

CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

MALU ANGÉLICA CARNEIRO BUGES

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS COM A
SÍNDROME DE ASPERGER**

MALU ANGÉLICA CARNEIRO BUGES

ALTERAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS COM A SÍNDROME DE ASPERGER

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Bacharelado em Biomedicina da
Faculdade de Apucarana – FAP,
como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Dra. Sara Mataroli
de Godoy

Apucarana
2023

MALU ANGÉLICA CARNEIRO BUGES

ALTERAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS COM A SÍNDROME DE ASPERGER

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Bacharelado em Biomedicina da
Faculdade de Apucarana – FAP,
como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina,
com nota final igual a _____,
conferida pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Sara Mataroli de Godoy
Orientadora Faculdade de Apucarana

Prof. Esp. Luciano César Ferreira
Faculdade de Apucarana

Prof.^a Ma. Vera Lucia Delmonico Vilela
Faculdade de Apucarana

Apucarana, 11 de novembro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais Maria Helena Carneiro Buges e João Antônio Buges Neto, que sempre me incentivarem e acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

A professora e orientadora Sara Mataroli de Godoy, pela sua dedicação e paciência durante a realização desse trabalho. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final deste trabalho.

Aos professores e amigos do curso, pois juntos trilhamos uma etapa importante de nossas vidas.

*"As pessoas mais interessantes que você
encontrará são aquelas que não se
encaixam em uma caixa. Elas farão o que
precisam, elas farão suas próprias caixas"*

Temple Grandin

BUGES, Malu Angelica Carneiro. **Alterações genéticas relacionadas a síndrome de Asperger**. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo). Graduação em Biomedicina na Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana–Pr. 2023.

RESUMO

A síndrome de Asperger (SA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento, classificada dentro do Transtorno do Espectro Autista (TEA). É uma condição que causa déficits permanentes nos processos sociais. Estudos neurológicos e neuropsiquiátricos mostraram que indivíduos com TEA podem apresentar retardo mental, diminuição do tônus muscular, dificuldade na coordenação motora, estereótipos motores, comportamento impulsivo e auto seletivo, além de epilepsia. Esses indivíduos também são caracterizados por alterações na percepção, comunicação, relacionamentos, comportamento e interesses. O transtorno é condicionado por alterações genéticas, ambientais e epigenéticas que afetam o desenvolvimento neurocomportamental do paciente. O objetivo do presente estudo foi revisar os principais artigos que testaram a associação entre alterações genéticas e a SA. Com os resultados obtidos foi possível verificar a presença de grande heterogeneidade genética relacionada à SA, uma vez que, vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), associados à condição, se encontram distribuídos em diferentes genes e cromossomos. Além dos SNP a presença de microdeleções e microduplicações também apresentam importante papel na etiologia da SA.

Palavras-chave: Associação genética. Transtorno do Espectro Autista. Variação genética.

BUGES, Malu Angelica Carneiro. **Genetic alterations related to Asperger syndrome**. 40 p. Completion of course work (Paper). Bachelor's Degree in Biomedicine. College of Apucarana – Pr. 2023.

ABSTRACT

Asperger's Syndrome (AS) is a neurodevelopmental disorder classified within the Autism Spectrum Disorder (ASD). It is a condition that results in permanent deficits in social processes. Neurological and neuropsychiatric studies have shown that individuals with ASD may exhibit intellectual disability, decreased muscle tone, motor coordination difficulties, motor stereotypies, impulsive and self-selective behavior, as well as epilepsy. These individuals are also characterized by alterations in perception, communication, relationships, behavior, and interests. The disorder is influenced by genetic, environmental, and epigenetic changes that impact the patient's neurobehavioral development. The aim of the present study was to review the key articles that examined the association between genetic alterations and AS. The results obtained revealed significant genetic heterogeneity related to AS, as various single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the condition are distributed across different genes and chromosomes. In addition to SNPs, the presence of microdeletions and microduplications also plays a significant role in the etiology of AS.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Genetic association. Genetic variation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diferentes tipos de variações no número de cópias (CNVs) ilustrando deleção relativa, duplicação e duplicação segmentar do locus “D” em comparação com o genoma de referência.....	16
Figura 2 – Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP). A mudança da base nitrogenada citosina (C) para a base timina (T), se presente em, pelo menos, 1% da população, configura um SNP.....	17
Figura 3 – SNP em região codificante. A substituição não sinonímia altera o aminoácido na proteína, comprometendo a capacidade da mesma em se ligar corretamente ao seu substrato ou inibidores.....	18
Figura 4 – Efeitos da oxitocina na atividade da amígdala em indivíduos com síndrome de Asperger (SA) em função do tipo de estímulo (olhos vs boca).....	21

LISTA DE SIGLAS

AQ	Quociente do Espectro do Autismo
ARNT2	Translocador nuclear do receptor de hidrocarboneto aril 2
ASC	Condições do Espectro do Autismo
ASPA	Associação Portuguesa de Síndrome de Asperger
CEU	Amostras europeias de residentes de Utah com ascendência do norte e oeste da Europa
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, em sua 10ª revisão
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EEG	Eletroencefalograma
EFT	Teste de figuras incorporadas
EQ	Quociente de empatia
GABAA	Ácido gama-aminobutírico
GABRB3	Subunidade beta-3 do receptor do ácido gama-aminobutírico
HFA	Autismo de alto funcionamento
LD	Desequilíbrio de ligação
MRT	Teste de rotação mental
NADH	Dinucleótido de nicotinamida adenina
OXT	Oxitocina
OXTR	Receptor de oxitocina
RM	Ressonância magnética cerebral
RMET	Teste de ler a mente nos olhos
RNA	Ácido ribonucleico
SA	Síndrome de Asperger
SLC18A2	Família de portadores de soluto 18 membros A2
SLC25A12	Família de transportadores de soluto 25 (transportador de aspartato/glutamato).
SNP	Polimorfismos de nucleotídeo único
SQ-R	Quociente de sistematização, revisado STX1A: Sintaxina 1A.
STX1A	Sintaxina-1 ^a
TC	Tomografia cerebral

TDA	Transtorno de Déficit de Atenção
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção hiperatividade TEA
TEA	Transtorno do Espectro Autismo
TO	Terapia ocupacional

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
1.1 Autismo	11
1.2 Síndrome de Asperger	11
1.3 Mecanismos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro	
Autista	14
<i>1.3.1 Variantes do Número de Cópias (CNVs)</i>	<i>15</i>
<i>1.3.2 Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs)</i>	<i>16</i>
1.4 Mecanismos epigenéticos.....	18
1.5 Oxitocina e a Síndrome de Asperger	20
2 REFERÊNCIAS	22
3 ARTIGO.....	26
1 Introdução	28
2 Metodologia.....	29
3 Resultados e Discussão.....	29
4 Conclusão.....	37
5 Referências.....	39
4 ANEXO	40
Normas da Revista Brazilian Journal of Development	40

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Autismo

O autismo foi diagnosticado pela primeira vez em 1943 pelo psiquiatra infantil Leo Kanner e foi chamado a priori de “transtorno de contato emocional autista”. Kanner identificou em 11 meninos, respostas incomuns ao ambiente, resistência à mudança, alterações nas relações afetivas, incapacidade de usar a linguagem para se comunicar, no entanto, para Kanner, o autismo era um sintoma de psicose infantil (LOPES; PONCIANO, 2018).

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é definido como um transtorno com padrão clínico identificado por alterações físicas combinadas com um fenótipo neurocomportamental característico. Isto inclui várias entidades com alterações do neurodesenvolvimento associadas a défices de comunicação, interação social reduzida e padrões restritos e repetitivos de comportamento, atividades e interesses. Existe uma heterogeneidade clínica considerável na gravidade desses fatores e na gravidade das comorbidades associadas, como deficiência intelectual, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos de ansiedade e outras comorbidades médicas (BEZERRA *et al*, 2019).

1.2 Síndrome de Asperger

Em 1944, Hans Asperger, um psicólogo e pediatra austríaco, começou a estudar crianças que apresentavam transtorno de personalidade e dificuldade de interação social, Asperger ao perceber que essas crianças, apesar de exibirem habilidades intelectuais preservadas, apresentavam dificuldades na comunicação não-verbal e redução da empatia descreveu essa condição como “psicopatia autista” (LOPES; PONCIANO, 2018).

Por muitos anos, o trabalho de Hans foi ignorado, tornando-se público apenas em 1979, graças à psiquiatra inglesa Lorna Wing (BARROSO; SCHETTINO, 2021). Pessoas com Síndrome de Asperger (SA), são mais propensas a viver vidas plenas e independentes, pois a SA é uma variante

considerada mais leve do TEA (SOARES; OLIVEIRA, 2020).

A Síndrome de Asperger é uma categoria relativamente nova, e não havia sido incluída formalmente no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) até 1994, quando em sua quarta edição (DSM-4), passou a ser reconhecida para fins diagnósticos (DIAS, 2019). O DSM-4 distingue a SA do autismo na ausência de atrasos de linguagem clinicamente significativos, nos quais palavras e sentenças com funções comunicativas ocorrem em uma idade apropriada. Isso se soma ao fato de que as pessoas com SA não apresentam atrasos clinicamente significativos no desenvolvimento cognitivo, no comportamento adaptativo, nas habilidades de autoajuda e na curiosidade sobre o ambiente (BEZERRA *et al.*, 2019).

Em 2013, o DSM-5 incluiu o Autismo, a SA, o transtorno desintegrativo da infância e a Síndrome de Rett em um único diagnóstico: Transtorno do Espectro Autista (TEA), a ser subdividido em três graus, leve, moderado e severo (FRARE *et al.*, 2020). O nível de comportamento, neste caso, é abordado por análise de diferentes sintomas de acordo com o DSM-5, como por exemplo, atraso de linguagem, graus de interação e atividades repetitivas (BRITO *et al.*, 2013).

Hans Asperger, responsável pela pesquisa das manifestações clínicas da SA, identificou características incomuns em familiares com síndromes associadas e relacionou suas etiologias à fatores genéticos. Após estudar crianças que apresentavam a SA, Hans concluiu que a etiologia da condição era multifatorial, compreendendo tanto aspectos genéticos quanto ambientais (BARROSO; SCHETTINO, 2021).

A prevalência de TEA na população geral é de cerca de 1% para o autismo clássico, com pico de 9% para SA (DI NAPOLI *et al.*, 2014). Entretanto, o diagnóstico de SA não é tarefa fácil, pois, além não ser conhecida pelos profissionais de saúde, especialmente quando as manifestações clínicas são leves, quando as crianças são identificadas com tais manifestações, geralmente são erroneamente diagnosticadas como portadores de autismo, Transtorno de Déficit de Atenção (TDA) Distúrbios comportamentais, bloqueio emocional, esquizofrenia ou hiperatividade associada ao déficit de atenção (TDAH) (FARIAS, 2017).

Os sintomas de SA são de difícil reconhecimento antes dos 3 anos de idade e, em geral, o diagnóstico ocorre por volta dos 8 a 12 anos, associado à suspeita de super dotação na maioria dos casos (FOMBONNE; TIDMARSH, 2003). Algumas características dessa condição se encontram resumidas no quadro 1.

Quadro 1 – Características clínicas de indivíduos portadores da Síndrome de Asperger segundo o DSM – IV.

Características da Síndrome de Asperger
a) Atraso na fala: Mas apresenta desenvolvimento fluente da linguagem verbal antes dos 5 anos, dificuldades na linguagem, linguagem pedante e rebuscada, ecolalia ou repetição de palavras e/ou frases ouvidas de outros. b) Interesses restritos: Escolhem um único assunto de interesse, que pode ser seu único foco de atenção por muito tempo. Costumam apegar-se mais a questões factuais do que ao significado. Casos comuns são o interesse exacerbado por coleções (dinossauros, carros) e cálculos. c) Presença de habilidades incomuns: Cálculos de calendário, memorização de grandes sequências como mapas de cidades, cálculos matemáticos complexos, ouvido musical absoluto. d) Interpretação literal: Incapacidade para interpretar mentiras, metáforas, ironias, frases com duplo sentido. e) Dificuldades no uso do olhar, das expressões faciais, dos gestos e dos movimentos corporais (comunicação não verbal). f) Hipersensibilidade sensorial: Sensibilidade exacerbada a determinados ruídos, fascinação por objetos luminosos e com música, atração por determinada texturas. g) Apego a rotinas e rituais: Dificuldade de adaptação a mudanças e fixação em assuntos específicos.

Fonte: BRITO *et al.* (2013)

A investigação diagnóstica é essencialmente clínica, ou seja, ocorre por meio da observação de características comportamentais e análise do histórico

médico dos portadores. O processo começa com o prontuário do paciente e familiares; seguindo-se para o exame físico, onde é observado se há sinais frequentemente associados a anomalias cromossômicas e outras etiologias genéticas; também são realizadas avaliações neuropsicológicas e bioquímicas, bem como eletroencefalograma (EEG), ressonância magnética cerebral (RM), tomografia cerebral (TC) e outros possíveis exames complementares (BARROS; SCHETTINO, 2021).

Especialistas da Associação Portuguesa de Síndrome de Asperger (ASPA), demonstraram que o processo etiológico da SA se deve por conta de uma difusão cerebral que pode estar ligado a patologias multifatoriais que ocorrerem durante a gravidez, por fatores genéticos e ambientais (BARROS; SCHETTINO, 2021). Os fatores ambientais estariam relacionados, principalmente, à saúde e hábitos maternos durante o período gestacional, como certos tipos de infecções, alcoolismo, uso de drogas, intoxicação por metal, uso de misoprostol (medicação abortiva), tabaco, poluição, sangramento uterino, idade dos pais (PORTO; BRUNONI, 2015).

O comportamento social requer o envolvimento de muitas áreas do cérebro e, por isso, alterações em qualquer uma dessas podem contribuir para o estabelecimento da SA, como por exemplo, anormalidades no neurodesenvolvimento do sistema límbico (BARROSO; SCHETTINO, 2021; O'BRIEN *et al.*, 2010). O sistema límbico, por exemplo, está envolvido em atividades complexas como emoção, motivação e comportamento social. Indivíduos diagnosticados com a Síndrome de Asperger demonstram variações anatômicas em tratos cerebrais específicos, como aqueles na substância branca límbica, bem como em vias que ligam regiões sensoriais às áreas límbicas temporais e orbitofrontais (PUGLIESE *et al.*, 2009).

1.3 Mecanismos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro Autista

A genética desempenha um papel importante na etiologia do TEA e uma diversidade de variantes do número de cópias (CNVs) e alterações de nucleotídeo único (SNP) têm se mostrado envolvidas no mecanismo genético

subjacente do autismo (FIROUZABADI *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2014; SANDERS *et al.*, 2015; SEBAT *et al.*, 2007).

1.3.1 Variantes do Número de Cópias (CNVs)

Várias síndromes de microdeleção e microduplicação estão associadas a patologias multissistêmicas frequentemente relacionadas à deficiência intelectual, múltiplas anomalias congênitas, TEA e outros achados fenotípicos (NEVADO *et al.*, 2014). Tais condições decorrem de alterações nas dosagens gênicas, devido ao ganho ou perda de grandes regiões genômicas (LUPSKI; STANKIEWICZ, 2005). Estudos têm demonstrado o papel das variantes do número de cópias (CNVs) como um dos principais contribuintes na etiologia do autismo, com uma taxa de detecção global de cerca de 10-15% (CHRISTIAN *et al.*, 2008; FIROUZABADI *et al.*, 2017; SCHAEFER; MENDELSON, 2008). De maneira geral, as CNVs são importantes na etiologia de transtornos do neurodesenvolvimento e transtornos psiquiátricos (ADDIS *et al.*, 2015).

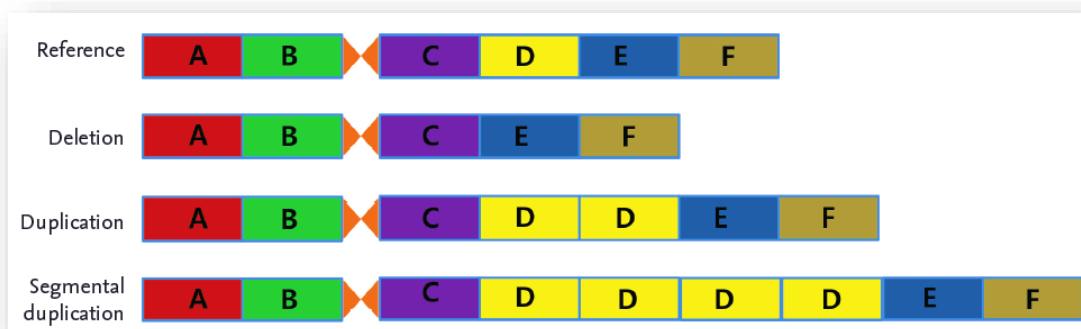
As CNVs consistem em seções do genoma que são repetidas, e cujo número de repetições varia entre os indivíduos. As análises genômicas revelam uma quantidade inesperada de variabilidade nas populações humanas, sendo as CNVs recentemente identificadas como uma causa importante de variação estrutural no genoma, envolvendo tanto cópias adicionais de sequências (duplicações) quanto perdas de material genético (deleções). As variações diferem de tamanho, indo de 1.000 pares de bases a 5 megabases, geralmente (EICHLER, 2008).

As CNVs são geralmente classificadas em duas categorias, com base no tamanho da sequência afetada. A primeira categoria inclui polimorfismos no número de cópias (CNPs), que são comuns na população em geral, ocorrendo com uma frequência geral maior que 1%. As CNPs são tipicamente pequenas (a maioria tem menos de 10 mil pares de bases de comprimento) (EICHLER, 2008).

A segunda classe de CNVs inclui variantes relativamente raras que são muito mais longas do que as CNPs, variando em tamanho de centenas de milhares de pares de bases a mais de 1 milhão de pares de bases de comprimento, sendo conhecidas como microdeleções e microduplicações

(EICHLER, 2008). As CNVs configuram alterações estruturais que podem ser herdadas ou surgir “*de novo*”, e inclui todos os tipos de variações genômicas maiores que 1 kb, como inserções, deleções, inversões e translocações (FEUK; CARSON; SCHERER, 2006; EICHLER *et al.*, 2007) (Figura 1).

Figura 1 – Diferentes tipos de variações no número de cópias (CNVs) ilustrando deleção relativa, duplicação e duplicação segmentar do locus “D” em comparação com o genoma de referência.



Adaptado de YIM *et al.* (2015)

Em um estudo realizado por Weiss *et al.* (2008) foi observada suscetibilidade ao autismo quando microdeleções e microduplicações estão presentes no cromossomo 16p11.2. Os autores observaram, ainda, eventos de deleção e duplicação em quase 1% das famílias multiplex com autismo (famílias que apresentam mais de um indivíduo com autismo), em 1% dos indivíduos com autismo na Islândia, e em mais de 1,5% de amostras clínicas de indivíduos com atraso no desenvolvimento. Também foi observado que indivíduos com distúrbios do neurodesenvolvimento apresentam microdeleção ou microduplicação no cromossomo 15q11.2, e variações na expressão dos genes *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPA2* e *NIPA1* (PICINELLI, *et al.*, 2016).

1.3.2 Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs)

Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) atuam como marcadores biológicos, pois podem estar associados a genes relacionados a diversas

doenças, como as cardíacas, diabetes, câncer, esquizofrenia, hipertensão, enxaqueca e Alzheimer. Esses SNPs localizam-se principalmente dentro de um gene ou em uma região regulatória próxima, e podem afetar a sua função (KAUR *et al.*, 2019). Os SNPs consistem em variações em uma única posição no DNA entre indivíduos, envolvendo as bases A, T, C e G (Figura 2). Quando mais de 1% da população apresenta uma diferença em uma posição específica, a variação é classificada como um SNP.

Figura 2 – Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP). A mudança da base nitrogenada citosina (C) para a base timina (T), se presente em, pelo menos, 1% da população, configura um SNP.

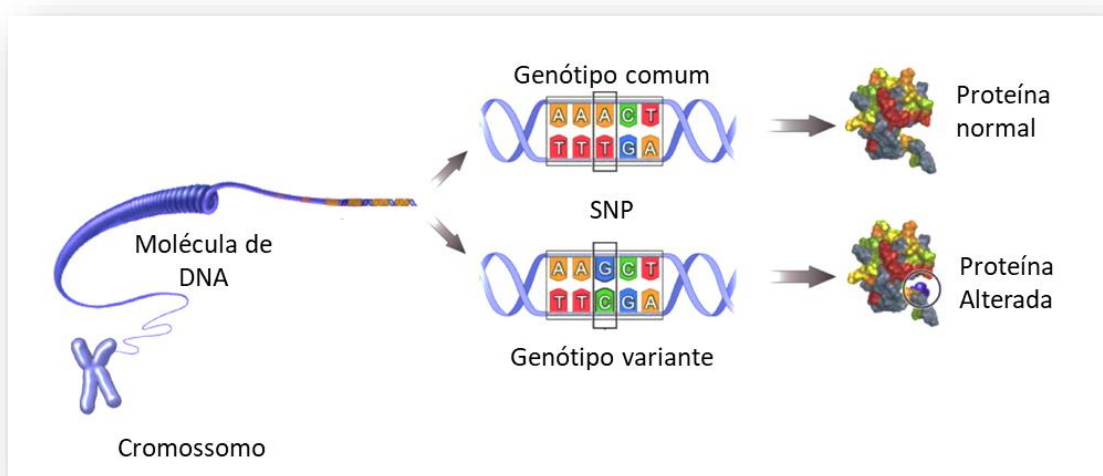


Fonte: <https://www.differencebetween.com/difference-between-snp-and-vs-mutation/>

Cada genoma humano tem aproximadamente 3,2 bilhões de pares de bases (pb), das quais, cerca de 3,2 milhões pb (0,1%) podem diferir entre quaisquer dois genomas humanos, sendo a maioria das diferenças de base única (SNP) (REN *et al.*, 2022; SACHIDANANDAM *et al.*, 2001; VENTER *et al.*, 2001). Aproximadamente 50% dos SNPs estão nas regiões não codificantes,

25% dão origem a mutações não sinonímias (SNPs codificantes) e os 25% restantes são mutações sinonímias. Ambos tipos de SNPs, sinonímios e não sinonímios, influenciam na atividade do promotor e estabilidade do pré-mRNA. Eles também podem alterar a capacidade de uma proteína de se ligar ao seu substrato ou inibidores, além de modificar a localização celular das proteínas (HALUSHKA *et al.* 1999; KIMCHI-SARFATY *et al.* 2007; SHASTRY, 2007).

Figura 3 – SNP em região codificante. A substituição não sinonímia altera o aminoácido na proteína, comprometendo a capacidade da mesma em se ligar corretamente ao seu substrato ou inibidores.



Adaptado de ARTS (2017).

Ainda que metade dos SNPs do genoma humano sejam encontrados em regiões não codificantes, os SNPs que ocorrem em genes, resultam em variações na sequência de aminoácidos, modificando as proteínas codificadas. Nesse contexto, vários trabalhos têm relatado a presença de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) associados ao TEA (BAUZE *et al.*, 2014; KOVAČ *et al.*, 2014; PRATT-HYATT *et al.*, 2018).

1.4 Mecanismos epigenéticos

Modificações epigenéticas, como metilação do DNA, modificações de proteínas histonas e mRNAs, funcionam para regular a expressão gênica sem

alterar a sequência de DNA. O estabelecimento, manutenção e eliminação de marcadores epigenéticos são essenciais durante o neurodesenvolvimento. A metilação do DNA, é uma das alterações epigenéticas mais estudadas no desenvolvimento da SA e TEA. A metilação do DNA refere-se à adição de um grupo metil em na ilhas CpG situadas nos promotores gênicos. A metilação do DNA é frequentemente associada a inibição transcricional por impedir a ligação do fator de transcrição ou pelo recrutamento proteínas de domínio de ligação (MBD), que interagem com as histonas induzindo estados cromossômicos repressivos. A metilação é catalisada pela DNA metiltransferase (DNMT) (KEIL; LEIN, 2016).

Alterações epigenéticas podem e ser estáveis e hereditárias, entretanto, também podem ser revertidas em um espaço e uma forma determinada no tempo. A dinâmica das alterações epigenéticas é particularmente evidente após a fertilização em embriões pré-implantação quando ocorre uma onda de rápida desmetilação do genoma paterno, seguida pelo restabelecimento dos padrões de metilação do DNA para permitir a especificação do embrião em blastocisto. A capacidade de alterar os padrões de metilação do DNA de maneira específica na célula é mantida ao longo vida e é um fator importante na diferenciação celular. Padrões alterados de metilação do DNA são uma característica frequente do início e progressão de desordens neurodesenvolvimentais (KEIL; LEIN, 2016).

Métodos farmacológicos e inibição condicional mostram um papel para DNMTs no desenvolvimento do sistema nervoso central. Deleção de *Dnmt1* no desenvolvimento de neurônios excitatórios e astroglia do córtex de camundongos e hipocampo induz a morte celular neuronal até 3 semanas após o nascimento e resultando em déficit de memória e aprendizagem na idade adulta. Também a falta de *Dnmt1* e *Dnmt3a* em neurônios pós-mitóticos mostrou plasticidade anormal a longo prazo em neurônios do hipocampo de camundongos, bem como déficits de aprendizagem e memória (HUTINIK *et al.*, 2009). Correntes pós-sinápticas estimulam a miniaturização em neurônios corticais cultivados, sugerindo que a metilação do DNA regula a força da sinapse glutamatérgica (MEADOWS *et al.*, 2015). Juntos, esses estudos não apenas demonstram a necessidade de metilação do DNA no neurodesenvolvimento,

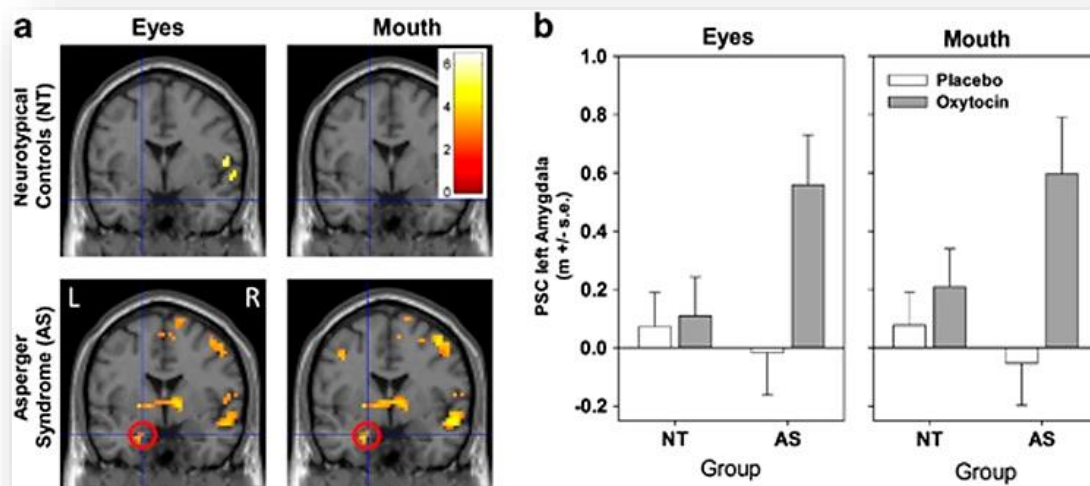
mas também sugere que a regulação espacial e temporal de Dnmts é importante para o funcionamento dependente Neuroplasticidade. A relevância dessas observações é indicada por avanços recentes na identificação e citopatologia de TEA, os quais mostram padrões alterados de conectividade neural e plasticidade sináptica no cérebro em desenvolvimento, como o substrato neurobiológico subjacente a essas desordem (KEIL; LEIN, 2016).

1.5 Oxitocina e a Síndrome de Asperger

Atualmente os problemas relacionados a SA não são tratados por uma terapia farmacológica específica nem por intervenções padronizadas, apesar de alguns medicamentos melhoram alguns sintomas, como depressão, ansiedade e hiperatividade. Intervenções por meio de técnicas cognitivas e comportamentais vêm sendo utilizadas para melhorar as habilidades sociais e reduzir comportamentos incapacitantes como raiva, transtornos de ansiedade, obsessões e ataques de pânico. A qualidade das estratégias terapêuticas personalizadas é essencial para prevenir e gerir comportamentos desadaptativos e problemas sociais (ROMAGNOLI *et al.*, 2019).

Nesse contexto, temos a oxitocina (OXT), um neuropeptídeo de nove aminoácidos que está fundamentalmente envolvido nos comportamentos maternos e sociais humanos, além de ser importante para as contrações no trabalho de parto e para a lactação (DI NAPOLI *et al.*, 2014). Em adultos saudáveis, a OXT demonstrou reduzir a ansiedade e as respostas endócrinas ao estresse social (DOMES *et al.*, 2014). Em um estudo realizado por Domes *et al.* (2014) mostrou que a aplicação intranasal de OXT melhorou o reconhecimento de emoções faciais em adultos com AS (Figura 4), o que torna esse neuropeptídeo um tratamento potencial para SA, melhorando a interação social e o reconhecimento emocional. Os dados obtidos nesse estudo sugerem que a amígdala, em conjunto com áreas corticais funcionalmente associadas, medeia o efeito positivo da ocitocina no funcionamento cognitivo social SA.

Figura 4 – Efeitos da oxitocina na atividade da amígdala em indivíduos com síndrome de Asperger (SA) em função do tipo de estímulo (olhos vs boca). (a) A oxitocina aumentou significativamente a ativação da amígdala esquerda (região de interesse, ROI) em indivíduos com EA durante a visualização dos olhos e estímulos bucais. (b) Alteração percentual do sinal na ROI da amígdala em função do grupo, tipo de estímulo e condição da droga. Para indivíduos com SA, os efeitos da ocitocina foram comparáveis para estímulos oculares e bucais, enquanto tal efeito não foi observado em controles NT.



Fonte: DOMES *et al.* (2014)

O gene do receptor de oxitocina (*OXTR*), que ocupa 17 kb no cromossomo 3p25 e consiste em quatro éxons e três íntrons, codifica um membro da família de receptores acoplados à proteína G de classe I, que contém sete domínios transmembranares. É expresso no tecido reprodutivo e no cérebro de mamíferos, sendo responsável por regular a atividade da oxitocina. Uma vez que desempenham importante papel nos comportamentos socio-emocionais, tanto o gene do receptor de oxitocina (*OXTR*) como o gene da oxitocina (*OXT*) consistem em bons candidatos para a compreensão das bases genéticas de TEA (DI NAPOLI *et al.*, 2014).

2 REFERÊNCIAS

- ADDIS, L. *et al.* Microdeletions of ELP4 Are Associated with Language Impairment, Autism Spectrum Disorder, and Mental Retardation. **Human Mutation**, v. 36, p. 842-850, 2015.
- ARTS, P. **Primary immunodeficiencies - from genetic basis to therapeutic targets**. 2017. 188F. Dissertation (Doutorado – PhD) – Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University, Nijmegen, 2017.
- BARROSO, L. K. G.; SCHETTINO, R.R. Asperger's syndrome: integrative review about the disorder. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, p. 15147–15168, 2021.
- BAUZE, D. *et al.* Association of Single Nucleotide Polymorphism in Chromosome 11 with Autism Spectrum Disorder. **Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences**, v.67, p.453–456, 2014.
- BEZERRA, L. F. *et al.* O espectro autista e a sua complexidade genética e clínica: uma revisão integrativa da literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 8, p. 224–240, 2019.
- BRITO, A. P. L. *et al.* Síndrome de Asperger: revisão de literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 2, p. 169–176, 2013.
- CHRISTIAN, S. L. *et al.* Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. **Biological Psychiatry**, v. 63, p. 1111–1117, 2008.
- DIAS, A. C. B. **Transtorno do espectro autista (TEA): a doença, diagnóstico, tratamento e a importância do farmacêutico**. 2019. 30f. Monografia (Graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- DIFFERENCE BETWEEN SNP AND MUTATION. Disponível em: <https://www.differencebetween.com/difference-between-snp-and-vs-mutation/>. Acesso: 23 out 2023.
- DI NAPOLI, Agnese *et al.* Genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene is associated with Asperger Syndrome. **Molecular autism**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2014.
- DOMES, G. *et al.* Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdal reactivity in adults with asperger syndrome. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, p. 698–706, 2014.
- EICHLER, E.E. Copy Number Variation and Human Disease. **Nature Education**, v. 1, p.1, 2008.
- EICHLER, E. E. *et al.* Completing the map of human genetic variation. **Nature**, v. 447, p. 161-165, 2007.
- FARIAS, M. A. S. **Síndromes genéticas associados ao Transtorno do Espectro Autista**. 2017. 20 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017.
- FEUK, L.; CARSON, A. R.; SCHERER, S. W. Structural variation in the human

genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, p. 85-97, 2006.

FIROUZABADI, S.G. *et al.* Copy Number Variants in Patients with Autism and Additional Clinical Features: Report of VIPR2 Duplication and a Novel Microduplication Syndrome. **Molecular Neurobiology**, v. 54, p.7019–7027, 2017.

FOMBONNE, E.; TIDMARSH, L. Epidemiologic data on Asperger disorder. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 12, p. 15–21, 2003.

FRARE, A. B. *et al.* Aspectos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro autista (TEA). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, p. 38007–38022, 2020.

HAASE, J. *et al.* Regulation of the serotonin transporter by interacting proteins. **Biochemical Society Transactions**, v. 29, p. 722–728, 2001.

HALUSHKA, M. K. *et al.* Patterns of single nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood pressure homeostasis. **Nature genetics**, v. 22, p. 239–247, 1999.

HUTNICK, L. K. *et al.* DNA hypomethylation restricted to the murine forebrain induces cortical degeneration and impairs postnatal neuronal maturation. **Human Molecular Genetics**, v.18, p. 2875–2888, 2009.

KAUR, S. *et al.* Role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in common migraine. **The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 55, p. 1-7, 2019.

KEIL, K. P.; LEIN, P. J. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? **Environmental epigenetics**, v. 2, p. 1–15, 2016.

KIMCHI-SARFATY C. *et al.* A silent polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. **Science**, v. 315, p. 525–528, 2007.

KOVAČ, J., *et al.* (2014). Rare Single Nucleotide Polymorphisms in the Regulatory Regions of the Superoxide Dismutase Genes in Autism Spectrum Disorder. **Autism Research**, v. 7, p. 138–144, 2014.

LOPES, C. N.; PONCIANO, V. L. O. Procedimentos familiares adequados para o desenvolvimento da autonomia de adolescentes com síndrome de Asperger. **Cadernos da Pedagogia**, v. 11, p. 99–112, 2018.

LUPSKI, J.; STANKIEWICZ, P. Genomic disorders: Molecular mechanism for rearrangements and conveyed phenotypes. **PLoS Genetics**, v. 1, e-49, 2005.

MEADOWS, J. P. *et al.* DNA methylation regulates neuronal glutamatergic synaptic scaling. **Science Signaling**, v. 8, ra61, 2015.

NEVADO, J. *et al.* New microdeletion and microduplication syndromes: a comprehensive review. **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, p. 210–219, 2014.

NAKAMURA, K. *et al.* Genetic and expression analyses reveal elevated expression of syntaxin 1A (STX1A) in high functioning autism. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 11, p. 1073–1084, 2008.

NAKAMURA, K. *et al.* Replication study of Japanese cohorts supports the role of STX1A in autism susceptibility. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and**

Biological Psychiatry, v. 35, p. 454–458, 2011.

O'BRIEN, F. M. *et al.* Maturation of limbic regions in Asperger syndrome: A preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy and structural magnetic resonance imaging. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 184, p. 77–85, 2010.

PICINELLI, C. *et al.* Recurrent 15q11.2 BP1–BP2 microdeletions and microduplications in the etiology of neurodevelopmental disorders. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 171, p. 1088–1098, 2016.

PINTO D. *et al.* Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. **American Journal of Human Genetics**, v. 94, p. 677–694, 2014.

PORTO, R. F.; BRUNONI, D. **Transtornos do espectro do autismo: intercorrências perinatais**. In: D'ANTINO, F.; BRUNONI, D.; SCHWARTZMAN (eds). Contribuições para a inclusão escolar de alunos com necessidades especiais: estudos interdisciplinares em educação e saúde em alunos com transtorno do espectro do autismo no município de Barueri, SP. São Paulo: Memnon, 2015. pp. 32–41.

PRATT-HYATT, M. *et al.* A Single Nucleotide Polymorphism in the ARHGEF6 Gene is Associated with Increased Risk for Autism Spectrum Disorder. **Hereditary Genetics**, v. 7, 1000196, 2018.

PUGLIESE, L. *et al.* The anatomy of extended limbic pathways in Asperger syndrome: A preliminary diffusion tensor imaging tractography study. **Neuroimage**, v. 47, p. 427–434, 2009.

ROMAGNOLI, G. *et al.* Occupational Therapy's efficacy in children with Asperger's syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. **La Clinica Terapeutica**, v. 170, p. e382– e387, 2019.

REN, N. *et al.* Strategies for activity analysis of single nucleotide polymorphisms associated with human diseases. **Clinical Genetics**, v. 103, p. 392–400, 2023.

SACHIDANANDAM, R. *et al.* A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. **Nature**, v. 409, p. 928–933, 2001.

SANDERS S. J. *et al.* Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. **Neuron**, v. 87, p.1215–1233, 2015.

SCHAEFER, G. B.; MENDELSON, N. J. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. **Genetics in Medicine**, v. 10, p. 4–12, 2008.

SEBAT J. *et al.* Strong association of de novo copy number mutations with autism. **Science**, v. 316, p. 445–449, 2007.

SHASTRY, B. S. SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution. **Journal of Human Genetics**, v. 52, 871–880, 2007.

SOARES, L. S.; OLIVEIRA, G. S. Síndrome de Asperger: Manifestações clínicas e sua relação com a dupla-excepcionalidade. **Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras**, v. 7, p. 551–562, 2020.

VENTER, J. C. *et al.* The sequence of the human genome. **Science**, v. 291, p. 1304–1351, 2001.

WEISS, L. A. *et al.* Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 667 – 675, 2008.

YIM, S-H. *et al.* Clinical implications of copy number variations in autoimmune disorders. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 30, p. 294-304, 2015.

3 ARTIGO**Genetic Alterations Related to Asperger Syndrome****Alterações Genéticas Relacionadas à Síndrome de Asperger****Malu Angélica Carneiro Buges**

Discente do curso de Bacharelado em Biomedicina

Faculdade de Apucarana – FAP

R. Osvaldo de Oliveira, 600 – Jardim Flamingos, Apucarana – PR, CEP 86811-500,
BrasilE-mail: malubuges@gmail.com**Sara Mataroli de Godoy**

Pós-doutorado em Genética e Biologia Molecular

Faculdade de Apucarana – FAP

R. Osvaldo de Oliveira, 600 – Jardim Flamingos, Apucarana – PR, CEP 86811-500,
BrasilE-mail: godoy.sm@hotmail.com**RESUMO**

A Síndrome de Asperger (SA) é um subtipo do Transtorno do Espectro Autista (TEA), caracterizado por habilidades intelectuais preservadas, mas com déficits nas interações sociais. Assim como todas as condições do TEA, a SA é multifatorial, abrangendo aspectos genéticos, epigenéticos e ambientais. A SA se encontra clínica e geneticamente associada ao TEA, entretanto, enquanto alterações cromossômicas e mutações no número de cópias genômicas são mais comuns no TEA, mutações genômicas de ponto são mais frequentemente relatadas em pacientes com AS. Esta revisão explorou os aspectos genéticos da SA, e mostrou, por meio de pesquisa em literatura relevante que a SA possui uma etiologia genética complexa, influenciada por várias alterações genéticas, incluindo deleções em regiões cromossômicas e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dentro de genes como *GABRB3*, *OXTR*, *SLC25A12*, *STX1A*, *ARNT2* e *CCK*. A compreensão da base genética associada à etiologia da SA é de extrema importância para o

desenvolvimento de terapias mais eficazes, que melhorem a qualidade de vida de pessoas com AS e outras condições do TEA.

Palavras-chave: Associação genética. Transtorno do Espectro Autista. Variação genética.

ABSTRACT

Asperger Syndrome (AS) is a subtype of Autism Spectrum Disorder (ASD), characterized by preserved intellectual abilities but deficits in social interactions. Like all conditions within the ASD, AS is multifactorial, encompassing genetic, epigenetic, and environmental aspects. AS is clinically and genetically associated with ASD, although chromosomal alterations and genomic copy number mutations are more common in ASD, genomic point mutations are more frequently reported in AS patients. This review explored the genetic aspects of AS and demonstrated, through relevant literature research, that AS has a complex genetic etiology influenced by various genetic alterations, including deletions in chromosomal regions and single-nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes such as *GABRB3*, *OXTR*, *SLC25A12*, *STX1A*, *ARNT2*, and *CCK*. Understanding the genetic basis associated with the etiology of AS is of paramount importance for the development of more effective therapies that enhance the quality of life for individuals with AS and other ASD conditions.

Keywords: Genetic association. Autism Spectrum Disorder. Genetic variation.

1 Introdução

Em 1944, Hans Asperger, um psicólogo e pediatra austríaco, começou a estudar crianças que apresentavam transtorno de personalidade e dificuldade de interação social, Asperger ao perceber que essas crianças, apesar de exibirem habilidades intelectuais preservadas, apresentavam dificuldades na comunicação não verbal e redução da empatia descreveu essa condição como "psicopatía autista" (LOPES; PONCIANO, 2018).

Por muitos anos, o trabalho de Hans foi ignorado, tornando-se público apenas em 1979, graças à psiquiatra inglesa Lorna Wing (BARROSO; SCHETTINO, 2021). Pessoas com Síndrome de Asperger (SA), são mais propensas a viver vidas plenas e independentes, pois a SA é uma variante considerada mais leve do Transtorno do Espectro Autista (TEA) (SOARES; OLIVEIRA, 2020).

Os Transtornos do Espectro Autista são um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento caracterizados por dificuldades de comunicação e interação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos. A SA é um subtipo da condição em que a linguagem ou o desenvolvimento cognitivo não são atrasados. A incidência de TEA na população geral é de aproximadamente 1 em 100 pessoas. Os sintomas de SA são de difícil reconhecimento antes dos 3 anos de idade e, em geral, o diagnóstico ocorre por volta dos 8 a 12 anos, associado à suspeita de super dotação na maioria dos casos (FOMBONNE; TIDMARSH, 2003).

Hans Asperger, responsável pela pesquisa das manifestações clínicas da SA, identificou características incomuns em familiares com síndromes associadas e relacionou suas etiologias à fatores genéticos. Após estudar crianças que apresentavam a SA, Hans concluiu que a etiologia da condição era multifatorial, compreendendo tanto aspectos genéticos quanto ambientais (BARROSO; SCHETTINO, 2021).

A síndrome de Asperger está clínica e geneticamente associada ao TEA, entretanto, enquanto alterações cromossômicas e mutações no número de cópias genômicas são mais comuns no TEA, mutações genômicas de ponto são eventualmente relatadas em pacientes com SA (IOUROV *et al.*, 2015). A maioria dos genes candidatos para a condição estão envolvidos em vias do neurodesenvolvimento e comportamento socioemocional. O TEA apresenta padrões multifatoriais que envolvem uma variedade de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (DI NAPOLI *et al.*, 2014a),

principalmente relacionado à saúde e hábitos da mãe durante o período gestacional, como certos tipos de infecções, alcoolismo, uso de drogas, intoxicação por metal, uso de misoprostol (medicação abortiva), tabaco, poluição, sangramento uterino, idade dos pais (PORTO; BRUNONI, 2015).

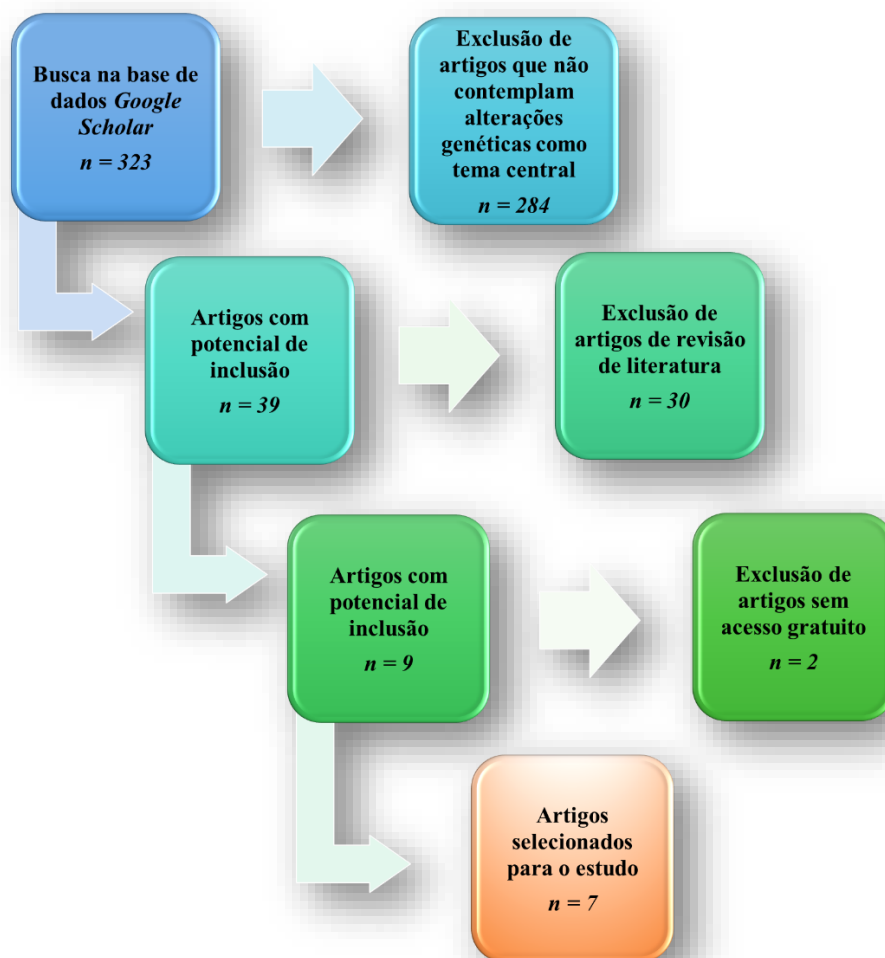
2 Metodologia

Por se tratar de uma revisão sistemática, a coleta de dados consistiu de pesquisa em base de dados científicos online. A busca por artigos foi realizada no *Google Scholar* utilizando o Operador Booleano “AND” para compor os dois termos indexadores: “*Asperger Syndrome AND Associated Gene*” e “*Asperger Syndrome AND Associated Gene AND Genetic Variation*”. Para limitar a busca e selecionar os artigos mais relevantes, foram definidos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão compreenderam o idioma da publicação, sendo selecionados apenas artigos redigidos em inglês; e o período de publicação, restrito aos anos de 2013 e 2023. Já os critérios de exclusão compreenderam artigos cujos dados não tratassem diretamente de alterações genéticas relacionadas à SA e TEA; fossem provenientes de revisões de literatura; e artigos que não possuíam acesso gratuito.

3 Resultados e Discussão

Ao indexar dos termos “*Asperger Syndrome AND Associated Gene*” e “*Asperger Syndrome AND Associated Gene AND Genetic Variation*” no *Google Scholar*, 323 artigos relacionados foram recuperados. Após a leitura dos resumos dos artigos mencionados, foram excluídos 284 artigos que não abordavam alterações genéticas, restando 39 artigos. Dos artigos restantes, 30 foram excluídos por consistirem em revisões bibliográficas e não pesquisas originais, restando nove artigos. Uma vez que dois dos nove artigos restantes não possuíam acesso gratuito, foram selecionados, ao final, sete artigos para compor o presente estudo. As etapas do processo de seleção dos artigos e o resumo destes podem ser visualizados na figura 1 e na tabela 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos para o estudo sobre as alterações genéticas relacionadas à Síndrome de Asperger.



Fonte: elaboração própria.

Tabela 1. Relação dos estudos sobre alterações genéticas relacionadas à Síndrome de Asperger. Além do autor e ano, a tabela traz o objetivo do estudo, o método utilizado e os principais resultados obtidos.

Autor/ano	Objetivo	Método	Resultados
Warrier <i>et al.</i> , 2013	Testar a importância do <i>GABRB3</i> como um gene candidato na SA.	45 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram genotipados e testados para associação com a SA em estudo caso-controle. Os traços quantitativos relacionados à AS foram medidos pelo: Quociente de Empatia (EQ), o Quociente do Espectro Autista (AQ), o Quociente de Sistematização Revisado (SQ-R), Teste de Figuras Incorporadas (EFT), Teste de Leitura da Mente nos Olhos (RMET) e o Teste de Rotação Mental (MRT). Análises de haplótipos de dois, três, quatro e cinco <i>loci</i> foram realizadas.	Três SNPs foram significativamente associados ao SA (rs7180158, rs7165604, rs12593579), e dois SNPs foram significativamente associados ao EQ. Dois pares SNP-SNP, rs12438141-rs1035751 e rs12438141-rs7179514, mostraram associações significativas com a variação do escore EFT. Um par SNP-SNP, rs7174437-rs1863455, foi significativamente associado à variação nas pontuações do MRT. Além disso, vários haplótipos, incluindo uma região genômica de 19 kb que formou um bloco em desequilíbrio de ligação continham vários SNPs associados à SA.
Wang <i>et al.</i> , 2018	Testar a associação de SNPs presentes no gene <i>GABRB3</i> com a suscetibilidade para autismo e SA.	Foram usados para um estudo de associação familiar de 41 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) para explorar a associação entre genes codificadores de proteínas no cromossomo 15q11-q13 e autismo na população Han chinesa.	Foi evidenciado que alelo C do SNP rs7180500 no <i>GABRG3</i> representa uma variante de risco de autismo, mostrando que o alelo C pode estar associado à expressão de <i>GABRG3</i> no cerebelo. Além disso, o sequenciamento identificou duas variantes no <i>GABRB3</i> em pacientes com autismo.
Di Napoli <i>et al.</i> , 2014a	Testar a associação SNPs no gene <i>OXTR</i> com SA.	O estudo caso-controle genotipou nove SNPs no gene <i>OXTR</i> em 530 indivíduos de origem caucasiana, para testar a associação desses marcadores com a SA.	Houve associação significativa entre o SNP rs2268493 em <i>OXTR</i> e SA. Vários haplótipos que incluem 16 SNPs também foram associados com SA. O rs2268493 foi previamente associado com TEA e supostamente altera vários locais de ligação do fator de transcrição e regula os estados da cromatina, diretamente ou através de outras variantes em desequilíbrio de ligação.

Autor/ano	Objetivo	Método	Resultados
Durdiaková <i>et al.</i> , 2014a	Testar a associação dos SNPs no gene <i>SLC25A12</i> com a SA.	Foram genotipados três SNPs (rs2056202, rs3765166 e rs6716901) em <i>SLC25A12</i> em 117 indivíduos com SA, de ascendência caucasiana, em um estudo caso-controle.	Três SNPs (rs2056202, rs3765166 e rs6716901) se mostraram associados à SA, sendo o rs6716901 significativamente associado.
Durdiaková <i>et al.</i> , 2014b	Testar a associação dos SNPs no gene <i>STX1A</i> com a SA.	Foram genotipados três SNPs presentes no gene <i>STX1A</i> em 650 controles e 479 indivíduos com SA, todos de ascendência caucasiana.	O presente estudo confirma o papel do <i>STX1A</i> como um importante gene candidato na TEA. Os mecanismos moleculares exatos pelos quais <i>STX1A</i> contribui para a etiologia, entretanto, ainda precisam ser elucidados.
Di Napoli <i>et al.</i> , 2015b	Testar a associação SNPs no gene <i>ARNT2</i> com AS. em amostra independente.	Foram genotipados 34 SNPs em <i>ARNT2</i> para associação com AS em 118 indivíduos casos e 412 indivíduos controles, de origem caucasiana.	Foi observada associação estatisticamente significativa do SNP rs17225178 com TEA. Este SNP modifica locais e regiões de ligação do fator de transcrição que regulam o estado da cromatina em linhagens celulares neurais. Também está incluído em um bloco em desequilíbrio de ligação, juntamente com outras variantes genéticas que alteram as regiões reguladoras da cromatina nas células neurais.
Iourov <i>et al.</i> , 2015	Relatar um caso de SA associado a uma deleção do braço curto do cromossomo 3.	Relato de caso de um paciente com SA associada a deleção do braço curto do cromossomo 3. Aplicação de análise citogenética (Array CGH) e análises <i>in silico</i> adicionais para identificar um gene candidato para SA.	Usando hibridização genômica comparativa de array, foi detectada uma deleção intersticial de 3p22.1p21.31 (~2,5 Mb de tamanho) em uma criança com SA, dermatite seborreica e pancreatite crônica. A abordagem bioinformática identificou o gene CCK (colecistocinina) como possível candidato para SA.

É improvável que um único gene tenha um efeito importante em condições complexas como o autismo, sendo plausível que muitos outros genes contribuam para o fenótipo (DURDIAKOVÁ *et al.*, 2014a). Devido à natureza complexa e poligênica da doença, a causa exata da SA ainda não é totalmente compreendida. A maioria dos genes

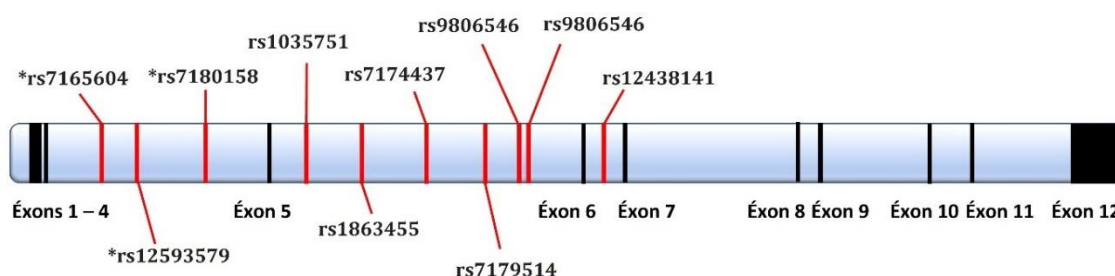
candidatos para a condição estão envolvidos em vias do neurodesenvolvimento, comportamento socioemocional ou sinalização de hormônios sexuais. Estudos têm demonstrado que TEA apresenta padrões hereditários, que envolvem uma variedade de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (DI NAPOLI *et al.*, 2014a).

Gene GABRB3 (receptor do ácido gama-aminobutírico GABAA)

O gene *GABRB3* codifica a subunidade B3 do receptor GABAA, um receptor íon-controlado por ligante, que faz parte das sinapses inibitórias no cérebro adulto e conduz seletivamente íons Cl^- . Durante o desenvolvimento, o *GABRB3* é uma molécula importante para o crescimento e diferenciação neuronal, mediando a sinalização excitatória (WARRIER; COHEN; CHAKRABARTI, 2013). Várias variantes genéticas raras de *GABRB3* foram detectadas em pacientes com TEA, inclusive uma associada ao autismo que foi transmitida pela mãe (WANG *et al.*, 2018).

Warrier; Conhen e Chakrabarti (2013) conduziram um estudo de caso-controle para testar a possível relação entre 45 SNPs do gene *GABRB3* e a SA. Nove SNPs se mostraram nominalmente relacionados à SA, estando três deles (rs7180158, rs7165604, rs12593579) significativamente associados à SA, além de alguns haplótipos. Os três SNPs estão localizados em uma região genômica de 19 kb do gene *GABRB3* no cromossomo 15q11-q13 (Figura 2), formando um bloco em desequilíbrio de ligação (LD).

Figura 2 – Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *GABRB3* associados à Síndrome de Asperger. * SNPs significativamente associados à Síndrome de Asperger.



Adaptado de WARRIER; CONHEN; CHAKRABARTI (2013)

Os três SNPs importantes em estudos de caso-controle de SA estão localizados no íntron 4, em uma região de 16.218 pares de bases. Ambos os SNPs rs7165604 e rs12593579 foram encontrados em locais regulatórios transcricionais putativos. Além disso, esses SNPs interrompem os locais de ligação do fator de transcrição diretamente ou por meio de variantes comuns quando em desequilíbrio de ligação elevado. Já o SNP rs7174437 interrompe motivos regulatórios da família Sox de fatores de transcrição, que desempenham um papel fundamental durante o desenvolvimento (WARRIER; CONHEN; CHAKRABARTI, 2013). Wang *et al.* (2018), também relataram que a presença do alelo C no SNP rs7180500 do gene *GABRG3*, consiste em uma variante de risco para o autismo, sendo o alelo C possivelmente associado à expressão de *GABRG3* no cerebelo. Além disso, o sequenciamento identificou duas variantes raras no *GABRG3*, rs201602655 e rs201427468, e seis variantes raras no *GABRB3* em pacientes com autismo.

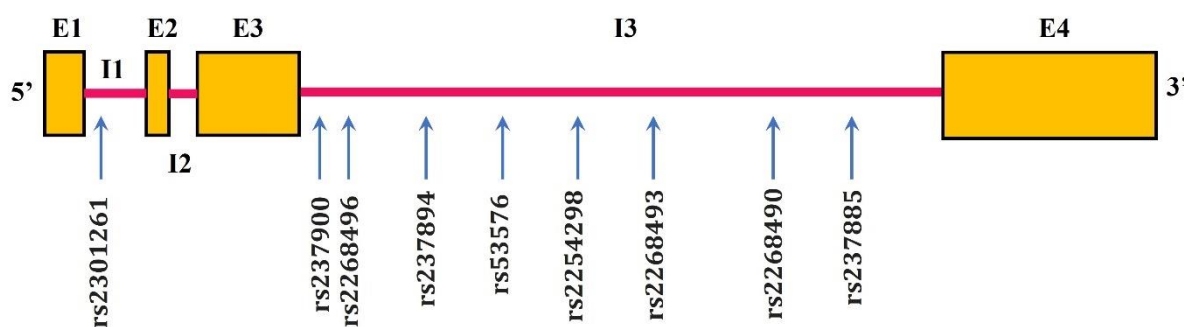
Gene OXTR (receptor da oxitocina)

A oxitocina (OXT), um neuropeptídeo de nove aminoácidos, está fundamentalmente envolvido nos comportamentos maternos e sociais humanos, além de ser importante para as contrações no trabalho de parto e para a lactação (DI NAPOLI *et al.*, 2014a). O gene do receptor de oxitocina (*OXTR*), que ocupa 17 kb no cromossomo 3p25 e consiste em quatro éxons e três íntrons, codifica um membro da família de receptores acoplados à proteína G de classe I, que contém sete domínios transmembranares. É expresso no tecido reprodutivo e no cérebro de mamíferos, sendo responsável por regular a atividade da oxitocina. Uma vez que desempenham importante papel nos comportamentos socio-emocionais, tanto o gene do receptor de oxitocina (*OXTR*) como o gene da oxitocina (*OXT*) consistem em bons candidatos para a compreensão das bases genéticas de TEA (DI NAPOLI *et al.*, 2014a).

Di Napoli *et al.* (2014a) ao testar a associação de nove SNPs (Figura 3) em *OXTR* com SA, em um estudo caso-controle em uma amostra da população caucasiana, observou que uma variante genética no gene (rs2268493) se encontra significativamente associada com a SA. Os autores propuseram como hipótese que o SNP rs2268493, altera vários

locais de ligação de fatores de transcrição e regula os estados da cromatina, seja de forma direta ou através de outras variantes que possam estar em desequilíbrio de ligação.

Figura 3 – Esquema do gene *OXTR* e nove SNPs



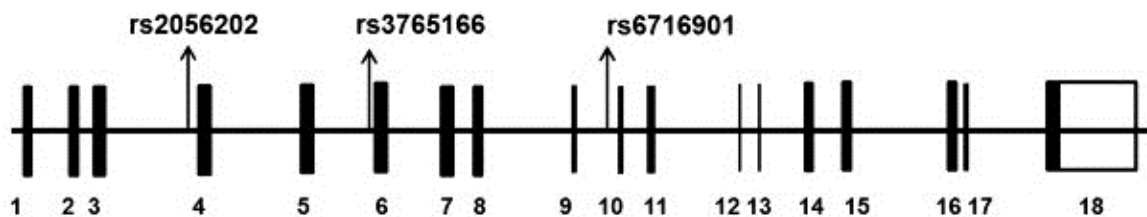
Caixas laranjas indicando a posição dos éxons; linhas rosas indicando a posição dos íntrons; e setas azuis indicando a posição dos SNPs. Adaptado de DI NAPOLI *et al.* (2014a)

Gene SLC25A12 (família de transportadores de soluto 25 transportador de aspartato/glutamato)

Em um estudo realizado por Durdiaková *et al.*, (2014a) foi evidenciado a participação do gene *SLC25A12* na etiologia do TEA. Tal gene, que se encontra localizado no cromossomo 2q24, e contém 18 éxons, espalhados por 110 quilobases (kb), é expresso em mRNAs de 2,9 kb e 3,2 kb, principalmente no músculo esquelético, coração e cérebro (DURDIAKOVÁ *et al.*, 2014a). O gene codifica uma proteína transportadora de ligação ao cálcio, um transportador mitocondrial homólogo ao glutamato aspartato, localizado na mitocôndria, que está envolvido na troca de aspartato com glutamato na membrana mitocondrial interna, regulando o estado redox celular. A proteína permite a oxidação mitocondrial do dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADH), importante para fornecimento de energia para os neurônios no SNC.

Durdiaková *et al.* (2014a) genotiparam, em um estudo caso-controle, 117 indivíduos com SA, para três SNPs encontrados no gene *SLC25A12* (rs2056202, rs3765166 e rs6716901 – Figura 4), tendo o SNP rs6716901 se mostrado significativamente associado à etiologia da SA.

Figura 4 – Estrutura genômica e SNPs de *SLC25A12* relacionados à Síndrome de Asperger

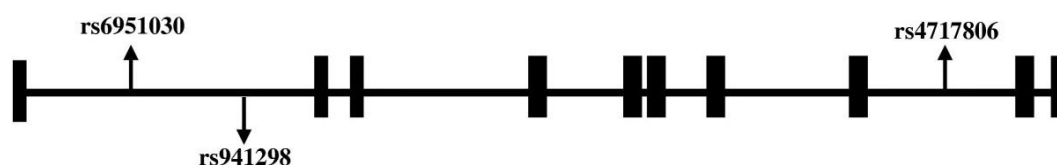


Fonte: DURDIAKOVÁ *et al.* (2014a)

Gene STX1A (Syntaxina-1A)

Outra região relacionada ao TEA consiste no gene *STX1A*, o qual é encontrado no cromossomo 7q11.23 e constituído por 10 éxons cobrindo uma região de 20,42 kb (Figura 3). O gene codifica a proteína syntaxina 1A (*STX1A*), importante componente do sistema GABAérgico, responsável pela liberação de neurotransmissores e vesículas sinápticas, sendo imprescindível à neurotransmissão (DURDIAKOVÁ *et al.*, 2014b 1). Durdiaková *et al.* (2014b) investigaram a relação entre três SNPs (rs4717806, rs941298 e rs6951030 – Figura 5), localizados no gene *STX1A*, e a SA, tendo encontrado associação significativa entre os SNPs rs4717806 e rs941298 e a SA. Ambos os SNPs supostamente alteram os locais de ligação dos fatores de transcrição do gene.

Figura 5 – Estrutura genômica e SNPs do gene *STX1A*



Fonte: DURDIAKOVÁ *et al.* (2014b)

Gene ARNT2 (Translocador nuclear do receptor de hidrocarboneto aril 2)

O gene *ARNT2* está localizado no cromossomo 15q24 e contém 20 éxons e 19 íntrons. Possui 193.587 kb e 8 variantes de splicing, das quais quatro codificam proteínas.

O gene translocador nuclear do receptor de aril-hidrocarboneto 2 (*ARNT2*) codifica um fator de transcrição envolvido em processos de neurodesenvolvimento, conectividade neuronal e respostas celulares à hipóxia. Em um estudo realizado por Di Napoli *et al* (2015b) foram genotipados 34 SNP presentes no gene *ARNT2*, em 118 indivíduos com SA e 412 controles. Como resultado, os autores encontraram associação significativa entre o SNP rs17225178 e a SA. O SNP rs17225178 está localizado no íntron 2 e modifica os locais de ligação do fator de transcrição e regiões genômicas que regulam o estado da cromatina em linhagens neuronais (hipocampo e giro angular).

Gene CCK (colecistocinina)

Iourov et al, (2015) identificaram o gene *CCK* (colecistomina) como um candidato para AS. Por meio da técnica de hibridização genômica comparativa de array, os autores detectaram uma deleção intersticial de 3p22.1p21.31 (~2,5 Mb de tamanho) em uma criança com síndrome de Asperger, dermatite seborreica e pancreatite crônica. Por meio de análise da expressão gênica *in silico* de diferentes genes presentes na região deletada, e do uso de software específico, os autores evidenciaram que *CCK* é o candidato mais provável para a SA. Os autores salientam que o gene *CCK* codifica a colecistocinina, um peptídeo encontrado no intestino e cérebro. Esse peptídeo induz a liberação de enzimas pancreáticas, a contração da vesícula biliar e o funcionamento cerebral, estando envolvido em uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos (IOUROV *et al.*, 2015)

4 Conclusão

A Síndrome de Asperger (SA) consiste em uma variante mais leve do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Esta condição, é parte de um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento, cujas as habilidades intelectuais se encontram preservadas, e é caracterizada por desafios na comunicação não-verbal, interação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos. A etiologia da SA é multifatorial, influenciada tanto por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A SA tem sido associada à várias mutações genômicas de ponto, em diferentes genes candidatos, os quais estão envolvidos, no geral, em vias de neurodesenvolvimento e comportamento socioemocional. A pesquisa aqui realizada destacou a importância de genes específicos, como *GABRB3*, *OXTR*,

SLC25A12, *STX1A*, *ARNT2* e *CCK*, na compreensão da etiologia genética da SA. Esses genes desempenham papéis cruciais no desenvolvimento cerebral e na regulação de neurotransmissores. A identificação de genes e compressão dos mecanismos genéticos envolvidos com a SA são de fundamental importância para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, capazes de melhorar a qualidade de vida de indivíduos com SA e outras condições do TEA.

5 Referências

- BARROSO, L. K. G.; SCHETTINO, R.R. Asperger's syndrome: integrative review about the disorder. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, p. 15147–15168, 2021.
- DI NAPOLI, A. *et al.* Genetic variation in the oxytocin receptor (*OXTR*) gene is associated with Asperger Syndrome. **Molecular autism**, v. 5, p. 1–7, 2014a.
- DI NAPOLI, A. *et al.* Genetic variant rs17225178 in the *ARNT2* gene is associated with Asperger Syndrome. **Molecular autism**, v. 6, p. 1–7, 2015b.
- DURDIAKOVÁ, J. *et al.* Single nucleotide polymorphism rs6716901 in *SLC25A12* gene is associated with Asperger syndrome. **Molecular Autism**, v. 5, p. 1–5, 2014a.
- DURDIAKOVÁ, J. *et al.* *STX1A* and Asperger syndrome: a replication study. **Molecular Autism**, v. 5, p. 1–4, 2014b.
- FOMBONNE, E.; TIDMARSH, L. Epidemiologic data on Asperger disorder. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 12, p. 15–21, 2003.
- GONZÁLEZ-PENAS, J. *et al.* Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. **Translational psychiatry**, v. 10, 258, 2020.
- IOUROV, I. Y. *et al.* 3p22. 1p21. 31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. **Molecular Cytogenetics**, v. 8, p. 1–6, 2015.
- LOPES, C. N.; PONCIANO, V. L. O. Procedimentos familiares adequados para o desenvolvimento da autonomia de adolescentes com síndrome de Asperger. **Cadernos da Pedagogia**, v. 11, p. 99–112, 2018.
- PORTO, R. F.; BRUNONI, D. **Transtornos do espectro do autismo: intercorrências perinatais**. In: D'ANTINO, F.; BRUNONI, D.; SCHWARTZMAN (eds). Contribuições para a inclusão escolar de alunos com necessidades especiais: estudos interdisciplinares em educação e saúde em alunos com transtorno do espectro do autismo no município de Barueri, SP. São Paulo: Memnon, 2015. p. 32–41.
- SOARES, L. S.; OLIVEIRA, G. S. Síndrome de Asperger: Manifestações clínicas e sua relação com a dupla-excepcionalidade. **Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras**, v. 7, p. 551–562, 2020.
- WANG, L. *et al.* Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11–q13 identified *GABRG3* as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population. **Translational psychiatry**, v. 8, 152, 2018.
- WARRIER, V.; BARON-COHEN, S.; CHAKRABARTI, B. Genetic variation in *GABRB3* is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. **Molecular autism**, v. 4, p. 1–11, 2013.

4 ANEXO

Normas da Revista Brazilian Journal of Development

Author Guidelines

The BJD accepts only original articles, not published in other journals. Articles presented at events are accepted, provided that this information is made available by the authors.

The rules for formatting and preparing originals are:

- Maximum of 20 pages and 8 authors;
- Font Times New Roman, size 12, line spacing of 1.5;
- Figures, Charts and Tables must appear together with the text, editable, in font 10, both for the content and for the title (which must appear just above the graphic element) and font (which must appear just below the graphic element).
- Title in Portuguese and English, at the beginning of the file, with font 14;
- Summary and abstract, along with keywords and keywords, with single spacing, just below the title;
- The file sent must not contain the identification of the authors.

This journal adopts as an editorial policy the guidelines for good practices in scientific publication of the National Association for Research and Postgraduate Studies in Administration (ANPAD), available at: http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf.

Publication model: BJD template