

A genética e autismo: desmistificando descobertas

Maria Vitória Pereira Vicente¹,
maviiipereira15@gmail.com, ORCID: 0009-0004-6281-8390
Augusto Francisco Costa¹,
augusto.francisco.afc@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9468-6255
Francielle Marques Araujo²,
francielleatenas@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8297-2043
Amanda Augusto Costa³,
amandacosta.ac.med@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8339-4222



1 Discente do curso de medicina, Faculdade Atenas, Passos - MG, Brasil
2 Docente do curso de medicina, Faculdade Atenas, Passos – MG, Brasil
3 Médica orientadora

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição de neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na linguagem, dificuldades sociais e comportamentos repetitivos. A genética desempenha um papel fundamental no TEA, com estudos sugerindo uma hereditariedade substancial na condição. A Lei Nº 12.764, conhecida como Lei Berenice Piana, estabelece diretrizes para a proteção dos direitos das pessoas com TEA no Brasil. A metodologia consistiu em uma revisão da literatura entre janeiro e março de 2024, utilizando bases de dados como Scielo, Pubmed e LILACS. Os estudos revisados destacam a associação entre polimorfismos genéticos e o risco de desenvolvimento de TEA, bem como técnicas de diagnóstico genético. Uma abordagem holística que considere fatores genéticos, ambientais e psicossociais é essencial para uma compreensão completa do autismo. Embora os estudos genéticos tenham avançado significativamente, é necessário evitar uma visão reducionista do autismo. Os avanços recentes na genética proporcionaram uma compreensão mais profunda do TEA, mas novas questões surgem, incluindo o papel dos fatores ambientais e as implicações éticas da pesquisa genética.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by language deficits, social difficulties, and repetitive behaviors. Genetics plays a fundamental role in ASD, with studies suggesting substantial heritability in the condition. Law No. 12,764, known as the Berenice Piana Law, establishes guidelines for protecting the rights of people with ASD in Brazil. The methodology consisted of a literature review between January and March 2024, using databases such as Scielo, Pubmed, and LILACS. The reviewed studies highlight the association between genetic polymorphisms and the risk of developing ASD, as well as genetic diagnostic techniques. A holistic approach that considers genetic, environmental, and psychosocial factors is essential for a comprehensive understanding of autism. Although genetic studies have made significant advances, it is necessary to avoid a reductionist view of autism. Recent advances in genetics have provided a deeper understanding of ASD, but new questions arise, including the role of environmental factors and the ethical implications of genetic research.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma série de condições de neurodesenvolvimento que se caracterizam por déficits na linguagem, dificuldades nas interações sociais e padrões comportamentais repetitivos e restritivos. (VOINEAGU, 2012) A palavra "autismo" foi inicialmente utilizada por Bleuler em 1911, para descrever uma desconexão com a realidade. Esse termo foi criado com base na observação de crianças que pareciam viver em um mundo próprio, separado do mundo comum, concentrando-se em si mesmas, daí

a origem da raiz "auto" (referindo-se a si próprio). (MORAL et al., 2020)

O TEA afeta cerca de 1% da população global, com uma prevalência quatro vezes maior em meninos do que em meninas. As raízes genéticas do autismo são amplamente discutidas, e estudos sugerem que as disparidades de gênero podem ser atribuídas, em parte, a diferenças biológicas inatas. Essa descoberta pode justificar a maior incidência do TEA em indivíduos do sexo masculino. (CHRISTENSEN, 2016)

Embora alguns indivíduos diagnosticados com TEA demonstrem alta funcionalidade,

muitos enfrentam desafios substanciais e dependem de cuidados constantes para alcançarem uma qualidade de vida satisfatória.(VOINEAGU, 2012) Consequentemente, os impactos sociais e econômicos dessa condição exigem uma atenção contínua por parte das autoridades governamentais. A Lei Nº 12.764, conhecida como Lei Berenice Piana, promulgada em 27 de dezembro de 2012, estabelece a 'Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista', definindo diretrizes para garantir que as pessoas com autismo tenham acesso aos mesmos benefícios legais conferidos às pessoas com deficiência. Isso inclui desde a reserva de vagas em empresas com mais de cem funcionários até o atendimento prioritário em instituições financeiras e órgãos públicos. (MORAL et al., 2020)

Uma característica significativa do TEA é a ampla variabilidade tanto em sua apresentação comportamental, ou seja, nas características associadas, quanto em suas causas genéticas. Isso significa que as manifestações clínicas do autismo variam consideravelmente, tanto entre indivíduos quanto ao longo do desenvolvimento de cada pessoa. Essa diversidade dificulta ainda mais a correlação entre os casos e a genética, bem como o progresso das pesquisas na área.

Não obstante, na última década, grandes avanços na genética, na ciência e na genômica nos aproximaram de desvendar a composição molecular do TEA. Neste trabalho visa-se apresentar atualizações de forma sintética e objetiva das novas informações disponíveis.

METODOLOGIA

O material produzido configura-se como um estudo fundamentado na revisão da literatura, tendo como base a pergunta norteadora: “Qual a relação existente entre a genética e o Transtorno do Espectro Autista?”. Uma busca foi feita nas bases de dados Scielo, Pubmed e LILACS, nos meses de janeiro a março de 2024, aplicando os seguintes descritores: ”autismo, genética e

TEA”.

Os critérios de inclusão impostos foram: estudos publicados a partir do ano de 2010 até 2024, relacionados com as descobertas sobre a relação dos fatores genéticos e o autismo. As pesquisas que foram selecionadas eram caracterizadas como quantitativas e qualitativas, em predominância, estudos observacionais. Não houveram restrições quanto aos idiomas e nacionalidades a serem estudadas. Já os de exclusão, tiveram como critérios artigos publicados antes de 2010, àqueles não disponíveis na íntegra e os que não condizem com o tema abordado.

Durante a fase de seleção, realizou-se um levantamento de todo o material coletado totalizando 15 artigos. Após análise das principais temáticas abordadas a fim de excluir aqueles que não contemplaram os requisitos propostos foram selecionados 12 artigos que atenderam todos os requisitos e foram utilizados no estudo.

RESULTADOS

Durante a revisão bibliográfica, apresentaram-se de maneira concisa e objetiva os estudos que descrevem a relação entre a os fundamentos genéticos e o Transtorno do Espectro Autista. As principais descobertas desses estudos incluem, por exemplo, a associação entre determinados polimorfismos genéticos e o risco de desenvolver TEA. Cita-se variantes nos genes CNTNAP2 e MET consistentemente relacionadas ao TEA em diferentes populações.

Os procedimentos técnicos empregados no diagnóstico genético dos transtornos do neurodesenvolvimento (TND) incluem cariótipo de alta resolução para detectar defeitos cromossômicos, hibridação fluorescente in situ (FISH) para identificar regiões específicas dos cromossomos, análise de microarray cromossômico (CMA/CGHa) para reconhecer perdas ou ganhos de material genético, estudo molecular para X frágil em casos indicados, e sequenciamento exômico para identificar variantes patogênicas nas regiões exônicas

do DNA. Outras técnicas, como MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação) e MS-MLPA que é uma adaptação tecnológica do MLPA. É o método mais confiável e econômico de detectar exclusões conhecidas, duplicações e variações específicas do número de cópias, também são utilizadas para detectar deleções, duplicações e variantes do número de cópias, bem como mutações em mosaico e expansões de tripletos.(ARBERAS, 2022)

Destaca-se também um estudo realizado em 2022 que analisou dados coletados de 20 mil genomas extraídos de duas fontes principais: 7 mil genomas de indivíduos diagnosticados com TEA e 13 mil genomas de irmãos e familiares desses indivíduos. Após a extração, os pesquisadores utilizaram a técnica de sequenciamento completo do genoma (WGS, na sigla em inglês) e identificaram 134 genes associados ao autismo. De acordo com a publicação, a maioria das variações estava relacionada ao número de cópias dos genes (CNVs), sendo definidas como duplicações ou deleções de material genômico. Além disso, algumas dessas variações eram consideradas raras, estando presentes em apenas 14% dos participantes do estudo. Um aspecto importante destacado pelos pesquisadores foi a observação de mudanças significativas na genética do autismo. Esse insight foi obtido através da comparação entre famílias que possuíam apenas um membro com TEA e famílias com vários membros afetados, conhecidas como "famílias multiplex". (TROST, 2022)

Estudos familiares e análises de expressão gênica sugerem um componente genético substancial no TEA. Ademais, estudos com gêmeos indicam uma concordância significativa para a condição em gêmeos idênticos em comparação com gêmeos não idênticos, corroborando a influência genética na susceptibilidade ao TEA.(CHAHROUR, 2017) Tais estudos envolvendo análise de gemelares e um extenso estudo epidemiológico de base populacional recente, englobando aproximadamente 2,5 milhões de famílias, apresentaram resultados consistentes. Essas

pesquisas evidenciam de forma conclusiva um componente genético no TEA e estimaram a herdabilidade da condição em uma faixa substancial, situando-se entre 50% e 95%. Essa estimativa destaca o TEA como um dos distúrbios neuropsiquiátricos mais fortemente influenciados pela hereditariedade. Entretanto, é importante ressaltar que, em todos esses estudos, a concordância fenotípica entre gêmeos monozigóticos é incompleta. Isso indica que fatores ambientais não genéticos também desempenham um papel significativo na etiologia do TEA. (CHAHROUR, 2017)

Em conjunto, os estudos revisados fornecem evidências substanciais para uma contribuição genética significativa para o TEA. A identificação de polimorfismos, mutações de novo e padrões de hereditariedade fortalece a compreensão da base genética complexa deste transtorno. No entanto, é importante ressaltar que a heterogeneidade do TEA e a interação entre fatores genéticos e ambientais ainda representam desafios significativos para a compreensão completa deste transtorno.

As limitações desta revisão incluem a possibilidade de viés de seleção dos estudos incluídos, bem como a dificuldade de generalização dos resultados devido à heterogeneidade das populações estudadas e dos métodos utilizados.

DISCUSSÃO

A investigação genética do autismo como um todo parece, portanto, uma faca de dois gumes: embora ainda seja ligada a práticas estigmatizantes, as informações também são vistas como validação de identidades de autistas (KOI, 2021) Tal dualidade destaca principalmente a necessidade de abordagem contínua das implicações éticas das interpretações biológicas do autismo, destacando como essas interpretações influenciam a percepção e o tratamento das pessoas autistas.

Quando se explora apenas a ideia de que o autismo é um distúrbio do neurodesenvolvimento com base exclusivamente genética, pode-se ter uma compreensão simplista e estigmatizada da

condição. No entanto, ao enxergar por meio de uma visão mais dinâmica da natureza humana, na qual os fatores ambientais e psicossociais desempenham um papel significativo no desenvolvimento e na expressão do autismo torna-se possível que as questões éticas sejam respeitadas e os estudos sejam desenvolvidos de forma a melhorar o dia-a-dia dos autistas e proporcionar cada vez mais condições dignas de vida aos afetados.

Ao considerar o autismo dentro deste contexto mais amplo é importante reconhecer a complexidade da condição e evitar uma abordagem reducionista que se concentre apenas em causas genéticas. Em vez disso, uma compreensão holística, que leve em conta a interação dinâmica entre genes, ambiente e experiência individual se faz mais aplicável. Esta abordagem permite uma visão mais completa e ética do autismo, que considera não apenas as características biológicas, mas também as necessidades e experiências das pessoas autistas em diferentes contextos sociais e ambientais. (HENS, 2019)

Entretanto, esforços de sequenciamento em larga escala contribuíram significativamente para a compreensão da complexa arquitetura genética do TEA e começaram a definir vias moleculares específicas e circuitos neuronais interrompidos em pacientes com TEA com etiologias genéticas comuns. (CHAHROUR, 2017)

CONCLUSÃO

Os recentes avanços na área da genética têm proporcionado uma compreensão renovada dos mecanismos moleculares e celulares das doenças. No entanto, surgem novas questões, como o papel das variantes genéticas comuns e a relação entre o genótipo e o fenótipo. A influência dos fatores ambientais, seja por efeitos aditivos ou multiplicativos, requer uma investigação mais aprofundada. Além disso, é crucial dar destaque às questões éticas e às implicações decorrentes das pesquisas, integrando-as de forma cuidadosa durante o desenvolvimento dos estudos e em suas

publicações.

REFERÊNCIAS

- ARBERAS, CLAUDIA. GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO. ASPECTOS PRÁCTICOS. Sección Genética Médica, Buenos Aires, Argentina, v. 82, 2022.
- BERG, Lisa M. et al. The neuroanatomical substrates of autism and ADHD and their link to putative genomic underpinnings. *Molecular Autism*, [s. l.], 2023. DOI 13229-023-00568-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-023-00568-z>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- CHAHROUR, Maria; KLEIMAN, Robin J.; MANZINI, Chiara. Translating genetic and preclinical findings into autism therapies. *Servier Research Group - Basic research*, [s. l.], v. 19, n. 4, 2017. Disponível em: www.dialogues-cns.org. Acesso em: 17 abr. 2024.
- CHASTE, Pauline; LÉBOYER, Marion. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Clinical research*, Creteil, France, 2012.
- CRAWLEY, Jacqueline N.; HEYER, Wolf-Dietrich; LASALLE, Janine M. Autism and cancer share risk genes, pathways and drug targets. *HHS Public Access*, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.01.001>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- CHRISTENSEN, Deborah L et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)* vol. 65,3 1-23. 1 Apr. 2016, doi:10.15585/mmwr.ss6503a1
- HENS, KRISTIEN. The many meanings of autism: conceptual and ethical reflections. *DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY*, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://10.1111/dmcn.14278>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- KOI, Polaris. Genetics on the neurodiversity spectrum: Genetic, phenotypic and endophenotypic continua in autism and ADHD. *Studies in History and Philosophy of Science*, Finland, p. 52-62, 2021. DOI 2021.07.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2021.07.006>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- LIN, Jaime. Autismo associado à síndrome de deleção do cromossomo 12q24.31-q24.33: relato adicional de um distúrbio extremamente raro. *Publicação Oficial do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*, Sao Paulo, 2020. Disponível em: DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RC5335. Acesso em: 16 abr. 2024.
- MORAL, Adriana; SHIMABUKURO, Estela Hosoe; ZINK, Adriana Gledys; MOLINA, Eder Cassola. AUTISMO: O que os pais precisam saber. *Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas (IAG)*, São Paulo, 2020.
- TROST, Brett et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*, Canada, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.009>. Acesso em: 10 abr. 2024.
- VOINEAGU, Irina. Autism: From genetics to biomarkers. *Disease Markers*, Japan, p. 223-224, 2012. DOI 10.3233/DMA-2012-0931 IOS Press. Disponível em: ISSN 0278-0240/12. Acesso em: 17 abr. 2024.