorodny W, Ali A, Andrews JG, Baroud T, Gutierrez J, Hewitt A, Lee LC, Lopez M, Mancilla KC, McArthur D, Schwenk YD, Washington A, Williams S, Cogswell ME. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2018. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 3 dez 2021 [citado 11 out 2023];70(11):1-16. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>
21. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *Jama* [Internet]. 1 jan 2003 [citado 11 out 2023];289(1):49. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.49>
22. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 23 set 2011 [citado 11 out 2023];42(7):1304-13. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1356-0>
23. Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. Jun 2017 [citado 11 out 2023];15(2):233-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4020>
24. Shaikh TH, Gai X, Perin JC, Glessner JT, Xie H, Murphy K, O'Hara R, Casalunovo T, Conlin LK, D'Arcy M, Frackelton EC, Geiger EA, Haldeman-Englert C, Imielinski M, Kim CE, Medne L, Annaiah K, Bradfield JP, Dabaghyan E, Eckert A, Onyiah CC, Ostapenko S, Otieno FG, Santa E, Shaner JL, Skraban R, Smith RM, Elia J, Goldmuntz E, Spinner NB, Zackai EH, Chiavacci RM, Grundmeier R, Rappaport EF, Grant SF, White PS, Hakonarson H. High-resolution mapping and analysis of copy number variations in the human genome: a data resource for clinical and research applications. *Genome Res* [Internet]. 10 jul 2009 [citado 11 out 2023];19(9):1682-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gr.083501.108>
25. Santos, C. A., & Melo, H. C. S. (2018). A genética associada aos transtornos do espectro autista. *Conexão CI*, 13(3), 69-78.
26. Coutinho, J. V. S. C., & BOSSO, R. M. D. V. (2015). Autismo e genética: uma revisão de literatura. *Revista Científica do ITPAC*, 8(1), 1-14.
27. Gupta AR, State MW. Autismo: genética. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. Maio 2006 [citado 11 out 2023];28(suppl 1):s29—s38. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000500005>
28. Carvalheira G, Vergani N, Brunoni D. Genética do autismo. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. Dez 2004 [citado 11 out 2023];26(4):270-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462004000400012>
29. LaSalle JM, Yasui DH. Evolving role of MeCP2 in Rett syndrome and autism. *Epigenomics* [Internet]. Out 2009 [citado 11 out 2023];1(1):119-30. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/epi.09.13>
30. Maezawa I, Swanberg S, Harvey D, LaSalle JM, Jin LW. Rett syndrome astrocytes are abnormal and spread mecp2 deficiency through gap junctions. *J Neurosci* [Internet]. 22 abr 2009 [citado 11 out 2023];29(16):5051-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0324-09.2009>

31. Xu X, Xiong Z, Zhang L, Liu Y, Lu L, Peng Y, Guo H, Zhao J, Xia K, Hu Z. Variations analysis of NLGN3 and NLGN4X gene in Chinese autism patients. *Mol Biol Rep* [Internet]. 26 fev 2014 [citado 11 out 2023];41(6):4133-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3284-5>
32. Babij R, Ferrer C, Donatelle A, Wacks S, Buch AM, Niemeyer JE, Ma H, Duan ZR, Fetcho RN, Che A, Otsuka T, Schwartz TH, Huang BS, Liston C, De Marco García NV. Gabrb3 is required for the functional integration of pyramidal neuron subtypes in the somatosensory cortex. *Neuron* [Internet]. Nov 2022 [citado 12 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.037>
33. Chen CM, Stanford AD, Mao X, Abi-Dargham A, Shungu DC, Lisanby SH, Schroeder CE, Kegeles LS. GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *NeuroImage* [Internet]. 2014 [citado 12 out 2023];4:531-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.03.007>
34. Zanolla, T. A., Fock, R. A., Perrone, E., Garcia, A. C., Perez, A. B. A., & Brunoni, D. (2015). Causas genéticas, epigênicas e ambientais do transtorno do espectro autista. *Cadernos de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 15(2)
35. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, Sheffield VC. Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene. *Mol Psychiatry* [Internet]. 6 abr 2004 [citado 11 out 2023];9(10):968-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001503>
36. Braz NM, Ambrosio-Albuquerque EP. Exames genéticos como ferramentas auxiliares para o diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista. *VITTALLE Rev Cienc Saude* [Internet]. 10 ago 2022 [citado 11 out 2023];34(1):103-11. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/vitalle.v34i1.13792>
37. Baretto N. Análise de CNVs e indicação clínica em indivíduos com deficiência intelectual e outros distúrbios do desenvolvimento diagnosticados por CGH array [Internet]. [local desconhecido]: reponame:Repositório Institucional da UFSC; 2015 [citado 12 out 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/132484>
38. Rossi M, El-Khechen D, Black MH, Farwell Hagman KD, Tang S, Powis Z. Outcomes of diagnostic exome sequencing in patients with diagnosed or suspected autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol* [Internet]. Maio 2017 [citado 11 out 2023];70:34-43. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.033>
39. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 27 dez 2015 [citado 11 out 2023];57(5):585-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
40. Yuen RK, Thiruvahindrapuram B, Merico D, Walker S, Tammimies K, Hoang N, Chrysler C, Nalpathamkalam T, Pellecchia G, Liu Y, Gazzellone MJ, D'Abate L, Deneault E, Howe JL, Liu RS, Thompson A, Zarrei M, Uddin M, Marshall CR, Ring RH, Zwaigenbaum L, Ray PN, Weksberg R, Carter MT, Fernandez BA, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nat Med* [Internet]. 26 jan 2015 [citado 11 out 2023];21(2):185-91. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm.3792>
41. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, Peng M, Collins RL, Grove J, Klei L, Stevens C, Reichert J, Mulhern MS, Artomov M, Gerdes S, Sheppard B, Xu X, Bhaduri A, Norman U, Brand H, Schwartz G, Nguyen R, Guerrero EE, Dias C, Aleksic B, Barbosa M, Bishop S, Brusco A, Bybjerg-Grauholm J, Carracedo A, Chan MC, Chiochetti AG, Chung BH, Coon H, Cuccaro ML, Currò A, Bernardina BD, Doan R, Domenici E, Fallerini C, Fernández-Prieto M, Ferrero GB, Freitag CM, Fromer M, Gargus JJ, Giorgio E, González-Peñas J, Guter S, Halpern D, Buxbaum J. Large-Scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *SSRN Electron J* [Internet]. 2019 [citado 11 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3371405>
42. Guo H, Duyzend MH, Coe BP, Baker C, Hoekzema K, Gerds J, Turner TN, Zody MC, Beighley JS, Murali SC, Nelson BJ, Bamshad MJ, Nickerson DA, Bernier RA, Eichler EE. Genome sequencing identifies multiple deleterious variants in autism patients with more severe phenotypes. *Genet Med* [Internet]. 3 dez 2018 [citado 11 out 2023];21(7):1611-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0380-2>

REFERÊNCIAS

Juliana Cin Fung Jang Bertachini: julianajang@outlook.com