

A GENÉTICA ASSOCIADA AOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

Genetics of autistic spectrum disorders

Camila Alves dos Santos¹, Hugo Christiano Soares Melo¹

¹Faculdade Patos de Minas, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Introdução: Transtornos do Espectro Autista (TEA) são desordens no desenvolvimento desde a infância precoce, com etiologia genética heterogênea, multifatorial e complexa de alta herdabilidade. **Objetivo:** A finalidade deste estudo foi reunir estudos que comprovem fatores genéticos determinantes e delimitar genes que possuam alterações específicas que diretamente favorecem a manifestação da sintomatologia dos TEA. **Metodologia:** A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura. **Resultados:** Nossos resultados apontam o envolvimento significativo dos genes SHANK3, NLGN3, NLGN4, NRXN1, MDGA2, FHIT, HTR2A, SHANK2, GRIA3, ZNF778, PRKC α , CDH15, DIAPH3, GCH1, GRM5, MARK1, SLC17A6, IMMP2L, BZRAP1, SYNGAP1, ANK3, MAP1A, GABRR2, LAMC3, LRRC7, LRRIQ3, CADPS1, NUFIP, SEMA3A, SNAP29, MBD2, GAD2, DGKH, PARD3, PIK3CG, RELN, NRCAM, LAMB1, WNT2, FOXP2, GRM8, UBE2H, A2BP1, ATP10A, CADPS2, CNTN4, CNTNAP2, DLGAP2, EGR2, EN2, GABRB3, MET, SLC4A10, DISC1, NPTX2, PCDH9, AUTS2 e RBFOX1 nos TEA. **Conclusão:** Concluiu-se que indivíduos com TEA possuem uma gama de variação no número de cópias (CNVs) raras, menores que 10kb, em genes específicos, por penetração incompleta provenientes dos genitores ou mutações *de novo* modificadas no probando, que são detectadas pela técnica de hibridização genômica comparativa (array-CGH) utilizada no diagnóstico dos TEA.

Palavras-chave: Autismo. Genética. Aconselhamento Genético. CNVs.

Autor correspondente:

Hugo Christiano Soares Melo

Rua José Rodrigues Queiroz Filho, 774 – Bairro Sta. Monica,
Uberlândia – MG. CEP 38408-252

E-mail: hugo.some@gmail.com

Telefone: (34) 99124-8878

Recebido em: 28/10/2017

Revisado em: 06/12/2017

Aceito em: 09/08/2018

Publicado em: 10/10/2018

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) are disorders in development since precocious childhood, with heterogeneous genetic etiology, multifactorial and complex heritability high. **Objective:** The purpose of this study was to gather studies that demonstrate factors genetic determinants and define genes having specific changes that directly favor the manifestation of symptoms of ASD. **Methods:** the methodology used was literature review. **Results:** Our results point to the significant involvement of genes SHANK3, NLGN3, NLGN4, NRXN1, MDGA2, FHIT, HTR2A, SHANK2, GRIA3, ZNF778, PRKC α , CDH15, DIAPH3, GCH1, GRM5, MARK1, SLC17A6, IMMP2L, BZRAP1, SYNGAP1, ANK3, MAP1A, GABRR2, LAMC3, LRRC7, LRRIQ3, CADPS1, NUFIP, SEMA3A, SNAP29, MBD2, GAD2, DGKH, PARD3, PIK3CG, RELN, NRCAM, LAMB1, WNT2, FOXP2, GRM8, UBE2H, A2BP1, ATP10A, CADPS2, CNTN4, CNTNAP2, DLGAP2, EGR2, EN2, GABRB3, MET, SLC4A10, DISC1, NPTX2, PCDH9, AUTS2 and RBFOX1 in TEA. **Conclusion:** It was concluded that individuals with ASD have a range of Copy Number Variations (CNVs) rare, less than 10kb, in specific genes, is by incomplete penetration from the parent or mutations again modified in the proband, which are detected by the technique comparative genomic hybridization (array-CGH) used in the diagnosis of ASD.

Keywords: Autism. Genetic. Genetic Counseling. CNVs.

Introdução

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) são caracterizados por anormalidades qualitativas que resultam em grandes impactos na vida do indivíduo afetado, bem como, familiares e a sociedade.⁽¹⁾ Os TEA apresentam tipicamente comportamento repetitivo e estereotipado, ausência ou limitação de comunicação verbal e de interação social recíproca e, o uso da imaginação anormal.^(1,2,3)

Sabe-se que, abordagens terapêuticas precoces trazem resultados positivos consideráveis, e nesse sentido, o estudo da genética associada aos TEA mostra-se de grande importância, uma vez que existem lacunas enigmáticas a serem preenchidas.⁽¹⁾

Tem-se assim, como benefício, a melhor compreensão do quadro clínico do paciente sintomático associado às influências do meio em que vive, a realização do aconselhamento genético, o aprimoramento das práticas terapêuticas e a criação de outros métodos, se necessário, e não obstante, o auxílio a profissionais da educação e a sociedade em inclusões sociais de forma adequada.⁽¹⁾

A relevância do tema exposto possui significativo impacto à saúde pública, merecendo destaque ao se considerar, principalmente: (i) efeitos na sociedade; (ii) prevalência; (iii) incidência; (iv) herdabilidade.⁽¹⁾

Este estudo foi realizado para reunir estudos que comprovem fatores genéticos determinantes no autismo e delimitar genes que possuam alterações específicas que diretamente favorecem a manifestação da sintomatologia dos TEA e podem, em

aprofundamentos futuros, apontar direcionamentos em diagnóstico, prevenção, terapias e aconselhamento genético, principalmente.

Dessa forma, realizamos uma revisão de literatura, consolidada por meio de artigos científicos, teses, resenhas e dissertações, nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), datadas entre os anos de 2003 e 2015, com as seguintes palavras-chave: autismo, *autism*, transtorno autista, *autistic disorder*, *autism spectrum disorder*, ASD, TEA, genética autista, *Copy Number Variations*, CNVs, *autism candidate genes*, *autistic diagnosis*, *autistic treatment*, *syndromic autism*, *molecular aspects of autism*, *language delay*, *language development*, *genes*, *cognitive deficits*, *genetic factors*, *environmental factor*, *childhood autism*, *locus*, *loci*, *linkage disequilibrium*, *mutation*, *mutation point*, *neurons*, *neuropsychobiology*, *array comparative genomic hybridization (a-CGH)*, *Chromosomal Analysis Microarray (CMA)*, *cognitives abnormalities*, *behavioural abnormalities*, *axon growth*, *neuronal migration*, *corticogenesis*, *synapse formation*, *Single Nucleotide Polymorphism array*, *Single Nucleotide Variant*, ABA, TEACCH, SHANK3, ATA e CARS.

Os resultados obtidos indicam a participação dos genes: SHANK3, NLGN3, NLGN4, NRXN1, MDGA2, FHIT, HTR2A, SHANK2, GRIA3, ZNF778, PRKC α , CDH15, DIAPH3, GCH1, GRM5, MARK1, SLC17A6, IMMP2L, BZRAP1, SYNGAP1, ANK3, MAP1A, GABRR2, LAMC3,

LRR7, LRR1Q3, CADPS1, NUFIP, SEMA3A, SNAP29, MBD2, GAD2, DGKH, PARD3, PIK3CG, RELN, NRCAM, LAMB1, WNT2, FOXP2, GRM8, UBE2H, A2BP1, ATP10A, CADPS2, CNTN4, CNTNAP2, DLGAP2, EGR2, EN2, GABRB3, MET, SLC4A10, DISC1, NPTX2, PCDH9, AUTS2 e RBFOX1 associados com a manifestação clínica do autismo.

TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) englobam transtornos, antes chamados de transtorno de Asperger, autismo de Kanner, autismo infantil, autismo atípico, transtorno global de desenvolvimento sem outra especificação, autismo de alto funcionamento, transtorno desintegrativo da infância e autismo infantil precoce.⁽⁴⁾

O termo *espectro* é utilizado devido às manifestações dos transtornos variarem muito, dependendo do nível de desenvolvimento, idade cronológica e gravidade da condição autista. Entretanto, o termo *autismo* determina a perda de contato com a realidade.⁽⁴⁾

Os TEA de complexa etiologia e multifatorial, com maior parte dos aspectos etiológicos ainda desconhecidos^(1,3,5,6,7) possuem variados graus de severidade⁽⁸⁾ que se fundamentam em prejuízos na comunicação social e em padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados.⁽⁴⁾ Esses são desordens no desenvolvimento que se manifestam desde a infância precoce,⁽⁷⁾ possuindo maior base genética.^(5,9)

As manifestações clínicas dos TEA são:

- Déficits de Socialização: reciprocidade social; indiferença afetiva ou demonstrações inapropriadas de afeto; falta de empatia social ou emocional; incapacidade de relacionar-se comumente; negação de contato físico.^(2,4,9)

- Déficits de Comunicação: Jargão (linguagem inteligível ou sem sentido);⁽¹⁰⁾ ecolalia (o indivíduo repete involuntariamente palavras ou frases que ouviu ou pronunciou);⁽¹⁰⁾ reversões de pronomes; prosódia (pronúncia correta das palavras, de acordo com a acentuação; acentuação tônica)⁽¹⁰⁾ anormal; entonação monótona; emissão de ruídos bizarros; tonalidade de voz alterada; ausência de resposta ao nome; etc.^(2,9)

- Déficits de Comportamento: Andar equino (andar na ponta dos pés); estereotípias verbais e motoras (repetir determinadas palavras, frases ou canções, bater palmas, balançar, estalar os dedos); fascínio com movimento de peças; apego excessivo a objetos; brincadeiras atípicas.^(1,2)

- Distúrbios Sensoriais: olhar ausente ou vago com difícil fixação; sensibilidade a sons muito altos; não aparenta sentir dor, calor ou frio; ter medo ou temer alturas.^(4,9)

Herdabilidade e Epidemiologia

A herdabilidade – proporção de variância fenotípica atribuível a causas genéticas –^(5,8) dos TEA varia de 37% até mais de 90%^(4,6) e o risco de recorrência em famílias com uma criança autista é de aproximadamente de 3 a 8%.^(2,8)

A taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos com algum TEA é de 60 a 90% e gêmeos dizigóticos 1 a 10%, o que indica claramente o fator genético relacionado a estes.^(1,11,12) Dentre os distúrbios psiquiátricos, esse é considerado um com maior herdabilidade.⁽⁶⁾ O aconselhamento genético tem por base estes dados.⁽¹³⁾

Estima-se uma prevalência cerca de seis autistas em cada mil indivíduos. No Brasil, a prevalência estimada é em torno de dois em cada mil indivíduos. Nesses dados, são relevantes os aspectos que há na sociedade falta de informação e conscientização sobre esses transtornos, diagnósticos incorretos e diagnósticos corretos, entretanto, não registrados em sistema algum. Assim, leva os números encontrados em pesquisa no Brasil serem inferiores aos outros países.⁽¹⁾

A frequência quanto ao sexo é de quatro indivíduos do sexo masculino para um do sexo feminino.^(5,6,8,12) No entanto, geralmente, o sexo feminino apresenta o transtorno de forma mais severa.⁽¹⁴⁾

ASPECTOS GENÉTICOS DOS TEA

Os avanços recentes no campo da genética como triagem e investigações do genoma de indivíduos, parentes e probandos, afetados pelos TEA, promoveram uma explosão de informações sobre a fisiopatologia desses transtornos.⁽¹⁵⁾

Apesar de anomalias de quase todos os cromossomos já terem sido associadas ao autismo,⁽⁸⁾ esses avanços permitiram detectar bases genéticas heterogêneas e complexas de deficiência e, parcialmente, a compreensão de processos que resultam diferentes fenótipos.⁽¹⁵⁾

Embora os progressos de estudos genéticos sejam grandes e expressivos, não se detectou um único gene como real causa para o autismo. Muitos genes foram relacionados com o transtorno, porém, entre os indivíduos que partilham a doença, não há nenhum único alelo em comum.⁽¹¹⁾

Ainda que os TEA sejam aparentemente de alta hereditariedade,⁽⁸⁾ a transmissão não se adapta às Leis Mendelianas, assim é improvável ser meramente ligada ao cromossomo X, dominante ou recessiva.⁽⁵⁾ Desse modo, presumivelmente envolve diversos genes em diferentes cromossomos interagindo com efeito moderado.⁽⁸⁾

Embora o determinante genético que, até então, é aceito ilusoriamente forte, os estudos contemporâneos trazem resultados sobre os quais o meio ambiente mostra-se com considerável influência para a

manifestação dos TEA.⁽¹¹⁾

Novos métodos de alta resolução de detecção de alterações no número de cópias em todo o genoma são cada vez mais aplicados em estudos clínicos e de pesquisa. A resolução crescente desses métodos melhora a precisão, delimitação, e permitirá a detecção dessas alterações de uma forma mais ampla que métodos antigos não foram capazes de detectá-las.⁽¹⁶⁾

Microarranjos de polimorfismos de base única (*Single Nucleotide Polymorphism array; SNP-array*), viabilizaram à identificação de polimorfismos em todo o genoma humano e não apenas em genes alvos. Isso permitiu estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS – *Genome-wide Association Studies*), em que todo o genoma é analisado em vez de apenas regiões ou genes candidatos para a patologia.⁽¹⁾

Os resultados desses estudos indicaram novas variações em um único nucleotídeo (SNVs – *Single Nucleotide Variant*), no entanto houve baixa replicação entre diferentes estudos e, além disso, o risco concedido a cada SNV é baixo e não justifica a herdabilidade elevada dos TEA.⁽¹⁾

Variações no Número de Cópias (CNVs) e TEA

Variações no Número de Cópias (CNVs – *Copy Number Variation*) ou mutações *de novo*, são formas de variação estrutural no genoma, em que há um ganho ou perda de uma região cromossômica grande de 1 kilobase (Kb) de tamanho^(6,8,17) e vários megabases (Mb) que, num determinado *locus*, altera o balanço biológico normal da diploidia.⁽¹⁷⁾

CNVs podem variar de 1Kb a menos de 3Mb,⁽⁶⁾ 44% das alterações detectadas são menores que 10 kilo pares de bases (kbp).⁽¹⁾ Incluem microdeleções, microduplicações e inserções de um dado segmento do DNA, frequentemente identificadas no genoma humano,^(6,17) ocorre em cerca de 12% do DNA genômico humano.⁽¹⁷⁾ Essas alterações podem englobar parte ou todo gene, vários genes, ou ainda, elementos regulatórios.^(1,8)

Diferentes CNVs podem sobrepor uma mesma região genômica, tal é chamada de Região de Variação do Número de Cópias (CNVR – *Copy Number Variation Region*).⁽⁶⁾ É importante destacar que CNVs no genoma humano não estão presentes com exclusividade em pacientes, mas em indivíduos não afetados também.⁽¹⁶⁾ As conclusões dos estudos de CNVs sobre o TEA expõem sua heterogeneidade genética, o que torna a compreensão da etiologia mais difícil.⁽¹⁾

Mutações *de novo* – formadas no indivíduo autista, ou seja, mutações espontâneas – ou herdadas de genitor afetado, são mais prováveis de serem patogênicas, entretanto não se pode afirmar que alterações herdadas de genitores saudáveis não estejam contribuindo para a manifestação fenotípica autista, uma vez que essas podem ter penetrância incompleta.^(1,8) O aumento de mutações pontuais de células da linhagem germinativa foi associado a filhos

de pais mais velhos, pois à medida que os genitores envelhecem, acumulam tais mutações e são passadas para o embrião no ato da concepção. Tais mutações contribuem para o surgimento de novas CNVs e, genitores com idade avançada são um reservatório para esses eventos. Mutações de linhagem germinativa masculina possuem maior penetrância.⁽⁸⁾

Cerca de 40% das CNVs detectadas em indivíduos autistas são herdadas de pais saudáveis, evidenciando a penetrância incompleta.^(1,8) Pode-se relacionar os outros 60% com a influência do meio ambiente do indivíduo desde a gestação.⁽¹¹⁾

CNVs de um gene decorrentes de mutações *de novo*, não observadas nos pais, são uma fonte relevante da variabilidade genética dos seres humanos.⁽⁸⁾

Estudos de CNVs em muitos *loci* foram observadas mutações *de novo* em 5 - 15% dos pacientes com TEA.⁽¹⁵⁾ A frequência comumente reportada de CNVs detectadas em pacientes autistas é de 8 a 11,6%.^(1,8)

Propõe-se que entre 5 a 100 *loci* possam estar envolvidos na exteriorização do TEA.⁽²⁾ O risco remanescente atribuído dos casos parece ser poligênico, teoricamente com centenas de *loci* genéticos colaborando relativamente de forma sucinta.⁽⁴⁾

Os genes afetados por CNVs – em sua maioria – estão envolvidos em duas principais funções biológicas: sinapses glutamatérgicas (Sistema Glutamatérgico é amplamente distribuído pelo sistema nervoso central e o seu principal neurotransmissor é o GLUTAMATO, esse sistema é responsável pela memória e aprendizado – funções cognitivas) e orientação axonal (por onde se transmite o influxo nervoso).⁽¹⁾ A perda na ação do glutamato, segundo estudos sugerem, que, possa levar ao comportamento autístico.⁽⁸⁾

As CNVs são extremamente raras e apenas algumas alterações recorrentes foram descritas, tais como as duplicações 15q11-q13, as microduplicações 16p11.2 e deleções 22q11-13.^(1,6,8) E alterações nos genes SHANK3, NLGN3, NLGN4 e NRXN1.⁽¹⁾

CNVs em Regiões Cromossômicas (SHANK3)

Novas pesquisas têm mostrado resultados com vários tipos de defeitos moleculares identificados em SHANK3 em mais de 1000 pacientes acometidos pelos Transtornos do Espectro Autista.⁽⁸⁾

SHANK3 é um gene que se localiza no cromossomo 22q13.3. Este codifica a proteína Shank3, regulando como proteína da área de densidade pós-sináptica e atua regulando e interagindo com outras proteínas, incluindo proteínas receptoras de canais iônicos, do citoesqueleto e enzimas de moléculas de sinalização.⁽⁸⁾

SHANK3 está intimamente relacionada com a sinaptogênese, maturação das espinhas dendríticas, indução de espinhas dendríticas funcionais, canais iônicos, do citoesqueleto e enzimas de moléculas de sinalização.

A SHANK3 está intimamente relacionada com a sinaptogênese, maturação das espinhas dendríticas, indução de espinhas dendríticas funcionais, estabilidade dos receptores de glutamato e estabilidade das sinapses.⁽⁸⁾

A ocorrência frequente de pacientes autistas com rearranjos em 15q11-q13 e 22q11.2 pode ser, em parte, devido à organização molecular específica dessas regiões cromossômicas, como surgem esses rearranjos por recombinação meiótica desigual entre grupos de baixa cópia de repetição.⁽¹⁶⁾

• Cromossomo 15q11-q13

Pesquisas em grandes grupos com indivíduos portadores dos Transtornos do Espectro Autista têm associado o cromossomo 15q11-q13 como o sítio com maior frequência de anormalidades cromossômicas já detectado nos TEA, e polimorfismo genético no cromossomo 15.^(2,5)

15q11-q13 no *locus* GABRB3 (codifica o receptor de GABA, o principal neurotransmissor inibidor cerebral) – foi estudado como um gene candidato ao autismo, porém os resultados obtidos foram inconsistentes, sob um modelo de hereditariedade dominante.⁽⁵⁾

A conclusão fenotípica atribuída às CNVs na região 15q11-q13 é heterogênea. No entanto, há predomínio do atraso de desenvolvimento global, a dificuldade na linguagem, a hipotonia e as estereotipias motoras.⁽⁶⁾ Também se identificou evidências na ligação genética com o fenótipo “insistência na repetição”.⁽⁵⁾

Essa variação fenotípica pode estar relacionada à região ou a extensão, ou ainda, a outras mutações em genes envolvidos pelas CNVs. Conseqüentemente, a descrição do quadro clínico associado a uma dessas variações será facilitada pela detecção de novos casos de probandos com essas deleções e duplicações.⁽⁶⁾

Essas alterações são encontradas em indivíduos acometidos pelo transtorno de hiperatividade e déficits de atenção, bem como, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar e epilepsia, e não apenas em indivíduos autistas, pode haver também em indivíduos clinicamente normais.⁽⁶⁾

• Cromossomo 22q

Deleção na região 22q13.3 do gene SHANK3 e cromossomo em anel microdeleção, detectado pelo método *array*, microduplicação, translocações, pequenas deleções intragênicas e mutações pontuais são encontradas em pacientes com Transtornos do Espectro Autista.⁽⁸⁾ Sequenciamento dos éxons permitidos para detecção de patógenos em mutações *de novo* 3,6 - 8,8% dos casos com TEA.⁽¹⁵⁾

O número relativamente grande de casos que foi identificado para o cromossomo 22 é um pouco notável. A maioria desses casos são deleções da região q11.2 e q13.3 do cromossoma 22. A evidência

acumulada indica que ambas as deleções são associadas com fenótipos específicos, os quais incluem características autistas. Deleções do terminal de banda 22q13 distal podem representar uma síndrome clinicamente definível que inclui comportamentos invasivos e desenvolvimento da linguagem prejudicada.⁽¹⁶⁾

Duplicações em 22q11.2 tem uma alta taxa de frequência: 14 - 25% em pacientes com TEA, está entre os mais elevados de qualquer doença genética. Deleções do terminal de banda 22q13 distal representam características clínicas como desenvolvimento prejudicado da linguagem do probando e comportamentos invasivos.⁽¹⁸⁾

Genes associados com os TEA

Estudos mostram a participação dos genes MDGA2, FHIT, HTR2A, SHANK2, GRIA3, ZNF778, PRKCa, CDH15, DIAPH3, GCH1, GRM5, MARK1, SLC17A6, IMMP2L, BZRAP1, SYNGAP1, ANK3, MAP1A, GABRR2, LAMC3, LRRC7, LRRIQ3, CADPS1, NUFIP, SEMA3A, SNAP29, MBD2, GAD2, DGKH e PARD3, para a manifestação autista.⁽¹⁾

Outro *loci* não identificados anteriormente foram 2q37, 5p15, 11q25, 16q22.3, 17p11.2, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, 22q13.3 e Xp22.2-p22.3. As regiões que podem conter genes que contribuem para a manifestação do fenótipo autista incluem 2q, 3Q, 7q (ligação significativa), e 11p, 17q (sugestiva ligação em mais de um estudo).⁽¹⁶⁾

Vários estudos de associação e de genes candidatos têm sido realizados, sugerem o envolvimento de genes do sistema de serotonina, genes do sistema gama-aminobutírico e numerosos outros genes tais como *PIK3CG* (7q22), *RELN* (7q22), *NRCAM* (7q22.3), *LAMB1* (7q31.1), *WNT2* (7q31.2) e *FOXP2* (7q31), *GRM8* (7q31) e *UBE2H* (7q32).⁽¹⁶⁾

Sobreposição entre múltiplas regiões citogenéticas sem resultados de associação ou ligação no mesmo *locus* são regiões encontradas em 2q37, 5p15, 5p14, 11q25, 15q11-q13, 16q22.3, 17p11.2, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, 22q13.3 e Xp22.2-p22.3.⁽¹⁶⁾

Outras CNVs localizadas na regiões de cromossomos foram descritas: 1q21.1, 2p16.3 (envolvendo genes NRXN1), 2q37, 7q22q13.3, 6p11.2 (600pb), 22q21q23 e Xp22; duplicações 7q11.23, 16p13.1, 17p11.2.⁽¹⁵⁾

CNVs recorrentes em TEA estão localizadas nas regiões cromossômicas 7q11, 15q11-q13, 16p11-p12, 17p11, 22q13.⁽⁶⁾

Ligação sugestiva em famílias com presença de transtornos obsessivo-convulsivo em 1q24.2,47 e suporte para ligação de *loci* previamente identificados em 19p13.15,16,20 e 6q14.316.⁽¹²⁾

Vários *loci* foram identificados com suscetibilidade para manifestação dos TEA mais propriamente nas bandas: 1q21-23, 2q24-32, 3q25-

27, 5p13–14, 7q22–31, 7q34–36, 9q33–34, 11p12–13, 16p13 e 17q11–21. No entanto, apenas as bandas 7q22–31 e 17q11–21 tiveram os resultados replicados.⁽¹⁷⁾

Diagnóstico

O diagnóstico considerado “padrão ouro” para os Transtornos do Espectro Autista é realizado por meio da técnica de citogenética molecular chamada “hibridização genômica comparativa por array” (ou a-CGH – *Array Comparative Genomic Hybridization*), e é classificada como a mais eficiente no diagnóstico pós-natal dos probandos.^(15,17,19)

Essa técnica é capaz de detectar ganhos (duplicações) e perdas (deleções) no material genético^(1,9,19) submicroscópicas, menores que 10kbp, em *exons* e regiões UTR (*Untranslated region* – Região não Traduzida), por meio de comparação entre a hibridação do DNA teste em comparação com o DNA controle.^(1,19)

O exame utiliza como amostra 10 ml de sangue em tubo de EDTA, também utiliza-se saliva, tecidos, células fetais ou medula óssea. No a-CGH o DNA do paciente e o DNA controle são marcados com corantes fluorescentes e aplicados ao microarray. Em seguida, o DNA do paciente e o DNA controle competem para anexar ou hibridizam ao microarray. Posteriormente, os scanners do microarray medem o sinal de fluorescência dos DNAs e, assim, o *software* do computador analisa os dados e gera o resultado.⁽¹⁹⁾

Todos os resultados obtidos pela técnica de array-CGH são pesquisados em banco de dados internacionais como DECIPHER (*Database of Chromosomal Imbalances and Phenotype in humans* – Banco de dados de desequilíbrio cromossômicos e fenótipos em humanos) e ISCA (*International Standart for Cytogenomic Array Consortium* – Norma Internacional para matriz citogenética), que catalogam os resultados clínicos e com a localização de genes e sua funcionalidade.⁽¹⁹⁾

Alterações cromossômicas e Variações no Número de Cópias (CNVs) determinadas pelo array-CGH são classificadas em três categorias: Patogênicas: incluem todas as alterações envolvidas a patogenicidade e alterações de fenótipo já foram descritas detectadas em outros pacientes;⁽¹⁹⁾

- Benignas: são polimorfismos encontrados na população em geral (indivíduos clinicamente normais) que não causam nenhuma patogenicidade;⁽¹⁹⁾

- Significados de significância incerta: são alterações ainda não investigadas e, portanto, não classificadas em bancos de dados como patogênicas ou benignas.⁽¹⁹⁾

O custo deste método, a-CGH, é mais acessível quando comparado ao sequenciamento de última geração, e pode auxiliar, também, no aconselhamento genético,⁽¹⁾ e este apresenta algumas limitações como em casos de translocações equilibradas, inversões e inserções balanceadas, baixo nível de mosaicismo (condição genética na qual o indivíduo recebe dois

materiais genéticos diferentes provindos do mesmo zigoto) e, não detecta arranjos balanceados.⁽¹⁹⁾A lista de anomalias cromossômicas que o a-CGH rastreia, descritos na tabela 1, constantemente sofre alterações, uma vez que síndromes, regiões cromossômicas envolvidas em anormalidades e novos genes, são descobertos em uma escala exponencial.⁽¹⁹⁾

GENES	Crh/banda*	OMIM**
A2BP1	16p13	209850
ATP10A	15q12	209850
CADPS2	7q31	209850
CNTN4	3p25	209850
CNTNAP2	7q35-36	209850
DLGAP2	8p23	209850
EGR2	10q21	209850
EN2	7q36	209850
GABRB3	15q12	209850
MET	7q31	209850
NLGN3	Xq13	209850
NLGN4X	Xp22	209850
SHANK3	22q13	209850
SLC4A10	2q24	209850
DISC1	1q42	209850
NRXN1	2p16	209850
NPTX2	7q22	600750
PCDH9	13q21.32	603581
AUTS2	7q11.22	607270
RBF1	16p13.3	605104

Fonte: ⁽¹⁹⁾*Crh/banda: Cromossomo / banda cromossômica**OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man* – Catálogo Online de Genes Humanos e Doenças Genéticas. ⁽²⁰⁾

O diagnóstico também pode ser realizado por uma equipe multidisciplinar de profissionais, bem como, médicos, pediatras, fisioterapeutas, psicólogos, educadores físicos, fonoaudiólogos, pedagogos, pois há efeitos em áreas diferentes como comunicação, interação social e comportamento.⁽¹⁴⁾

Utilizam-se também questionários padronizados para o diagnóstico, os mais comuns são: ATA (Avaliação de Traços Autísticos), que observa a evolução

do indivíduo e define sua gravidade, e CARS (*Childhood Autism Rating Scale* – Escala de Classificação de Autismo na Infância), que diferencia o autismo por meio dos sintomas, em leve, moderado e grave, tendo como auxílio um questionário breve que é aplicado a crianças, a partir de dois anos de idade.⁽¹⁴⁾

Relação Principais dos Genes Utilizados em array-CGH para Diagnóstico dos TEA

A2BP1: esse é um dos maiores genes do genoma, possui 1,7 Mb; é o principal regulador da atividade de *splicing* (processo que remove os *introns* e junta os *exons* depois da transcrição do RNA) no músculo, coração e células neuronais. Esse também é conhecido por se ligar ao elemento (U) em GCAUG encontrados em precursores de RNAm.⁽²¹⁾

ATP10A: As anormalidades herdadas em ATP10A estão associadas com doenças neurológicas, como a síndrome de Angelman e os Transtornos do Espectro Autista. Esse gene é expresso maternamente, e relacionado, principalmente, com a ausência da fala.⁽²²⁾

CADPS2: Intervem na exocitose de vesículas densa de núcleo, e o CADPS2 humano está localizado dentro do *locus* de susceptibilidade do autismo no cromossoma 7q. Perturbações na liberação de neurotrofina mediada por CADPS2 contribuem para a suscetibilidade do autismo.⁽²³⁾

CNTN4: Desempenha um papel essencial na manutenção, formação e a plasticidade de redes neuronais. A interrupção desse gene é conhecido por causar atraso no desenvolvimento e atraso mental. Mutações que afetam a função CNTN4 são de caráter relevante para a patogênese dos TEA.⁽²⁴⁾

CNTNAP2: Variantes do gene CNTNAP2 – que é um membro da família neurexin – estão associadas com atrasos de linguagem no autismo;⁽²⁵⁾ famílias que possuem probandos apenas do sexo masculino, foram identificadas com principal associação de CNTNAP2;⁽²⁶⁾ uma recente descoberta indica que mutações raras em homocigotos CNTNAP2 levam a convulsões intratáveis e autismo, bem como apresentaram reduções significativas no volume de substância cinzenta e branca.^(27,28)

DLGAP2: Esse gene é expresso no cérebro, no entanto, o alelo paterno é expresso nos testículos. O produto desse gene é uma proteína associada à membrana que pode desempenhar um papel na organização da sinapse e sinalização de células neuronais.⁽²⁹⁾

EGR2: Regula a expressão de MECP2 no desenvolvimento do cérebro pós-natal. Estudo indica que em dados post-mortem de pacientes com autismo mostraram redução significativa na EGR2.⁽³⁰⁾

EN2: Está especificamente envolvido na padronização da região que dá origem ao cerebelo.⁽³¹⁾ Estudos sugerem que EN2 possa atuar como um *locus* de susceptibilidade para os TEA, e que um alelo de risco que perturba a expressão espacial/temporal da

EN2 poderia alterar significativamente o desenvolvimento normal do cérebro.⁽³²⁾

GABRB3: Codifica o receptor de GABA, o principal neurotransmissor inibidor cerebral.⁽⁵⁾

MET: mais conhecido como um oncogene, porém sua sinalização também participa na função do desenvolvimento do córtex cerebral e cerebelo, função imunológica, bem como, desenvolvimento dos órgãos periféricos e reparação (todos estes têm sido observados como desregulados em indivíduos com TEA).⁽³³⁾

A expressão e regulação de MET estão implicadas na regulação da cognição e linguagem, logo, este influencia pelo menos dois dos três domínios da tríade que caracteriza os TEA.⁽³⁴⁾

NLGN3 e NLGN4X: Vários estudos têm associado mutações pontuais nestes neuroligins – moléculas pós-sinápticas de adesão celular essencial para a função da sinapse neuronal normal – com os TEA e atraso mental. As mutações previamente identificadas nesses genes são susceptíveis para defeitos do desenvolvimento neurológico nos probandos, uma vez que prejudicam tal função dessas moléculas. No entanto, esses são polimorfismos raros.⁽³⁵⁾

SHANK3: Está intimamente relacionada com a sinaptogênese, maturação das espinhas dendríticas, indução de espinhas dendríticas funcionais, estabilidade dos receptores de glutamato e estabilidade das sinapses.⁽⁸⁾ Tem sido fortemente associado com o autismo como já citado nesta revisão.

SLC4A10: Alterações em SLC4A10 estão implicadas na cognição humana, excitabilidade neuronal e epilepsia.⁽³⁶⁾

DISC1: O gene DISC1 tem sido de grande relevância em várias doenças psiquiátricas, como transtornos mentais e esquizofrenia. As associações mais evidentes foram obtidas amplamente em categoria de diagnóstico para ambos os transtornos com apenas homens afetados.⁽³⁷⁾ Três SNPs em DISC1 foram associados com os TEA, sugerido como papel importante em sua fisiopatologia.⁽³⁸⁾

NRXN1: Estudos indicam que mutações gene para neurexin-1 (NRXN1) em uma gama de condições patológicas como os TEA, dependência da nicotina e esquizofrenia. O fenótipo dos indivíduos com deleções em NRXN1 é variável e pode incluir retardo mental, atrasos na linguagem e hipotonia, que são presentes em amplo espectro de doenças de desenvolvimento.⁽³⁹⁾

Destaca-se que, a mesma anormalidade cromossômica em NRXN1 na ausência dos TEA, indica uma interrupção de alfa-NRXN1 e beta-NRXN1, logo, este não é totalmente penetrante, reforçando o fato de mutações *de novo* herdadas de pais saudáveis possuírem penetrância incompleta e que tais mutações devem interagir com outros fatores resultando na manifestação dos TEA no indivíduo.^(1,8,18,40,41)

NPTX2: Esse gene codifica um membro da família de proteínas neuronais, pectaxins sinápticos que estão relacionados com a proteína C-reativa. Essa proteína está envolvida na formação de sinapses excitatórias. NPTX2 também exerce um papel de agregação em receptores de glutamato em sinapses, tendo como resultado morte celular não apoptótica de células nervosas dopaminérgicas.⁽⁴²⁾

PCDH9: PCDH9 no sistema nervoso ter sido sugerido para desempenhar papéis na formação e manutenção das conexões sinápticas seletivas da modalidade específica de córtex cerebral com outras regiões do cérebro tais como comunicar ao tálamo.⁽⁴³⁾

AUTS2: Esse gene está implicado no neurodesenvolvimento como candidato para numerosas desordens neurológicas, tais como TEA, deficiência mental e atraso de desenvolvimento.⁽⁴⁴⁾

RBFOX1: Anomalias no gene causam desordens de desenvolvimento neurológicos e neuropsiquiátricos, tais como transtornos de hiperatividade e de déficits de atenção, esquizofrenia, epilepsia e Transtornos do Espectro Autista. Regula *splicing* alternativo de uma variedade de transcritos cruciais para as funções neuronais.⁽⁴⁵⁾

Tratamento

Uma vez que não há cura e nem possibilidade de terapia gênica em um futuro breve, é possível o tratamento para indivíduos com Transtornos do Espectro Autista. Entre eles, a equoterapia (utiliza o cavalo para desenvolvimento biopsicossocial), musicoterapia, cinoterapia (utiliza-se cães como co-terapeutas no tratamento físico, psíquico e emocional) e terapias ocupacionais. Outros métodos amplamente utilizados, e de grande valia, são: ABA (*Applied Behavior Analysis* – Análise de Comportamento Aplicada) e TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children* – Tratamento e Educação para Autistas e Crianças com deficiências Relacionadas a Comunicação)⁽⁴⁴⁾

ABA é uma abordagem para a compreensão do comportamento (ações e habilidades) afetada pelo ambiente (qualquer influência – física ou social – capaz de mudar ou ser mudada por meio do comportamento). O princípio dessa terapia é o “Reforço Positivo”. Os resultados podem promover desde habilidades básicas (como olhar, ouvir, imitar) até as mais complexas (leitura, conversar e compreender a perspectiva de outra pessoa).⁽⁴⁶⁾ Já o TEACCH tem base na compreensão das características de aprendizagem dos indivíduos autistas, utilizando suportes visuais para promover significado e independência.⁽⁴⁷⁾

Há também o uso de medicamentos que, apesar de não serem específicos para o autismo, são comumente utilizados. Entre eles, Risperidona (em casos de agressão e comportamento automutilatório) Clozapina (indicado para hiperatividade, agressão ou inquietação).⁽⁴⁸⁾

Fatores Ambientais relacionados aos TEA

Uma gama de fatores de risco inespecíficos, como a idade paterna avançada, baixo peso ao nascer ou exposição fetal ao ácido valpróico, pode contribuir com o risco de Transtornos do Espectro Autista.^(4,16)

Pesquisas com modelos animais gerados pela exposição de pré ou pós-natal de ácido valpróico apresentam características adequadas para o estudo do autismo, particularmente, porque os aspectos comportamentais são semelhantes aos manifestados em indivíduos com TEA.⁽⁴⁹⁾

Estudos relacionam a causa do autismo em algumas crianças com o vírus da rubéola, Sarampo, Caxumba, *Influenzae Hemophilus* e Citomegalovírus durante ou após a gravidez, porém, não houve evidência para essa relação em vários outros estudos.⁽¹⁶⁾

Há outros apontamentos que sugerem risco para o autismo como os conservantes à base de mercúrio utilizados em vacinas, no entanto, a força das indústrias farmacêuticas manipulam dados desse gênero.⁽¹⁶⁾

O uso de Paracetamol – por cerca de 28 dias ou mais – durante a gestação, está apontado em uma faixa de 16-65% de influências inflamatórias em mecanismos imunológicos, podendo predispor ao estresse oxidativo. Esses e outros efeitos são a hipótese de ter um potencial em comprometer o desenvolvimento neurológico no cérebro fetal e infantil.⁽⁵⁰⁾

A relação do uso de paracetamol com TEA são o atraso motor, deficiências motoras graves e superficiais, deficiências de na internalização e externalização de comportamentos e hiperatividade. Os comportamentos emocionais e sociais, principalmente, foram os sintomas mais afetados.⁽⁵⁰⁾

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NOS TEA

Primariamente, o aconselhamento genético possuía uma indefinição a respeito do tipo de informação e benefícios a serem proporcionados, era definido como pessoas em busca de informações e dados médicos sobre as características genéticas típicas presentes em suas famílias.⁽⁵¹⁾

Contemporaneamente, o aconselhamento genético é uma prática em saúde pública que age sobre múltiplos fatores da saúde, melhoria do bem-estar e a garantia de direitos sociais e individuais (reprodução biológica – probabilidades, riscos e possibilidades de traços genéticos se expressarem no nascimento de crianças – até intervenções precoces referentes a doenças de caráter genético com manifestação tardia).^(15,51)

Deve-se fornecer aconselhamento genético de forma peculiar (casais ou indivíduos) mantendo a privacidade dos aconselhados. O ideal é que a solicitação dessa prática seja de forma espontânea

pelos clientes, porém, o que ocorre frequentemente é o direcionamento por um profissional de saúde, por algum familiar, ou por programas de triagem.⁽⁵²⁾

No Brasil, há uma necessidade extrema no desenvolvimento de programas voltados ao diagnóstico precoce dos Transtornos do Espectro Autista. O aconselhamento genético agrega informações provenientes de equipes de saúde, principalmente pediatras, e com a atuação destes direcionada de forma atenciosa aos probandos e familiares, aumentaria as possibilidades de implementar estratégias de orientação familiar.⁽³⁾

Com a técnica de array-CGH no diagnóstico genético para os TEA positiva, o profissional da área, poderá indicar tratamentos, terapias e medicamentos a serem utilizados pelo indivíduo afetado, e esclarecer que autistas podem ter uma vida absolutamente normal e de sucesso.⁽¹⁾

Deve-se focar, no entanto, no aconselhamento de casais que possuam chances maiores de terem descendentes com esses distúrbios, não só fornecendo informação para que os mesmos decidam se irão ou não prosseguir com o desejo de reprodução, mas também ferramentas para que se preparem diante de uma eventual situação real.⁽⁵¹⁾

Infelizmente as pessoas comumente criam expectativas de perfeição em torno de sua família e, têm uma visão inapropriada a respeito de crianças ditas “especiais”. O aconselhamento genético não é isento de riscos, que devem ser prevenidos, detectados e corrigidos, quais sejam.⁽¹⁹⁾

A situação em que há maior dificuldade referente ao aconselhamento genético sobre TEA ocorre quando o probando possui a CNV conhecida para demonstrar expressividade variável de riscos e/ou penetrância incompleta até que estudos genótipo/fenótipo mais completos são direcionados, experimentalmente derivados de 15-20% devem ser relevados como o mínimo de risco, independentemente de outras variantes de risco determinados no microarray.⁽¹⁵⁾

Resultado e discussão

Os resultados desta revisão qualificam as mutações *de novo*, variações no número de cópias (CNVs), como fatores genéticos claramente propícios para a manifestação autística. E, os genes SHANK3, NLGN3, NLGN4, NRXN1, MDGA2, FHIT, HTR2A, SHANK2, GRIA3, ZNF778, PRKC α , CDH15, DIAPH3, GCH1, GRM5, MARK1, SLC17A6, IMMP2L, BZRAP1, SYNGAP1, ANK3, MAP1A, GABRR2, LAMC3, LRRC7, LRRIQ3, CADPS1, NUFIP, SEMA3A, SNAP29, MBD2, GAD2, DGKH, PARD3, PIK3CG, RELN, NRCAM, LAMB1, WNT2, FOXF2, GRM8, UBE2H, A2BP1, ATP10A, CADPS2, CNTN4, CNTNAP2, DLGAP2, EGR2, EN2, GABRB3, MET, SLC4A10, DISC1, NPTX2, PCDH9, AUTS2 e RBF1, que apresentam alterações (duplicações, deleções ou inserções) específicas, diretamente favorecem a manifestação,

principalmente, da tríade característica de sintomas dos TEA e outros sintomas, porém, não observadas em uniformidade nos probandos.

Além das mutações de *novo* formadas especificamente no indivíduo autista serem mais prováveis de apresentar patogenicidade^(1,8) as mesmas alterações genéticas podem ser encontradas em indivíduos clinicamente normais,⁽⁶⁾ é sugestiva a participação de fatores ambientais como determinantes da presença ou não dos transtornos autísticos.

A maior prevalência de autismo em indivíduos do sexo masculino^(5,6,8,12) em relação ao sexo feminino, pode estar relacionada as mutações de linhagem germinativa masculina possuírem maior penetrância.⁽⁸⁾

Conclusão

Os progressos a respeito da genética nos Transtornos do Espectro Autista, tem sido de grande sucesso e evolução notável. Conclui-se que o fator genético é um crucial influenciador na manifestação do fenótipo autista, contribuindo com a sua etiologia, embora multifatorial e heterogênea. Importante ainda citar, neste momento, que qualquer tentativa de aplicar o ultrapassado determinismo genético em transtornos complexos como os TEA é uma investida frustrada de simplificar um distúrbio que não pode ser simplificado.

O comportamento autístico possui uma variedade fenotípica entre os probandos, e indica uma grande variedade genética na qual um conjunto de anomalias gênicas interagem entre si e, ainda, somam-se aos fatores ambientais. A identificação de CNVs e mutações de *novo*, alterações em alelos, genes e cromossomos, detectadas pela técnica de array-CGH e relacionadas aos TEA, mostram que há muito a ser desvendado sobre a etiologia autista, levando em consideração os pais dos indivíduos autistas que não possuem sequer traços autísticos, porém, determinam a manifestação destes.

Genes codificadores de proteínas envolvidas nas sinapses, com destaque para genes da família SHANK, são de grande importância para os novos estudos, uma vez que, a perda na ação do glutamato leva ao comportamento autístico já comprovada em camundongos.

Nesse cenário, o aconselhamento genético pode ser uma ferramenta poderosa para auxiliar a conscientização populacional sobre os TEA, especialmente dentre os diretamente envolvidos com os afetados, como pais, demais parentes e professores. Mesmo que o objetivo seja compreender a etiologia e fisiopatologia a fim de desenvolver novas terapias, tratamentos e estratégias de prevenção para os TEA, sabe-se que cada passo é importante e muitos foram dados, resta prosseguir e isso, certamente, beneficiará não apenas os casos de autismo, mas outras patologias de caráter similar.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

Referências

- RIBEIRO CM. Estudo de Genes Candidatos aos Transtornos do Espectro Autista. 2013. 99. Tese – Universidade São Paulo. São Paulo, 2013.
- GADIA CA, TCHUMAN R, ROTTA NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. **J Pediatr.** 2004; 80 (2 Supl): S83-S94.
- MECCA TP, BRAVO RB, VELLOSO RL, SCHWARTZMAN JS, BRUNONI D, TEIXEIRA MCTV. Rastreamento de sinais e sintomas de transtornos do espectro do autismo em irmãos. **Rev Psiquiatr.** Rio Gd Sul. 2011; 33(2):116-120.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Washington: APA; 2013.
- GUPTA AR, STATE MW. Autismo: genética. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006; 28 (Supl 1): S29-38.
- MOREIRA DP. Estudo de Comorbidades e dos Aspectos Genéticos de Pacientes com Transtorno do Espectro Autista. 2012. Dissertação – Universidade São Paulo. São Paulo, 2012.
- COSTA MIF, NUNESMAIA HGS. Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. **Arq Neuropsiquiatr.** 1998; 56:24-31.
- COUTINHO JVSC, BASSO RMV. Autismo e genética: uma revisão de literatura. **Rev. Cient do Itapac.** 2015; 8.
- REGO SWSE. Autismo: Fisiopatologia e Biomarcadores. 2012. Dissertação – Universidade da Beira Interior. Covilhã, 2012.
- MICHAELIS. Moderno Dicionário da Língua Portuguesa. [27 maio 2016]. Disponível em <<http://michaelis.uol.com.br/moderno/portugues/index.php>>
- GUERRA DJ. The Molecular of Autism Spectrum Disorders: Genomic Mechanisms, Neuroimmunopathology, and Clinical Implications. **Autism Res Treat.** 2011; 2011:16.
- KLAUCK SM. Genetics of autism spectrum disorder. **Eur J Hum Genet.** 2006; 14:714-720.
- TAMANAHARA AC, PERISSINOTO J, CHIARI BM. Uma breve revisão histórica sobre a construção dos conceitos do Autismo Infantil e a Síndrome de Asperger. **Rev Soc Bras Fonoaudiol.** 2008; 13(3): 296-299.
- RAMOS EDB. Os Benefícios da Equoterapia para Crianças Autistas. 2015. Faculdade Patos de Minas. Patos de Minas, 2015.
- LISIK MZ. Molecular aspects of autism spectrum disorders. **Psychiatr Pol.** 2014; 48(4): 689-700.
- VORSTMAN JAS, STAAL WG, DAALEN E VAN, ENGELAND H VAN, HÖCHSTENBACH PFR, FRANKE L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. **Mol Psychiatr.** 2005; (11):18-28.
- COELHO JIN. **Genética Molecular das Perturbações do Espectro do Autismo: Análise de variantes estruturais.** 2012. Dissertação – Universidade de Lisboa. Lisboa, 2012.
- WENGER TL, MILLER JS, DEPOLO LM, MARCHENA AB, CLEMENTS CC, EMANUEL BS, *et al.* 22q11.2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. **Mol Autism.** 2016;7:34.
- Laboratório Neurogene. <<http://neurogene.com.br/novo/index.php>> Hibridação Comparativa Genômica em Microarray (a-CGH) ou CMA Chromosomal Analysis Microarray [07/08/2016]. Disponível em: <http://neurogene.com.br/novo/n_cgh.php>
- OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [07/08/2016] Disponível em: <<http://www.omim.org>>
- DAVIS LK, MALTMAN N, MOSCONI MW, MACMILLAN C, SCHMITT L, FRANCIS SM, *et al.* Rare Inherited *A2BP1* Deletion In A Proband With Autism And Developmental Hemiparesis. **Am J Med Genet A.** 2012 Jul; (7): 1654-1661.
- KASHIWAGI A, MEGURO M, HOSHIYA H, HARUTA M, ISHINO F, SHIBAHARA T, *et al.* Predominant maternal expression of the mouse *Atp10c* in hippocampus and olfactory bulb. **J Hum Genet.** 2003. 12;48(4):194-8.
- SADAKATA T¹, WASHIDA M, IWAYAMA Y, SHOJI S, SATO Y, OHKURA T, *et al.* Autistic-like phenotypes in *Cadps2*-knockout mice and aberrant *CADPS2* splicing in autistic patients. **J Clin Invest.** 2007 Apr;117(4):931-43.
- ROOHI J, MONTAGNA C, TEGAY DH, PALMER LE, DEVINCENT C, POMEROY JC, *et al.* Disruption of contactin 4 in three subjects with autism spectrum disorder. **J Med Genet.** 2009 Mar;46(3):176-82.
- WHITEHOUSE AJ, BISHOP DV, ANG QW, PENNELL CE, FISHER SE. *CNTNAP2* variants affect early language development in the general population. **Genes Brain Behav.** 2011 Jun;10(4):451-6.
- ALARCÓN M, ABRAHAMS BS, STONE JL, DUVALL JA, PEREDERIY JV, BOMAR JM *et al.* Linkage, association, and gene-expression analyses identify *CNTNAP2* as an autism-susceptibility gene. **Am J Hum Genet.** 2008 Jan;82(1):150-9.
- BAKKALOGLU B, O'ROAK BJ, LOUVI A, GUPTA AR, ABELSON JF, MORGAN TM *et al.* Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. **Am J Hum Genet.** 2008 Jan;82(1):165-73.
- TAN GC, DOKE TF, ASHBURNER J, WOOD NW, FRACKOWIAK RS. Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of *CNTNAP2*. **Publmed.** 2010 Nov 15;53(3):1030-42.
- DLGAP2 DLG associated protein 2 [*Homo sapiens* (human)] [2016 set 16]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9228>>
- SWANBERG SE, NAGARAJAN RP, PEDDADA S, YASUI DH, LASALLE JM. Reciprocal co-regulation of *EGR2* and *MECP2* is disrupted in Rett syndrome and autism. **Hum Mol Genet.** 2009 Feb 1;18(3):525-34.
- YANG P, LUNG FW, JONG YJ, HSIEH HY, LIANG CL, JUO SH. Association of the homeobox transcription factor gene *ENGRAILED 2* with autistic disorder in Chinese children. **Neuropsychobiology.** 2008;57(1-2):3-8.
- BENAYED R, GHARANI N, ROSSMAN I, MANCUSO V, LAZAR G, KAMDAR S, *et al.* Support for the homeobox transcription factor gene *ENGRAILED 2*

- as an autism spectrum disorder susceptibility locus. **Am J Hum Genet.** 2005. Nov;77(5):851-68.
33. MUKAMEL Z, KONOPKA G, WEXLER E, OSBORN GE, DONG H, BERGMAN MY, *et al.* Regulation of MET by FOXP2, genes implicated in higher cognitive dysfunction and autism risk. **J Neurosci.** 2011; 31 (32):11437-42.
34. SOUSA I, CLARK TG, TOMA C, KOBAYASHI K, CHOMA M, HOLT R, *et al.* MET and autism susceptibility: family and case-control studies. **Eur J Hum Genet.** 2009. Jun; 17 (6):749-58.
35. CHIH B, AFRIDI SK, CLARK L, SCHEIFFELE P. Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neurologins. **Hum Mol Genet.** 2004. Jul 15;13(14):1471-7.
36. GURNETT CA, VEILE R, ZEMPEL J, BLACKBURN L, LOVETT M, BOWCOCK A. Disruption of Sodium Bicarbonate Transporter SLC4A10 in a Patient With Complex Partial Epilepsy and Mental Retardation. **Arch Neurol.** 2008; 65(4):550-553.
37. KILPINEN H, YLISAUKKO-OJA T, HENNAH W, PALO OM, VARILO T, VANHALA R, *et al.* Association of DISC1 with autism and Asperger syndrome. **Mol Psychiatry.** 2008 Feb;13(2):187-96.
38. ZHENG F, WANG L, JIA M, YUE W, RUAN Y, LU T, *et al.* Evidence for association between Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) gene polymorphisms and autism in Chinese Han population: a family-based association study. **Behav Brain Funct.** 2011 May 15;7:14.
39. CHING MS, SHEN Y, TAN WH, JESTE SS, MORROW EM, CHEN X, *et al.* Deletions of NRXN1 (neurexin-1) predispose to a wide spectrum of developmental disorders. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** 2010 Jun 5;153B(4):937-47.
40. KIM HG, KISHIKAWA S, HIGGINS AW, SEONG IS, DONOVAN DJ, SHEN Y, *et al.* Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. **Am J Hum Genet.** 2008 Jan;82(1):199-207.
41. ZAHIR FR, BAROSS A, DELANEY AD, EYDOUX P, FERNANDES ND, PUGH T, *et al.* A patient with vertebral, cognitive and behavioural abnormalities and a de novo deletion of NRXN1 alpha. **J Med Genet.** 2008 Apr;45(4):239-43.
42. NPTX2 neuronal pentraxin 2 [*Homo sapiens* (human)]. [16/09/2016] Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4885>>
43. KIM SY, CHUNG HS, SUN W, KIM H. Spatiotemporal expression pattern of non-clustered protocadherin family members in the developing rat brain. **Neurosci.** 2007. Jun;147 (4): 996-1021.
44. AUTS2 autism susceptibility candidate 2 [*Homo sapiens* (human)]. [16/09/2016] Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/26053>>
45. HAMADA N, ITO H, IWAMOTO I, MORISHITA R, TABATA H, NAGATA K. Role of the cytoplasmic isoform of RBFOX1/A2BP1 in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. **Mol Autism.** 2015. 6:56.
46. Aatoria AA, Autism Speaks [https://www.autismspeaks.org]. Applied Behavior Analysis (ABA) [27/06/2016]. Disponível em: <<https://www.autismspeaks.org/what-autism/treatment/applied-behavior-analysis-aba>>
47. Aatoria AA, TEACCH Autism Program [http://teacch.com/]. TEACCH Approach [27/06/2016]. Disponível em: <<http://teacch.com/about-us/what-is-teacch>>
48. NIKOLOV R, JONKER J, SCAHILL L. Autismo: Tratamentos Psicofarmacológicos e Áreas de Interesses para Desenvolvidos Futuros. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006; 28 (Supl 1):S39-46.
49. SCHLICKMANN E, FORTUNATO JJ. O uso de ácido valproico para a indução de modelos animais de autismo: uma revisão. Dissertação – Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul). Santa Catarina, 2013.
50. ANDRADE C. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. **J Clin Psychiatry.** 2016 Feb;77(2):e152-4.
51. GUEDES C, DINIZ D. A Ética na História do Aconselhamento Genético: um Desafio à Educação Médica. **Rev bras educ med.** 2009; 33(2): 247-252.
52. RAMALHO AS, MAGNA LA. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. **Ver bras hematol Hemoter.** 2007; 29(3): 229-232.