


CONTRIBUIÇÕES GENÉTICAS PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: UMA REVISÃO DOS AVANÇOS RECENTES

 <https://doi.org/10.56238/arev7n3-092>

Data de submissão: 12/02/2025

Data de publicação: 12/03/2025

Mariana Oliveira Silva

Mestrado em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil
E-mail: mrnoliveirasilva@gmail.com

Flávia Melo Rodrigues

Instituto Acadêmico de Ciências da Saúde e Biológicas - IACSB, Universidade Estadual de Goiás (UEG) Mestrado em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil
E-mail: rflamelo@gmail.com

Marc Alexandre Duarte Gigonzac

Instituto Acadêmico de Ciências da Saúde e Biológicas - IACSB, Universidade Estadual de Goiás (UEG) Mestrado em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil
E-mail: m.gigonzac@gmail.com

Thaís Cidália Vieira Gigonzac

Instituto Acadêmico de Ciências da Saúde e Biológicas - IACSB, Universidade Estadual de Goiás (UEG) Mestrado em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil
E-mail: thaiscidalia@gmail.com

RESUMO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento com origem multifatorial e contribuição genética significativa. Caracteriza-se por dificuldades de interação social, comunicação e presença de comportamentos repetitivos, muitas vezes associados a comorbidades como deficiência intelectual e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Esta revisão integrativa analisou artigos publicados nos últimos cinco anos para explorar genes relevantes relacionados ao TEA e ao neurodesenvolvimento. Genes como MYT1L, ZNF292, AUTS2 e genes reguladores envolvidos na produção de microRNAs foram destacados, demonstrando sua relação com processos críticos como neurogênese e sinaptogênese. Genes como FGFR2 e KMT5B têm sido fortemente associados a distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo autismo e TDAH, ressaltando sua importância na compreensão da base genética dessas condições. Além disso, a identificação de variantes específicas, como PTEN p.Ile135Leu, e sua relação com alterações na neurogênese, maturação neural e função sináptica destaca a necessidade de estudos mais aprofundados sobre as vias moleculares que regulam a expressão desses genes. Os resultados reforçam a heterogeneidade genética do TEA e sugerem alvos potenciais para terapias personalizadas no contexto da medicina de precisão. No entanto, a importância de incorporar fatores epigenéticos e ambientais nas análises é enfatizada para alcançar uma compreensão mais abrangente das interações gene-ambiente e suas implicações clínicas.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Heterogeneidade genética. MicroRNAs. Neurodesenvolvimento. Medicina de Precisão. Genes Regulatórios.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na interação social, comunicação e padrões comportamentais restritos e repetitivos ¹. Sua prevalência global vem aumentando, chegando a 2,3% em crianças nos Estados Unidos em 2018 ². Comorbidades como atraso no neurodesenvolvimento (NDD), deficiência intelectual (DI) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) são amplamente documentadas entre indivíduos com TEA, ilustrando sua heterogeneidade clínica ³.

Embora a origem do TEA envolva fatores ambientais e genéticos, mutações em genes específicos, como aqueles envolvidos na regulação do desenvolvimento cerebral e da função sináptica, estão associadas a manifestações distintas do distúrbio ⁴. Essas mutações influenciam a gravidade dos traços comportamentais e a presença de comorbidades, como epilepsia e transtornos de humor ².

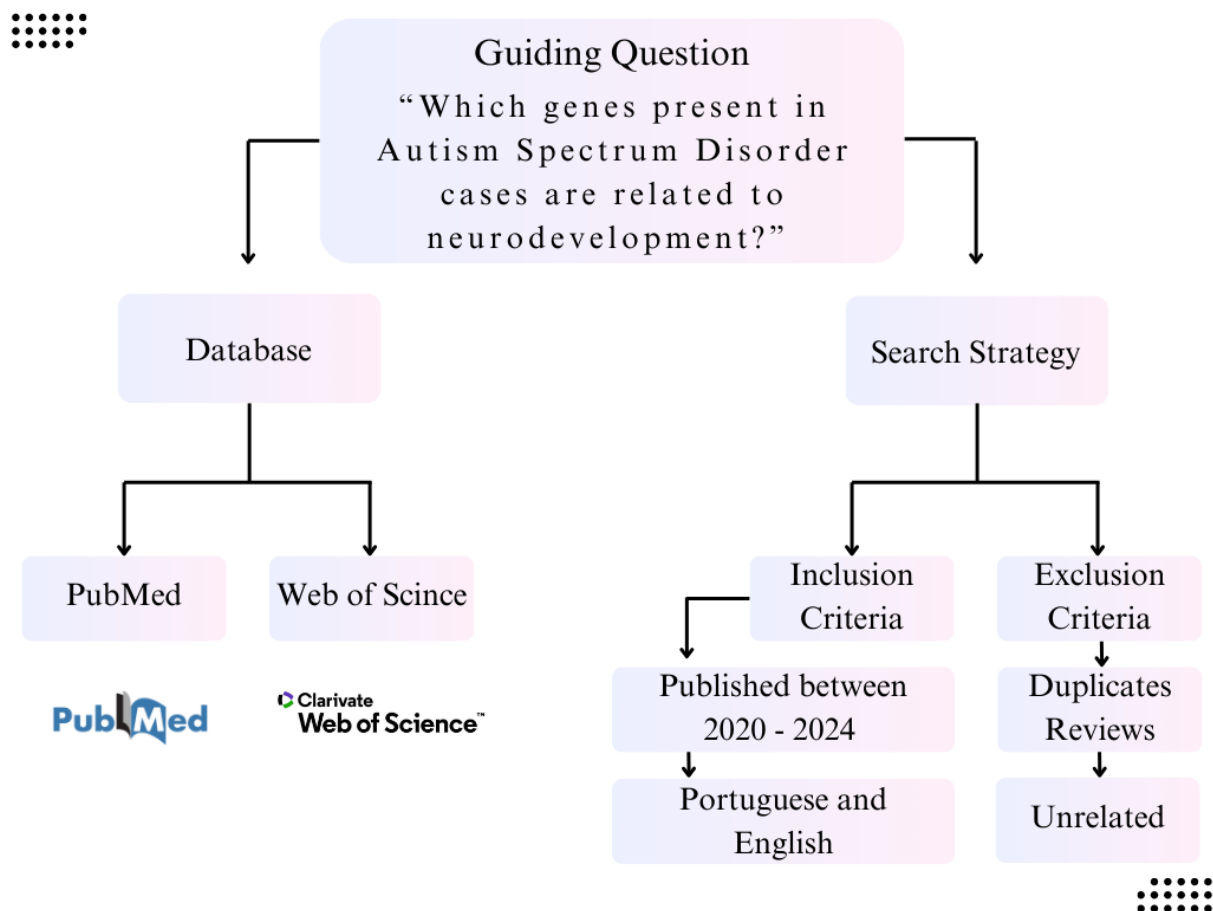
Avanços nas técnicas de sequenciamento genético, como estudos de associação genômica ampla (GWAS) e sequenciamento de exoma, permitiram a identificação de variantes genéticas que ajudam a mapear a complexidade do espectro clínico do TEA ⁵. Essas descobertas revelam uma rede multifacetada de genes associados ao neurodesenvolvimento, comunicação neuronal e plasticidade sináptica, indicando que o TEA é um distúrbio geneticamente heterogêneo com impacto direto nas manifestações clínicas observadas ⁶.

Esta revisão integrativa tem como objetivo explorar os principais genes associados ao TEA e suas relações com o neurodesenvolvimento, destacando como esses fatores contribuem para as variadas manifestações clínicas do transtorno, com base na literatura recente.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram obtidos por meio de uma busca realizada em duas bases de dados eletrônicas: US National Library of Medicine (PubMed) e Web of Science. Os termos de pesquisa usados foram combinados da seguinte forma: "Autismo" OU "Transtorno do Espectro do Autismo" OU "TEA" E "genes" OU "mutação genética" OU "variante do gene" OU "expressão gênica" E "neurodesenvolvimento" OU "desenvolvimento cerebral" OU "desenvolvimento neural". Os descritores foram definidos pela questão norteadora da pesquisa: "Quais genes presentes nos casos de Transtorno do Espectro Autista estão relacionados ao neurodesenvolvimento?". Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2020 e abril de 2024, em português e inglês. Foram excluídos artigos duplicados, revisões narrativas e integrativas, bem como estudos não relacionados ao tema. (Figura 1)

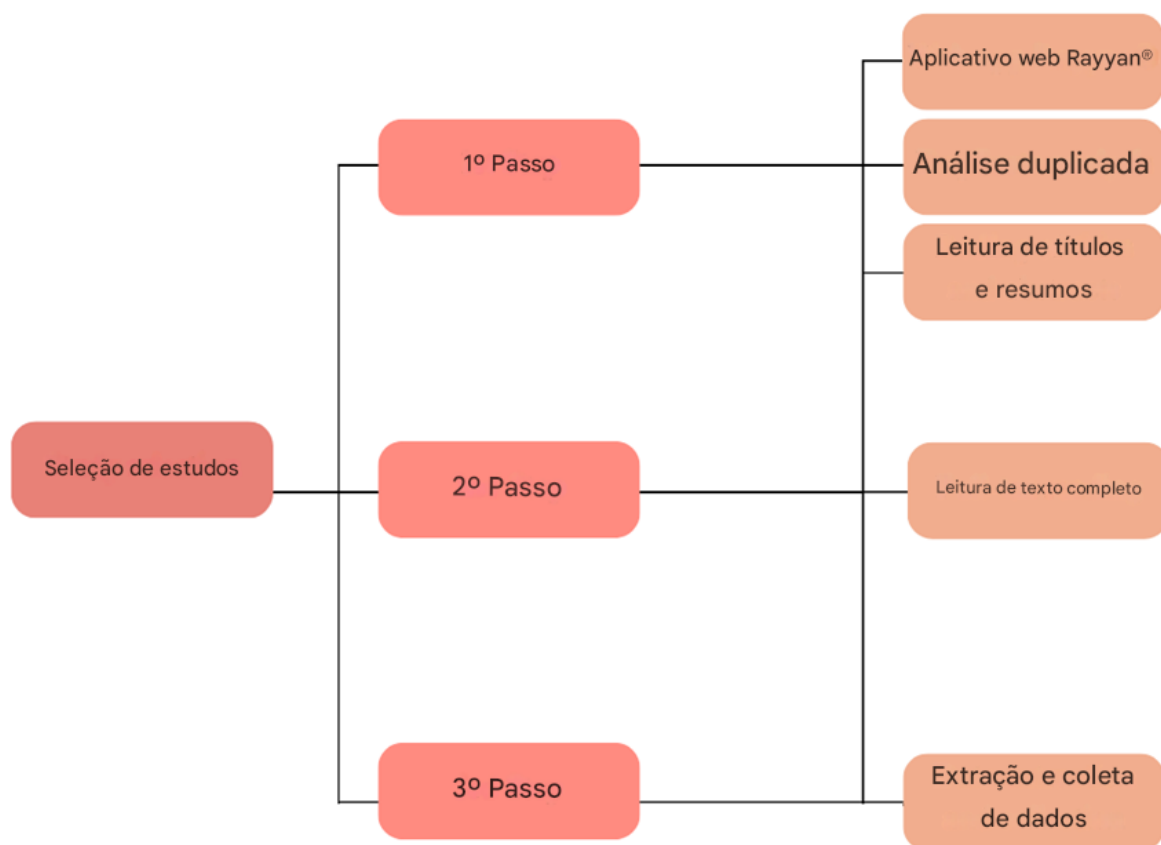
Figura 1. Fluxograma descrevendo a pergunta norteadora e a estratégia de busca, incluindo as bases de dados selecionadas, critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em três etapas. Na primeira etapa, os estudos encontrados foram submetidos ao aplicativo Web Rayyan®, onde foram submetidos a uma verificação duplicada. Na segunda etapa, os títulos e resumos dos artigos foram lidos para identificar estudos potencialmente relevantes. Na terceira e última etapa, os artigos que passaram na triagem inicial foram lidos na íntegra para confirmar sua relevância e inclusão na revisão. A extração dos dados foi realizada após a leitura dos artigos selecionados, identificando genes associados ao transtorno do espectro autista e ao neurodesenvolvimento. (Figura 2)

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos, incluindo verificação de duplicatas, triagem de títulos e resumos e leitura do texto completo para confirmação da inclusão.

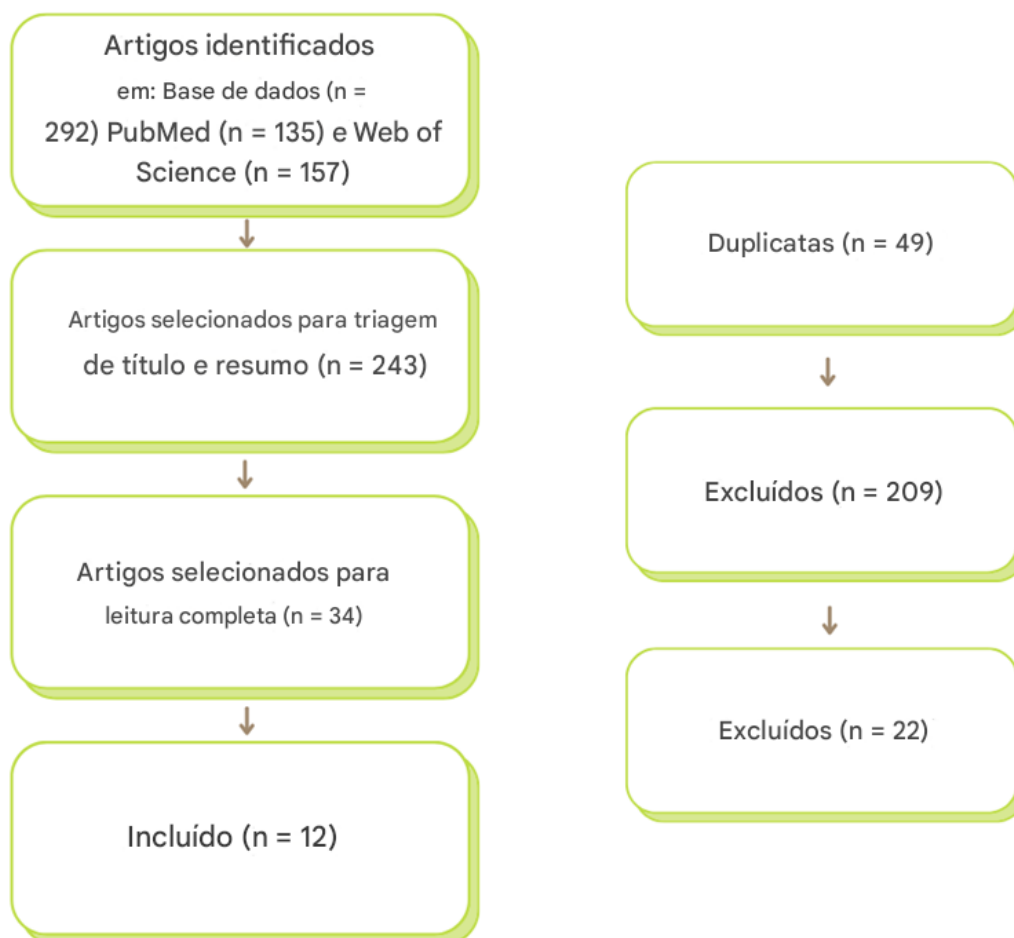


Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADOS

Obteve-se um total de 292 artigos, distribuídos da seguinte forma: 157 artigos da base de dados Web of Science e 135 artigos da base de dados PubMed. Quarenta e nove artigos duplicados foram excluídos. Após a leitura dos títulos e resumos, 209 artigos foram excluídos e 34 permaneceram para a próxima fase. Após a leitura completa dos estudos selecionados, 12 artigos seguiram para a fase de extração de dados. (Figura 3)

Figura 3. Fluxograma do processo de seleção de artigos, mostrando a distribuição de 292 artigos entre Web of Science e PubMed, com 49 duplicatas e 209 artigos excluídos após a triagem, resultando em 12 artigos para extração de dados.



Fonte: Autoria própria.

Os resultados revelam achados significativos sobre o tema proposto. Em uma análise de caso clínico, foi identificada uma variante deletéria no gene MYT1L, associada ao autismo e à deficiência intelectual (DI), destacando a importância da análise genômica por meio do WGS e da coleta rigorosa de dados fenotípicos ⁷. Além disso, variantes de novo e herdadas no gene ZNF292 foram associadas a um espectro de características de neurodesenvolvimento, incluindo DI, TEA e TDAH ⁴. (Tabela 1)

Tabela 3: Tabela de resultados de estudos sobre genes associados ao neurodesenvolvimento e autismo.

Estudar	Genes identificados	Associações	Funções
Wong et al. (2022)	BANHEIRA, SCP2, ONECUT2, OSBPL7, RBM24, UQCC2	Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), neurodesenvolvimento	Sinalização neuronal, transporte lipídico, diferenciação neural, regulação da apoptose
Hori et al. (2022)	AUTS2	Autismo, deficiência intelectual, TDAH, esquizofrenia	Relacionado a distúrbios neurais e psicológicos
Bruel et al. (2022)	ITSN1	Neurodesenvolvimento e TEA	Presente em casos de TEA

van Jaarsveld et al. (2022)	KDM2B	Neurodesenvolvimento e TEA	Encontrado em casos de TEA
Yip et al. (2022)	MYT1L	Autismo e deficiência intelectual	Variante deletéria identificada, relevante na análise genômica
Mirzaa et al. (2020)	ZNF292	Deficiência intelectual, TEA, TDAH	Variantes de novo ou hereditárias associadas ao neurodesenvolvimento
Li et al. (2020)	GABRA5, GABRB3, NTN1, SNRPN, OTX1, FOXP1, TSHZ3, CDH8, GABRB3, GATM, HTR2A, DHRS7, NRF2	Autismo	Associações com o sistema neural e autismo
Nicotera et al. (2023)	O FGFR2	Distúrbios do neurodesenvolvimento, autismo e TDAH	Associado a TEA e TDAH
Odaka et al. (2023)	KMT5B	Distúrbios do neurodesenvolvimento, autismo e TDAH	Associado a TEA e TDAH
Feu et al. (2023)	PTEN (variante p.Ile315Leu)	ASD	Maturação neural acelerada, desregulação da neurogênese, gliogênese e função sináptica
Parque et al. (2024)	F2RL2, TRIM16L, PANX2	ASD	NRF2
Geng et al. (2024)	AUTS2	Autismo, esquizofrenia e TDAH	Relacionado a distúrbios neurais e psicológicos

Fonte: Autoria própria.

A investigação de genes associados ao autismo, combinada com dados de expressão cerebral diferencial, revelou GABRA5, GABRG3, NTM, SNRPN, OTX1, FOXP1, TSHZ3, CDH18, GABRB3, GATM, HTR2A, DHCR7 e NLRP2. Todos esses genes têm associações com o sistema neural e estão ligados ao autismo ⁸. (Tabela 2)

Tabela 2: Genes com associações descritas com alterações do neurodesenvolvimento.

Gene	Código OMIM	Coordenadas genômicas	Informações clínicas
MYT1L	613084	2:1,789,113-2,331,275	DI (Atraso no Desenvolvimento)
ZNF292	616213	6:87,155,565-87,265,943	DI (Atraso no Desenvolvimento)
GABRG5	137190	15:26,994,573-27,074,973	Epilepsia
GABRG3	137192	15:26,971,181-27,541,984	Epilepsia
NTM	607938	11:131,370,615-132,336,822	Malformações Congênitas
SNRPN	182279	15:25,799,840-25,807,303	Síndrome de Prader-Willi
OTX1	600372	2:63,049,735-63,057,831	Microcefalia
FOXP1	164874	14:28,766,787-28,770,277	Microcefalia
TSHZ3	614427	19:31,149,876-31,350,877	Ansiedade
CDH18	603019	5:19,471,296-20,575,713	ADNPM (Transtorno do Desenvolvimento)
GABRB3	137192	15:26,514,275-26,986,768	Epilepsia
GATM	602360	15:45,361,124-45,402,227	Distúrbio neuromuscular
HTR2A	182135	13:46,831,546-46,898,082	Esquizofrenia, Depressão, TOC
DHCR7	602858	11:71,427,287-71,449,043	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
NLRP2	609364	19:54,965,284-55,001,138	Neuroinflamação

Fonte: Autoria própria.

Além disso, foram identificados genes associados à produção de microRNAs (miRNAs), uma classe de pequenos RNAs não codificantes que desempenham um papel regulador na expressão gênica pós-transcricional. Esses miRNAs influenciam várias vias moleculares, incluindo aquelas relacionadas ao neurodesenvolvimento e neuromodulação. Entre os principais genes destacados estão TUB, SCP2, ONECUT2, OSBP, RBM24 e UGCG, com implicações para TEA (Transtorno do Espectro do Autismo) e processos de neurodesenvolvimento. (Tabela 3)

Tabela 3: Genes reguladores associados a distúrbios do neurodesenvolvimento. WLI (Distúrbio da Linguagem Escrita), TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade), SRI (Distúrbio da Resposta Social), OLI (Distúrbio da Linguagem Oral).

Gene	Localização	Consequências do neurodesenvolvimento	Herança
TINA	11p15.4	WLI	Dominante
SCP2	1p32.3	WLI, TDAH	Dominante
ONECUT2	18q21.31	SRI	Dominante
OSBP	11Q12.1	WLI	Dominante
RBM24	6Q22.3	TDAH, OLI	<i>De novo</i>
UGCG	9q31.3	WLI, OLI	Dominante

Fonte: Autoria própria.

4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão reforçam o papel central da genética na compreensão do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Genes como FGFR2 e KMT5B, destacados por Nicotera et al. ⁶ e Odak et al. ⁹, estão fortemente associados a distúrbios do neurodesenvolvimento, como TEA e TDAH, ressaltando sua relevância para a compreensão da base genética desses transtornos. A associação de variantes específicas, como a variante PTEN p.Ile135Leu, com alterações na neurogênese, maturação neural e função sináptica, conforme relatado por Fu et al. ¹⁰ e Park et al. ¹¹, aponta para a importância de estudos mecanísticos detalhados. Esses achados sugerem que a desregulação de processos essenciais, como neurogênese e gliogênese, pode contribuir significativamente para a variabilidade clínica observada no TEA.

Além disso, a identificação de mutações no locus AUTS2 e genes como ITSN1 e KDM2B reforça a complexidade dos mecanismos moleculares do TEA, ligando-os não apenas ao neurodesenvolvimento, mas também a outras condições, como esquizofrenia e TDAH ¹²⁻¹⁵. A identificação de novos genes candidatos para TEA, especialmente aqueles relacionados à regulação pós-transcricional, como microRNAs (TUB, SCP2, UGCG, entre outros), melhora nossa compreensão das redes moleculares envolvidas. Esses RNAs não codificantes desempenham papéis críticos na modulação da diferenciação neural, apoptose e sinalização neuronal, emergindo como potenciais alvos terapêuticos ¹⁶.

O uso de bases de dados especializadas foi essencial para a consolidação dos achados desta revisão. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) é um banco de dados abrangente que reúne informações sobre genes e suas relações com condições genéticas, servindo como uma ferramenta indispensável para identificar genes associados ao TEA. O ClinVar, por sua vez, fornece informações detalhadas sobre o significado clínico das variantes genéticas, facilitando a correlação entre as mutações e seus impactos clínicos. O NCBI (National Center for Biotechnology Information) foi amplamente utilizado para consulta de sequências genômicas e análise de lo-cus, enquanto o Decipher provou ser fundamental na investigação de variantes raras e suas associações com fenótipos específicos. Esses recursos não apenas centralizam informações críticas, mas também possibilitam análises integrativas, contribuindo para a robustez das conclusões traçadas.

Os dados apresentados destacam que variantes genéticas específicas desempenham um papel central no desenvolvimento do TEA, com implicações que vão além do diagnóstico, oferecendo insights para novas abordagens terapêuticas. A integração de informações genômicas com tecnologias emergentes, como organoides corticais e estudos de edição de genes, pode representar um avanço significativo no campo. A relevância dos genes relacionados ao neurodesenvolvimento, bem como das vias reguladas por miRNAs, enfatiza a necessidade de uma maior exploração dos mecanismos moleculares do TEA, com foco em intervenções direcionadas.

5 CONCLUSÃO

A revisão apresentada demonstra a complexidade genética da desordem do espectro do autismo, revelando genes importantes como MYT1L, ZNF292, AUTS2, PTEN e genes relacionados à regulação por microRNAs, todos ligados a processos-chave do neurodesenvolvimento, como neurogênese, sinaptogênese e regulação neuronal.

A seleção de estudos relevantes, destacando a diversidade de mecanismos moleculares que contribuem para o TEA, desde variantes deletérias específicas até a desregulação na expressão gênica, ampliou o conhecimento dos fatores genéticos associados ao neurodesenvolvimento. No entanto, a análise poderia se beneficiar de uma maior integração com fatores epigenéticos e ambientais, melhorando a compreensão das interações gene-ambiente. Apesar disso, os resultados fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, apontando genes e vias moleculares como alvos potenciais para estratégias clínicas personalizadas, refletindo a relevância da genômica no avanço da medicina de precisão no campo do neurodesenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- Pavinato L, Vedove AD, Carli D, et al. CAPRIN1 haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder with language impairment, ADHD and ASD. *Brain: a journal of neurology*. 2023;146(2):534-548. doi:10.1093/BRAIN/AWAC278
- Li H, Zhang Q, Wan R, et al. PLPPR4 haploinsufficiency causes neurodevelopmental disorders by disrupting synaptic plasticity via mTOR signalling. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2023;27(21):3286-3295. doi:10.1111/JCMM.17899
- Takahashi N, Harada T, Nishimura T, et al. Association of Genetic Risks With Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays Among Children Without Intellectual Disability. *JAMA network open*. 2020;3(2). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.21644
- Mirzaa GM, Chong JX, Piton A, et al. De novo and inherited variants in ZNF292 underlie a neurodevelopmental disorder with features of autism spectrum disorder. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2019;22(3):538-546. doi:10.1038/S41436-019-0693-9
- Deng J, Wang Y, Hu M, et al. Deleterious Variation in BR Serine/Threonine Kinase 2 Classified a Subtype of Autism. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022;15:904935. doi:10.3389/FNMOL.2022.904935/FULL
- Nicotera AG, Amore G, Saia MC, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2), a New Gene Involved in the Genesis of Autism Spectrum Disorder. *Neuromolecular medicine*. 2023;25(4):650-656. doi:10.1007/S12017-023-08759-W
- Yip S, Calli K, Qiao Y, Trost B, Scherer SW, Lewis MES. Complex Autism Spectrum Disorder in a Patient with a Novel De Novo Heterozygous MYT1L Variant. *Genes*. 2023;14(12). doi:10.3390/GENES14122122
- Li J, Lin X, Wang M, et al. Potential role of genomic imprinted genes and brain developmental related genes in autism. *BMC Medical Genomics*. 2020;13(1):1-13. doi:10.1186/S12920-020-0693-2/TABLES/4
- Odak L, Vulin K, Meašić AM, Šamadan L, Batoš AT. Neurodevelopmental disorder caused by an inherited novel KMT5B variant: case report. *Croatian Medical Journal*. 2023;64(5):334. doi:10.3325/CMJ.2023.64.334
- Fu S, Bury LAD, Eum J, Wynshaw-Boris A. Autism-specific PTEN p.Ile135Leu variant and an autism genetic background combine to dysregulate cortical neurogenesis. *American journal of human genetics*. 2023;110(5):826-845. doi:10.1016/J.AJHG.2023.03.015
- Park HR, Azzara D, Cohen ED, et al. Identification of novel NRF2-dependent genes as regulators of lead and arsenic toxicity in neural progenitor cells. *Journal of hazardous materials*. 2024;463. doi:10.1016/J.JHAZMAT.2023.132906
- Bruel AL, Vitobello A, Thiffault I, et al. ITS1N1: a novel candidate gene involved in autosomal dominant neurodevelopmental disorder spectrum. *European journal of human genetics: EJHG*. 2022;30(1):111-116. doi:10.1038/S41431-021-00985-9

Geng Z, Tai YT, Wang Q, Gao Z. AUTS2 disruption causes neuronal differentiation defects in human cerebral organoids through hyperactivation of the WNT/ β -catenin pathway. *Scientific Reports* 2024 14:1. 2024;14(1):1-13. doi:10.1038/s41598-024-69912-4

Hori K, Shimaoka K, Hoshino M. AUTS2 Gene: Keys to Understanding the Pathogenesis of Neurodevelopmental Disorders. *Cells* 2022, Vol 11, Page 11. 2021;11(1):11. doi:10.3390/CELLS11010011

Jaarsveld RH van, Reilly J, Cornips MC, et al. Delineation of a KDM2B-related neurodevelopmental disorder and its associated DNA methylation signature. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2023;25(1):49-62. doi:10.1016/J.GIM.2022.09.006

Wong A, Zhou A, Cao X, et al. MicroRNA and MicroRNA-Target Variants Associated with Autism Spectrum Disorder and Related Disorders. *Genes*. 2022;13(8). doi:10.3390/GENES13081329