

Transtorno do Espectro Autista: Da correlação genética aos genes candidatos

Autism Spectrum Disorder: From genetic correlation to candidate genes

Trastorno del Espectro Autista: De la correlación genética a los genes candidatos

Recebido: 26/03/2025 | Revisado: 02/04/2025 | Aceitado: 02/04/2025 | Publicado: 04/04/2025

Dary Medeiros Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2923-8250>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: dary.dantas@gmail.com

Resumo

O transtorno do espectro autista (TEA) está inserido no conjunto dos Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD) que compreende, além do TEA, outros distúrbios do neurodesenvolvimento. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nos últimos anos houve um aumento na prevalência do TEA, com um provável crescimento na identificação de genes associados à síndrome. A presente revisão tem como objetivo atualizar informações a partir de estudos de associação gênica e verificar a associação com o TEA e sua prevalência, conduzida seguindo o rigor e as recomendações da ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Utilizou-se cinco bases de dados obtendo um levantamento de 4.404 artigos sendo selecionados 14 estudos que destacaram também a influência de 56 genes candidatos possíveis de estarem associados com a prevalência do TEA. Evidenciou-se que o gene *SHANK3* é o que mais se associa ao aumento da prevalência do TEA, seguido dos genes *SCN2A* e *PARD3*. Em conclusão, os genes candidatos analisados se associam a características da síndrome, onde o gene *SHANK3* é o maior responsável pelo aumento da prevalência nos estudos de associação gênica. Contudo, estudos aprofundados precisam ser conduzidos no intuito de trazer robustez nesse campo de pesquisa.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro do Autismo; Estudos de associação genética; Distúrbios do neurodesenvolvimento; Variações do número de cópias de DNA.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is part of the Global Developmental Disorders (GDD) group, which includes other neurodevelopmental disorders in addition to ASD. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in recent years there has been an increase in the prevalence of ASD, with a probable growth in the identification of genes associated with the syndrome. This review aims to update information from gene association studies and verify the association with ASD and its prevalence, conducted following the rigor and recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) tool. Five databases were used, obtaining a survey of 4,404 articles, and 14 studies were selected which also highlighted the influence of 56 possible candidate genes associated with the prevalence of ASD. The *SHANK3* gene was found to be the most associated with the increased prevalence of ASD, followed by the *SCN2A* and *PARD3* genes. In conclusion, the candidate genes analyzed are associated with characteristics of the syndrome, with the *SHANK3* gene being the most responsible for the increased prevalence in gene association studies. However, in-depth studies need to be conducted in order to bring robustness to this field of research.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Genetic association studies; Neurodevelopmental disorders; DNA copy number variations.

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) forma parte del grupo de los trastornos globales del desarrollo (TGD), que incluye otros trastornos del neurodesarrollo además del TEA. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en los últimos años se ha producido un aumento en la prevalencia del TEA, con un probable crecimiento en la identificación de genes asociados al síndrome. Esta revisión tiene como objetivo actualizar la información de los estudios de asociación genética y verificar la asociación con el TEA y su prevalencia, realizada siguiendo el rigor y las recomendaciones de la herramienta Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Se utilizaron cinco bases de datos, obteniendo una encuesta de 4.404 artículos, y se seleccionaron 14 estudios que también pusieron de manifiesto la influencia de 56 genes candidatos que pueden estar asociados con la prevalencia de TEA. El gen *SHANK3* resultó ser el más asociado con el aumento de la prevalencia de TEA, seguido de los genes *SCN2A* y *PARD3*. En conclusión, los genes candidatos analizados se asocian con características del síndrome, siendo el gen *SHANK3* el más responsable del aumento de prevalencia en los estudios de asociación genética. Sin embargo, es necesario realizar estudios en profundidad para aportar solidez a este campo de investigación.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; Estudios de asociación genética; Trastornos del neurodesarrollo; Variaciones en el número de copia de ADN.

1. Introdução

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5 – caracteriza o transtorno do espectro autista (TEA) por meio de sintomas que representam um continuum único de prejuízos com intensidades que vão de leve a grave nos domínios de comunicação social e de comportamentos restritivos e repetitivos em vez de constituir transtornos distintos como, os associados a deficiência intelectual, déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) além de o transtorno específico da aprendizagem (DSM-5, 2013).

O TEA também está inserido no conjunto dos Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD) no qual compreende o autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno desintegrativo da infância, síndrome de Asperger, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (*Pervasive Developmental Disorders Not Otherwise Specified* – PDD-NOS) e a síndrome de Rett (DSM-5, 2013).

O diagnóstico é realizado com base na análise dos domínios de interação social, comunicação e padrão restrito e repetitivo do comprometimento do uso de múltiplos comportamentos não-verbais nos quais estão incluídos o contato visual direto, expressão facial, postura e linguagem corporal, que tem sua origem biológica característica das anormalidades no nível cognitivo intrínseca com as manifestações comportamentais incluindo uma interação de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (DSM-5, 2013; Fernandes et al., 2020).

Nos últimos anos vem ocorrendo um aumento na prevalência do número de crianças com TEA, dentre elas, os mais atingidos são crianças do sexo masculino que entre as causas investigadas no aumento da prevalência estão os fatores genéticos que são determinantes para a etiologia, e trazem como resultados já confirmados a associação e o envolvimento de alguns genes (Wang et al., 2018).

Os genes *MARK1*, *MAP1A*, *LAMC3*, *SLC17A6*, *MDGA2*, *IMMP2L*, *HTR2A*, *SHANK2*, *FHIT*, *GRIA3*, *BZRAP1*, *GCH1*, *GRM5*, *CDH15*, *ZNF778*, *DIAPH3*, *SYNGAP1*, *ANK3*, *PRKCa* e *GABRR2* são alguns associados com o aumento da prevalência do TEA, além desses existem os genes candidatos *LRRC7*, *CADPS1*, *DGKH*, *LRRIQ3*, *MBD2*, *PARD3*, *SNAP29*, *GAD2*, *NUFIP* e *SEMA3A*, possivelmente associados a síndrome, mas que necessitam de mais estudos para se chegar a uma conclusão (Ribeiro, 2013).

Em uma análise realizada no continente asiático e na América do norte evidenciou um crescimento exponencial acerca da prevalência do número de crianças com TEA no ano de 2018, estimando-se em 10,18 para cada 10.000 crianças com autismo infantil e de 39,23 para cada 10.000 quando engloba todas às nomenclaturas do DSM-5 (Wang et al., 2018).

Nos Estados Unidos da América (EUA) um estudo realizado, antes de 2018, em onze estados da federação pelo programa de vigilância ativa (ADDM) acerca do diagnóstico do TEA envolvendo crianças com oito anos de idade apontou estimativas de prevalência que correspondem cerca de uma para cada 59 delas (Baio et al., 2018). Esse número tende a aumentar quando o mesmo estudo, realizado em 2018, também pelo ADDM estimou cerca de uma para cada 44 crianças com oito anos de idade portadora do TEA (Maenner et al., 2020).

Em uma pesquisa mais recente realizada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), órgão ligado ao governo dos EUA, existe hoje no país um caso de autismo para cada 110 pessoas, e que no Brasil estima-se que uma a cada 160 crianças é autista, ou seja, dentre 200 milhões de habitantes existe cerca de 2 milhões de autistas (Ribeiro, 2013).

Genes candidatos, são encontrados em regiões cromossômicas que possuem relação com o sistema nervoso central (SNC) como é o caso do *CADPS1* encontrado em um locus intragênico da proteína *CADPS*, identificada como sendo de potencial relevância biológica, dada a expressão desse gene no tecido do SNC e seu papel na regulação da fusão de vesículas neuroendócrinas e liberação de catecolaminas vasoativas do tecido adrenal e neural (Chen et al., 2017).

O gene MBD2, tem a função de inibir a atividade neural a fim de realizar processos biológicos críticos e contribuir para a progressão da doença, e que são bem característicos de um regulador epigenético com capacidade codificadora que pode funcionar como um mediador das consequências biológicas do sinal de metilação (Kolkman et al., 2022).

A presente revisão tem como objetivo atualizar informações a partir de estudos de associação gênica e verificar a associação com o TEA e sua prevalência, conduzida seguindo o rigor e as recomendações da ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

2. Metodologia

O presente estudo é de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e, de natureza qualitativa em relação à discussão sobre os artigos selecionados (Pereira et al., 2018), e foi conduzido seguindo as recomendações da ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), utilizando sempre que necessário a lista de verificação atualizada para garantir a transparência desta revisão (Page et al., 2021). E desenvolvido por meio da estratégia PCC apresentado de forma descrita a baixo.

P (População) - Pacientes portadores do TEA, em todos os níveis.

C (Conceito) - Genes associados.

C (Contexto) - Aumento da prevalência.

Dessa forma o estudo foi norteado pela seguinte pergunta: Quais genes apresentam associação com o TEA, e sua relação com o aumento da prevalência nos últimos anos?

A partir dos termos encontrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): ((“autism spectrum disorder” OR “syndromic autism” OR “Copy Number Variations” OR “autism candidate genes” OR “genetic factors” OR “linkage disequilibrium” OR “mutation” OR “mutation point” OR “array comparative genomic hybridization (a-CGH)” OR “corticogenesis” OR “synapse formation” OR “Single Nucleotide Polymorphism array” OR “Single Nucleotide Variant”) AND (genes OR genetic of autism)), foi realizado buscas por estudos sem restrições de idioma e ano de publicação nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Portal States National Library of Medicine National Institutes of Health (Medline/PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *SCOPUS* e *Web Of Science*. A busca ocorreu no período de julho a agosto de 2023, e a literatura cinzenta foi pesquisada utilizando o Google Scholar e efetuado uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos elegíveis.

Foi utilizado o Rayyan, software da web adotado em revisões sistemáticas e meta-análises durante a fase inicial, como triagem e seleção de estudos (Ouzzani et al., 2016). Foram incluídos estudos que avaliaram a associação gênica e sua prevalência com o TEA bem como a influência de alguns tipos de genes associados ao aumento da prevalência, sem restrições quanto ao tempo de seguimento e ao local dos estudos. Foram excluídos os relatos de casos, as pré-impressões, as revisões narrativas, atas de conferências e estudos que não atenderam à pergunta de pesquisa.

Com os estudos já selecionados foram extraídas as seguintes informações: 1) local onde o estudo foi aplicado; 2) o tipo de intervenção adotada; 3) o propósito do estudo e 4) o desfecho. Foi realizado uma análise gráfica dos dados empregando frequências relativas e atributos, e exibição dos resultados em quadro e gráficos.

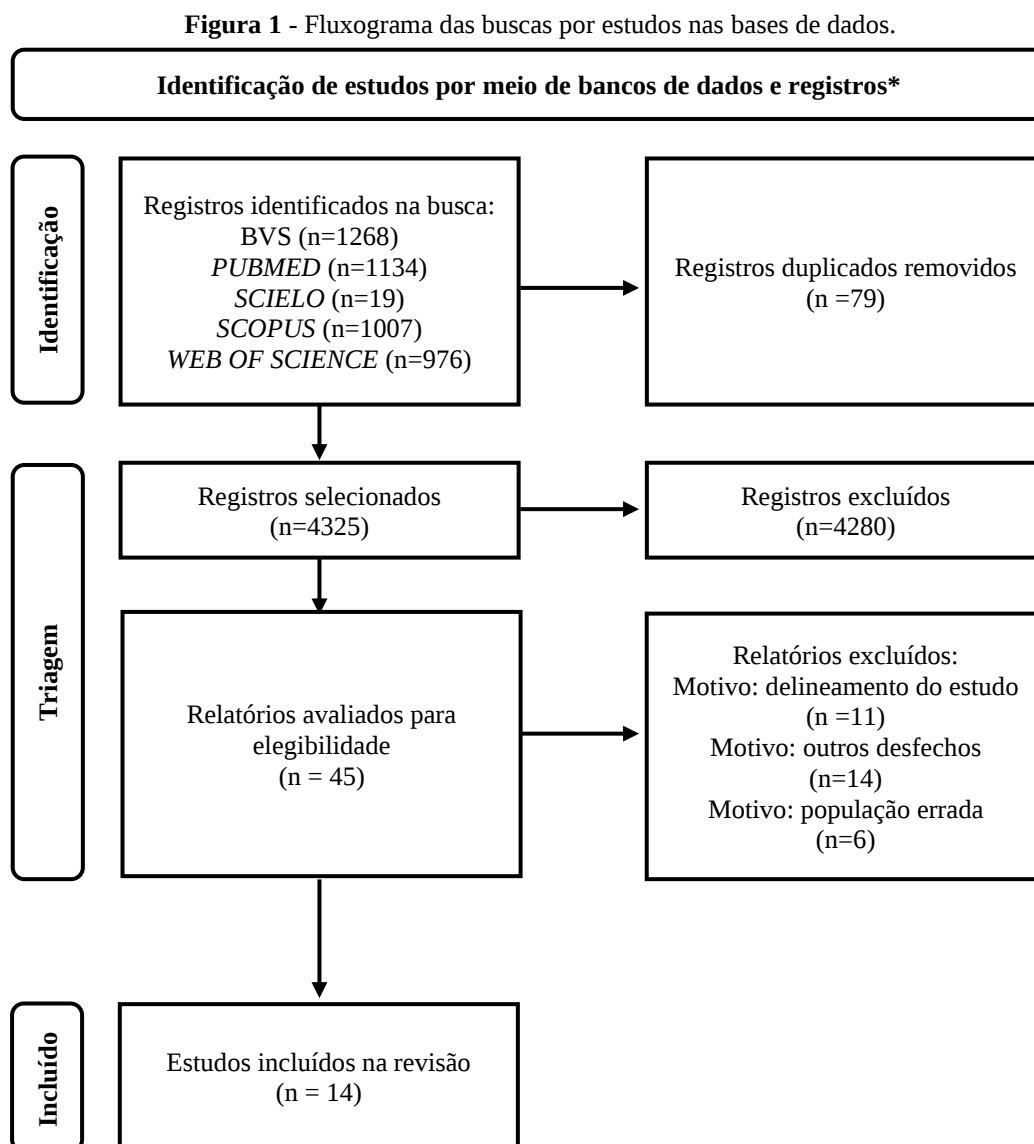
Por ser um estudo que não envolveu pesquisa com seres humanos não foi realizado a submissão para avaliação em Comitê de Ética em Pesquisa pois ele atende a Resolução CNS 466/2012, assegurando os princípios éticos vigentes.

3. Resultados e Discussão

Após a aplicação das buscas foram encontrados 1.268 estudos na BVS, 1.134 na *Pubmed*, 19 na *SciELO*, 1007 na base de dados *SCOPUS* e 976 na *Web Of Science*, totalizando 4.404 estudos recolhidos. Com o fim dessa etapa de busca, os artigos

foram exportados para o *Rayyan*, e passaram pela triagem onde se fez a leitura dos títulos e resumos para serem aplicados os critérios de elegibilidade.

Foi avaliado a elegibilidade e incluídos após a leitura dos textos completos 14 estudos nesta revisão. Não houve seleção de outros estudos adicionais após a verificação das listas de referências dos estudos elegíveis. A escolha dos estudos seguiu o fluxograma de seleção apresentados na Figura 1.



Fonte: Dados da pesquisa.

A seguir, o Quadro 1, apresenta as características dos 14 artigos selecionados:

Quadro 1 - Características gerais dos artigos incluídos no estudo (n = 14).

Estudo	Autor/ ano	País do estudo	Método	Objetivo	Principais conclusões
A1	(Hausman-Cohen et al., 2022)	EUA	Investigativo	Construção de uma ferramenta por meio do uso do sequenciamento genômica para suporte à decisão clínica (CDS) para identificação de variantes genômicas de alto risco a fim de permitir uma melhor compreensão dos fatores que contribuem para o TEA em um indivíduo compartilhando informações moleculares usadas para desenvolver intervenções direcionadas ao gene <i>SHANK3</i> .	Em conclusão, a análise mostra que os níveis de expressão do <i>SHANK3</i> variam ao longo do dia pois, ao se investigar os papéis da atividade física e dos ritmos circadianos na expressão de <i>SHANK3</i> descobriu que a atividade física e a exposição à luz foram significativamente associadas ao aumento da expressão de <i>SHANK3</i> sendo a melatonina o fator modulador do ritmo circadiano que aumentou os níveis de <i>SHANK3</i> , e que ela pode desempenhar um papel no desenvolvimento da sintomatologia do TEA. Outrossim, a implicação mais importante do estudo é que, ao permitir que um clínico entenda melhor seu paciente em nível molecular, os resultados no autismo podem ser direcionados e melhorados genômica e molecularmente utilizando um método de pesquisa que tem sido e continuará a ser usado para outras doenças crônicas, transformando a prática da medicina em uma ciência de precisão.
A2	(Tian et al., 2022)	China	Investigativo	Realizar uma análise por meio do sequenciamento do RNA do ChIP-seq do gene <i>klf7</i> , fator de transcrição da proliferação e diferenciação celular no sistema nervoso, em células N2A de testes comportamentais e RNA-seq em camundongos a fim de avaliar se o <i>klf7</i> está envolvido no autismo.	O <i>Klf7</i> é proposto como um gene candidato ao TEA, e sua perda causa características autistas nos pacientes além de destacar uma regulação dos genes do TEA fornecendo novas percepções sobre a patogênese do TEA sendo um alvo promissor para pesquisas adicionais sobre mecanismos e tratamentos.
A3	(Bruno et al., 2021)	Itália	Investigativo	Realizar o sequenciamento completo do exoma do trio pai-filho (WES) em um coorte de 60 pacientes principalmente sindrômicos com deficiência intelectual (DI) abrangendo um grupo clinicamente e geneticamente heterogêneo de distúrbios do neurodesenvolvimento frequentemente associados ao transtorno do espectro autista (TEA).	Confirmação de quatro casos com novas variantes truncadas (três deleções/duplicações frameshift e uma variante sem sentido) em genes não tradicionalmente associados a ID/TEA: <i>MBP</i> , <i>PCDHA1</i> , <i>PCDH15</i> e <i>PDPR</i> . E que o WES oferece opções de diagnóstico expandidas para pacientes com DI/TEA que resultaram negativamente na análise de array-CGH, sugerindo que estudos adicionais são necessários para avaliar seu papel no neurodesenvolvimento, a fim de determinar se eles estão relacionados a fenótipos anormais de acordo com um modelo monogênico ou poligênico, e se genes modificados e fatores ambientais podem alterar os fenótipos associados.
A4	(Mahjani et al., 2021)	Suécia	Investigativo	Estender a comparação de achados médicos comórbidos em indivíduos diagnosticados com TEA com ou sem variação de nucleotídeo único potencialmente prejudicial (pdSNV) ou com variações de número de cópias potencialmente prejudiciais (pdCNV), fazendo uso de uma amostra epidemiológica sueca chamada <i>Population-Based Autism Genetics and Environment Study</i> (PAGES).	Dos 808 indivíduos avaliados por sequenciamento, 69 (9%) tinham pdSNV nos 102 genes encontrados pelo <i>Autism Sequencing Consortium</i> (ASC), e 144 (18%) tinham pdSNV nos 102 genes ASC. Três ou mais indivíduos tinham pdSNV em <i>GRIN2B</i> , <i>POGZ</i> , <i>SATB1</i> , <i>DYNC1H1</i> , <i>SCN8A</i> ou <i>CREBBP</i> . Em comparação, dos 996 indivíduos dos quais CNV foi chamado, 105 (11%) carregavam um ou mais pdCNV, incluindo quatro ou mais indivíduos com CNV nos loci recorrentes 15q11q13, 22q11.2 e 16p11.2. Os portadores de pdSNV eram mais propensos a ter deficiência intelectual (DI) e epilepsia, enquanto os portadores de pdCNV apresentaram taxas aumentadas de anomalias congênitas e distúrbios escolares. Os raros pdCNV e pdSNV tiveram uma ocorrência estatisticamente maior em indivíduos com TEA com DI, distúrbios de habilidades escolares, anomalias congênitas e epilepsia. Esses achados são consistentes com relatórios

					anteriores e, dada a natureza da amostra, excluiu-se o viés de apuração como causa dessa associação.
A5	(Özaslan et al., 2021)	Turquia	Transversal do tipo retrospectivo	Descrever de forma abrangente as características fenotípicas de crianças com TEA, por meio de sequenciamento de genoma completo.	Foram detectadas variantes de número de cópia (CNVs) patogênicas e quatro variantes em 2q36.3, 10p11.21, 15q11.2 e Xp11.22, que foram classificadas como de significado incerto (VUS). O rendimento diagnóstico das CMAs foi de 8,5%. Os resultados sugerem que pode valer a pena investigar os genes <i>TRAP12</i> e <i>PARD3</i> em CNVs classificadas como VUS para TEA. A identificação inicial de marcadores clínicos e biológicos pode facilitar o monitoramento, a intervenção precoce ou a prevenção e avançar na compreensão da neurobiologia subjacente ao TEA.
A6	(Moreau et al., 2020)	Canadá	Investigativo	Caracterizar as assinaturas de conectividade funcional (FC) de quatro variantes de número de cópia (CNVs) de alto risco do neurodesenvolvimento, explorar se as assinaturas FC de CNVs representam dimensões observadas em TEA, esquizofrenia (SZ) ou Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) idiopático e investigar a relação entre deleções no FC e nível de expressão gênica, por meio de estudos de associação conectoma ampla (CWAS) em 101 portadores de CNV 16p11.2 ou 22q11.2, 122 de seus respectivos controles, 755 indivíduos com TEA, SZ ou TDAH idiopático e 950 de seus respectivos controles.	Foi observado deleção e duplicações nos loci 16p11.2 e 22q11.2 maior do que o esperado mostrando um efeito de espelho no nível de conectividade global. Os efeitos de CNVs em FC são duas vezes maiores que os de SZ e TEA. A SZ idiopática mostrou subconectividade geral afetando 835 conexões, o TEA idiopático também apresentou subconectividade geral. Genes como, <i>KIF22</i> , <i>AIFM3</i> , <i>TBX1</i> e <i>P2RX6</i> assim como os loci 16p11.2 e 22q11.2 CNVs, conferem alto risco para Transtorno do Espectro Autista (TEA), esquizofrenia (SZ) e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), mas seu impacto na conectividade funcional (FC) permanece incerto.
A7	(Callaghan et al., 2019)	Canadá	Investigativo	Analisar por meio de sequenciamento de genoma completo amostras de sangue de 119 indivíduos com TEA a fim de identificar variantes candidatas.	A análise por meio do sequenciamento de Sanger caracteriza os genes <i>NIPBL</i> , <i>WDR45</i> , <i>ARID2</i> , identificados no estudo, como novas variantes com alguma associação prévia no transtorno do espectro autista (TEA) e com os transtornos do neurodesenvolvimento (NDDs). Outrossim, a análise relata o envolvimento direto do gene <i>SCN2A</i> com o TEA.
A8	(LEE et al., 2018)	Coreia do Sul	Investigativo	Realizar uma análise de microarranjos do genoma de 649 pacientes consecutivos com atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual no Hospital Infantil da Universidade Nacional de Seul. A patogenicidade das variações detectadas no número de cópias (CNVs) foi avaliada referenciando relatórios anteriores ou testes parentais usando FISH ou PCR quantitativo.	O estudo encontrou 110 pacientes com CNVs patogênicas, que incluíram 100 deleções e 31 duplicações de 270 kb a 30 Mb. O rendimento diagnóstico foi de 16,9%, demonstrando a utilidade diagnóstica dos testes de microarranjos cromossômicos (CMAs). O teste parental foi realizado em 66 pacientes, 86,4% dos quais eram portadores de novas CNVs. Em oito pacientes, as CNVs patogênicas foram herdadas de pais saudáveis com translocação equilibrada, sendo fornecido aconselhamento genético a essas famílias. Ademais, verificou-se cinco exclusões raramente relatadas em 2p21p16.3, 3p21.31, 10p11.22, 14q24.2 e 21q22.13. além de uma duplicação Xq28 de 440 kb abrangendo o gene <i>MECP2</i> , demonstrando a utilidade do teste CMA no diagnóstico genético de pacientes com atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual.
A9	(Guo et al., 2017)	China	Investigativo	Realizar uma análise de variação do número de cópias em todo o genoma de 343 trios de TEA por meio de estudos de associação de todo o genoma (GWAS), em 203 pacientes com casos esporádicos e 988	Confirmação de maior análise de variação do número de cópias do genoma de 546 pacientes com TEA com 343 trios e 988 controles em uma população chinesa identificando vários genes implicados como novos genes de risco ao TEA como o <i>OLFM3</i> , <i>SLC9A3</i> , <i>ARID1B</i> , <i>RP1L1/XKR6</i> , <i>UBE3A</i> , <i>GABRB3</i> , <i>APBA2</i> ,

				controles em uma população chinesa usando plataformas de genotipagem Illumina para identificar CNVs e genes relacionados que podem contribuir para o risco de TEA.	<i>NLGN4X</i> , <i>CNTN4</i> , <i>CSMD3</i> , <i>GRAMD2</i> e o <i>STAM</i> , por integrarem CNVs de genoma inteiro e dados de sequenciamento de exoma completo. Além disso, identificou-se várias CNVs que incluem outros genes já conhecidos (<i>SHANK3</i> , <i>CDH10</i> , <i>CSMD1</i>) ou genes envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso (<i>NYAP2</i> , <i>ST6GAL2</i> , <i>GRM6</i>), além de implicar, também, a via Contactinas-NYAPs-WAVE1 na patogênese do TEA.
A10	(Hnoonual et al., 2017)	Tailândia	Investigativo	Identificar novas e conhecidas CNVs associadas ao TEA e avaliar o rendimento diagnóstico da ALV em pacientes tailandeses com TEA.	O estudo propõe que o gene <i>SERINC2</i> é um novo gene candidato ao TEA. No entanto, devido à limitação do número de estudos relacionados ao <i>SERINC2</i> , são necessárias mais investigações para confirmar o efeito do <i>SERINC2</i> em pacientes com TEA.
A11	(Codina-Solà et al., 2015)	Espanha	Investigativo	Analisar 36 pacientes do sexo masculino com TEA idiopático por sequenciamento integral do exoma (WES) para definir variantes causais ou de suscetibilidade para o TEA e suas consequências transcriptômicas por sequenciamento do transcriptoma (RNAseq).	Detecou-se prováveis causas monogênicas em sete casos: sendo cinco novas (<i>SCN2A</i> , <i>MED13L</i> , <i>KCNV1</i> , <i>CUL3</i> e <i>PTEN</i>) e duas variantes hereditárias ligadas ao cromossomo X (<i>MAOA</i> e <i>CDKL5</i>). A análise integrativa dos dados do WES e do RNAseq sanguíneo provou ser uma estratégia eficiente para identificar prováveis formas monogênicas de TEA (19% em nossa coorte), bem como mutações hereditárias raras adicionais que podem contribuir para o risco de TEA de maneira multifatorial. Os dados transcriptômicos sanguíneos, além de validarem 88% das variantes expressas, permitiram a identificação de mutações intrônicas perdidas e revelaram correlações funcionais de variantes genéticas, incluindo alterações no splicing, níveis de expressão e expressão alélica.
A12	(Toma et al., 2014)	EUA	Investigativo	Realizar o sequenciamento de exoma de 10 famílias multiplex de autismo com o objetivo de investigar o papel de variantes raras que são co-herdadas nos irmãos afetados.	A análise da interação proteína-proteína realizada na lista de genes mutados revelou que o <i>YWHAZ</i> pós-sináptico é o nó mais interconectado da rede. Entre os genes encontrados alterados no estudo, há evidências sugerindo que o <i>YWHAZ</i> e também o <i>DRP2</i> ligado ao X podem ser considerados como novos genes candidatos ao autismo.
A13	(Griswold et al., 2012)	EUA	Investigativo	Sequenciamento de todo o genoma para detecção de CNV por dois algoritmos distintos em um conjunto de dados de caso-controle de ancestralidade europeia.	Descobriu-se que há uma carga significativamente maior no número e no tamanho das deleções transportadas por indivíduos com TEA quando comparados com os controles. Entre as CNVs identificadas estavam várias que se sobrepunham a regiões bem estabelecidas associadas ao autismo e a genes candidatos, apoiando ainda mais o seu papel na etiologia do autismo. Além disso, isolou-se quatro grandes e novas deleções em 2q22.1, 3p26.3, 4q12 e 14q23 que incluem novos genes e regiões ligadas ao TEA como, <i>GABARAPL1</i> , proteína associada ao receptor GABA, e <i>SLC6A11</i> , um transportador pós-sináptico do GABA.
A14	(Casey et al., 2012)	EUA	Investigativo	Analisar em 1.402 trios do Projeto Genoma do Autismo genotipados para 1 milhão de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) utilizando a estratégia de mapeamento de haplótipos homozigotos (HH), a fim de detectar segmentos homozigotos de estrutura de haplótipos idênticos que são compartilhados com maior frequência entre pacientes com TEA em comparação com controles parentais.	A análise identificou 25 genes candidatos conhecidos e 1.218 novos genes candidatos ao TEA incluindo o <i>CADM2</i> , <i>ABHD14A</i> , <i>CHRFAM7A</i> , <i>GRIK2</i> , <i>GRM3</i> , <i>EPHA3</i> , <i>FGF10</i> , <i>KCND2</i> , <i>PDZK1</i> , <i>IMMP2L</i> e <i>FOXP2</i> .

Com o fim das análises identificou-se que de 100% de todas as amostras 43% foram desenvolvidas por países da América do Norte, 29% no continente asiático, 21% na Europa, e 7% no Oriente Médio conforme demonstrado no Gráfico 1. Assim, dentre o conjunto das amostras encontradas, a maior parte delas são representadas por países da América do Norte, e que a maioria de todas elas são do tipo investigativo, com exceção da amostra A5 que foi realizada por meio de um estudo transversal do tipo retrospectivo.

As amostras A1, A5, A7 e A9 apresentados no gráfico 2, destacam os genes confirmados no diagnóstico do TEA por meio de Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) como o *SHANK3*, *SCN2A* e o *PARD3*, comumente localizados em regiões cromossômicas que favorecem o desenvolvimento da síndrome e que potencializam também de outros transtornos do neurodesenvolvimento.

Gráfico 1 - Distribuição das amostras por continente.

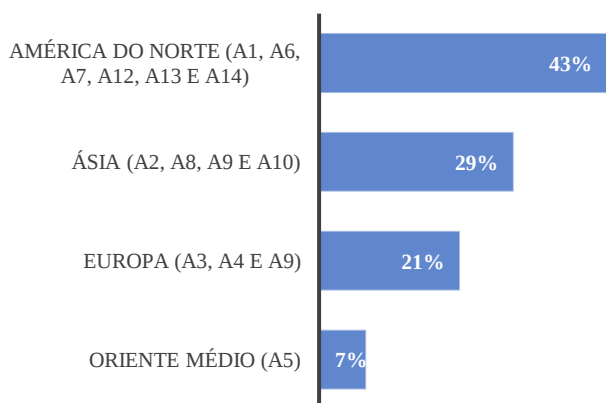
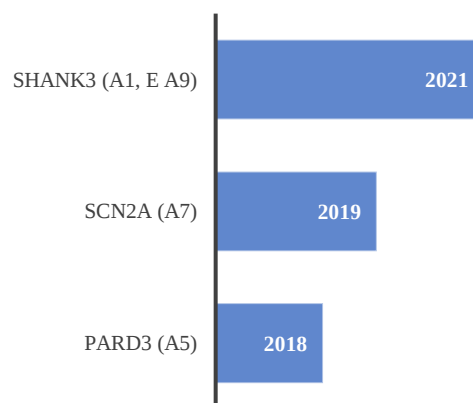


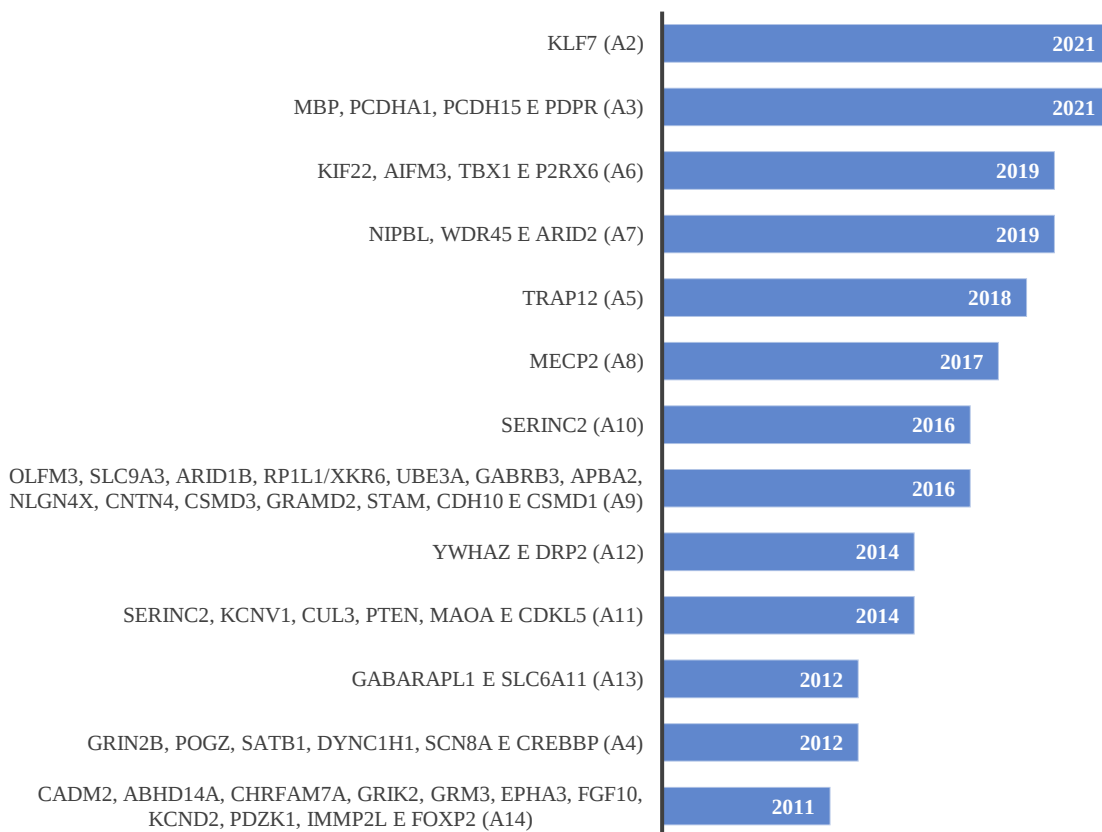
Gráfico 2 - Genes identificados por meio de GWAS, responsáveis pelo aumento da prevalência do TEA.



Fonte: Autoria própria.

As amostras representadas pelo Gráfico 3, mostra novas variantes sugestivas com o aumento na prevalência do TEA, principalmente, na última década. A A9 e a A14, foram as amostras que mais encontraram o envolvimento de novos genes candidatos que podem estar associados com o aumento do número de casos de TEA nos últimos anos.

Gráfico 3 - Genes candidatos identificados nas amostras associados no aumento da prevalência do TEA ao longo dos anos.



Fonte: Autoria própria.

Os resultados encontrados nas amostras A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13 e A14, mostram que a influência dos tipos de genes que mais se destacam com a prevalência do TEA são: *CADM2, ABHD14A, CHRFAM7A, GRIK2, GRM3, EPHA3, FGF10, KCND2, PDZK1, IMMP2L, FOXP2, GRIN2B, POGZ, SATB1, DYNC1H1, SCN8A, CREBBP, GABARAPL1, SLC6A11, SERINC2, KCNV1, CUL3, PTEN, MAOA, CDKL5, YWHAZ, DRP2, OLFM3, SLC9A3, ARID1B, RP1L1/XKR6, UBE3A, GABRB3, APBA2, NLGN4X, CNTN4, CSMD3, GRAMD2, STAM, CDH10, CSMD1, SERINC2, MECP2, TRAP12, NIPBL, WDR45, ARID2, KIF22, AIFM3, TBX1, P2RX6, MBP, PCDHA1, PCDH15, PDPR* e o *Klf7*.

Outrossim, as amostras A1, A2, A3, A4, A5, A7, A9, A11, A12 e A13 adotaram o sequenciamento do genoma como ferramenta principal na investigação de genes candidatos associados com o TEA, se comparado com outros métodos como a genotipagem encontrado na amostra A14, revelando variações detectadas no número de cópias (CNVs) que tendem a estar associado com o aumento da prevalência apontado pelo CDC.

Sobre a influência de alguns tipos de genes que mais se destacam no aumento da prevalência do TEA tem-se que, as análises das amostras A1 e A9 permitem inferir que o gene *SHANK3* é o que mais se destaca com o aumento da prevalência devido ele ser o gene mais comum dentre outros já descobertos e apontado em diagnósticos clínicos como sendo o mais frequentemente encontrado, seguido dos genes *SCN2A* e o *PARD3* apontados pelas amostras A7 e A5, que ocupam a segunda e a terceira posição respectivamente.

Nesse cenário de influência de maior prevalência do TEA, os estudos apontaram a existência desses genes: *SHANK3, SCN2A* e o *PARD3*, como os maiores precursores pelo aumento do número de casos revelados em testes de biologia molecular.

Os resultados obtidos nesse estudo revelaram, que o aumento da prevalência do TEA ocorre devido a um conjunto de genes e novas variantes que surgem como candidatos nesse processo e apresentam relação direta ou indireta com o TEA

possivelmente influenciando com o aumento da prevalência nos últimos anos que segundo Callaghan et al. (2019), existem fortes evidências de prováveis variantes, genes e fenótipos patogênicos associados com o aumento da prevalência do TEA que, conforme verificado na amostra A7, dos dois grupos selecionados de indivíduos que diferiram significativamente na contagem de fenótipos observados por sujeito no teste de soma classificada de *Wilcoxon* (teste de hipóteses para analisar a diferença entre duas amostras pareadas), os dois grupos compostos por 89 e 30 indivíduos apresentaram conforme o teste o valor $P = 0,00026$, uma média do número de fenótipos positivos de 5,9 para o grupo 1, e 8,33 para o grupo 2.

De acordo como Mahjani et al. (2021), conforme análise realizada na amostra A4, a razão de chances ou razão de possibilidades (OR) envolvendo características de nascimento de probandos com variante de nucleotídeo único (SNV) e variante de número de cópia (CNV) potencialmente associados a características semelhantes ao TEA possuem intervalos de confiança (IC) que podem chegar até 95% o que demonstra um alto poder estatístico para essas variantes (SNV e CNV) que, frequentemente, são provenientes de dados de análise observacional encontradas em crianças com TEA permitindo inferir que achados como esses reforcem a hipótese de que uma quantidade substancial dos casos de autismo podem estar cada vez mais relacionados a novos genes candidatos identificados nas amostras A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13 e A14 por meio de investigação do genoma capazes de identificar, também, os genes associados ao TEA.

O estudo das translocações cromossômicas encontrados nas amostras A8, A10 e A14 representam um conjunto de pesquisas que buscam estabelecer os tipos e função dos genes associados ao TEA. Segundo Bhandari et al. (2020), as CNVs de diversos genes que regulam a sinaptogênese e as vias de sinalização são um dos principais fatores responsáveis pela patogênese do autismo. Isso pode significar, que os genes mutados interferem na transmissão sináptica causando disfunção de plasticidade, desregulação da sinalização glutamatérgica, bem como desequilíbrio nas vias excitatórias: inibitórias, resultando na ativação das células gliais e na liberação de mediadores inflamatórios responsáveis pelo comportamento social aberrante que é observado em indivíduos autistas.

Arberas e Ruggieri (2019) afirmam que atualmente, mais de 100 genes fortemente relacionados ao TEA foram identificados através de estudos moleculares como o sequenciamento de nova geração (NGS), e que assim como nesse estudo relatam a ocorrência de variações genéticas nos genes: *NLGN*, *PTEN*, *MECP2*, *UBE3A*, *SHANK*, *ANK*, *SCN2A* e *SYNGAP1*. A maioria deles está ligada à sinaptogênese e muitos deles estão associados a deficiência intelectual (DI) e que análises estatisticamente significativas, em séries estudadas utilizando técnicas de sequenciamento exômico, mostram resultados promissores em que indivíduos que apresentam novas mutações, que não foram herdadas dos pais, apresentam maior gravidade clínica, com menor quociente de inteligência (QI). Um outro fator, é que quando se estudam mulheres com TEA, verifica-se que a carga genética patogênica é o dobro da dos homens afetados, o que pode estar relacionado com o cromossomo X já que, diferente das mulheres, o homem possui um cromossomo X e um Y e é no cromossomo X que estão os genes relacionados a inteligência e ao TEA. Assim, uma vez ocorrendo alteração no cromossomo X, o homem apresentaria alterações com mais facilidade devido a predileção ser maior entre eles, o que explicaria a menor prevalência nelas.

Observa-se, também, que essa quantidade de estudos de genes candidatos bem como as CNVs estão relacionados com os dados apresentados pelo CDC, que a vinte e cinco anos rastreia a prevalência de TEA nos EUA, confirmando a existência de 1 em cada 44 crianças (2,2% das crianças de 8 anos em 11 locais nos EUA, com base em registros de saúde e educação) realizado em 2018, ou seja, no mesmo período em que a maioria das amostras já apontavam esses genes como precursores do aumento da prevalência do TEA.

Os demais resultados apresentados nas amostras A1, A5, A7 e A9 descrevem os genes já confirmados que mais se destacam no diagnóstico do TEA, e que de acordo com Guo et al. (2017) assim como o *SHANK3*, *SCN2A* e o *PARD3*, encontrados nas amostras, os genes *PRKG2*, *HNRNPD* e *HNRDPL* são três dos cinco genes localizados na região crítica para a síndrome de microdeleção 4q21, que está associada à restrição de crescimento, deficiência intelectual e fala ausente ou atrasada. Do mesmo

modo, O'donnell et al. (2010) descrevem outros genes que sofreram CNVs associadas ao TEA em suas regiões como o *CASZ1* (1p36), *TBCEL* (11q23.3), *PSMD11* (17q11.2), *RUNX1T1* (8q21.3), *ABCE1* (4q31.21-q31.22) e *PAPOLG* (2p16.1-p15) identificando, nestes genes, informações sobre quais tipos de genes dentro destas regiões CNVs contribuem para os seus fenótipos de neurodesenvolvimento associados ao TEA.

Segundo Hausman-Cohen et al. (2022), o gene *SHANK3* é a variante mais associada com o aumento de quase seis vezes o risco de se desenvolver o autismo, e que apesar de haver 2.500 mutações de outras variantes genéticas, também, associadas ao autismo em algum nível, o gene *SHANK3* contribui de forma mais significativa, aumentando a razão de chances em pelo menos 20% sendo descrito na literatura por contribuir profundamente para o aumento do risco de TEA.

Duffney et al. (2015), relatam que o gene *SHANK3* também atua como um organizador mestre da densidade pós-sináptica (PSD) devido à sua capacidade de interagir com vários componentes sinápticos principais, incluindo complexos receptores de glutamato, proteínas de ancoragem e o citoesqueleto de actina. Agindo como um orquestrador crítico da função frontocortical.

No que envolve as proteínas *SCN2A* e *PARD3* Callaghan et al. (2019), afirmam que o gene *SCN2A* é um gene de canal de sódio situado no cromossomo 2 e de alto risco para o TEA pois codifica a subunidade alfa dos canais de sódio dependentes de voltagem Nav1.2, sendo capaz de causar múltiplos danos genéticos e eventos associados a CNVs que são prejudiciais ao gene, podendo alterar o sítio aceitador de Splice entre os exons 6 e 7 provocando uma modificação no gene alterando a função do canal que irá atingir a forma como os impulsos neuronais são conduzidos no cérebro.

Özaslan et al. (2021) afirmam que existem fortes evidências de que o gene *PARD3* está relacionado com a deficiência intelectual e observaram a ocorrência de deleções envolvendo esse tipo de gene. Do mesmo modo Chen et al. (2017) relatam o envolvimento do gene *PARD3* em defeitos do tubo neural humano (DTNs) com variantes deletérias que confirmam que esse gene possui polaridade celular anormal que compromete o processo de polarização do tecido neuroepitelial assim como o envolvimento dele em outros TGDs descritos pelo DSM-5.

4. Considerações Finais

Os resultados obtidos nesse estudo confirmam, que o aumento da prevalência nos últimos anos ocorre quando se compara a quantidade desses genes descobertos com o aumento do número de casos apontados nos últimos estudos realizados pelo CDC, onde em 2014 o TEA apresentava uma prevalência de 1 para 68 crianças com até 8 anos de idade, em 2018 quando esse número aumentou de 1 em cada 44 crianças, e em 2023 confirmando a existência de cerca de 1 para cada 36 habitantes só nos EUA.

Constatou-se um total de 56 genes candidatos possíveis de estarem associados com o aumento da prevalência do TEA, além da grande quantidade de CNVs identificadas em diversos testes moleculares relatados nas amostras confirmando que o perfil desses genes se relaciona quando às amostras apontam similaridade envolvendo atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, menor quociente de inteligência, fala ausente ou atrasada que já são confirmados por outros genes já identificados e precursores do TEA.

No tocante a influência de alguns tipos de genes que mais se destacam com a prevalência do TEA, confirma-se a existência de três tipos em que o gene *SHANK3* é confirmado como o maior responsável pelo aumento do número de casos encontrados em testes envolvendo biologia molecular, seguido dos genes *SCN2A* e o *PARD3*, que assim como o *SHANK3*, também, aparecem impulsionando o aumento da prevalência, principalmente, na última década.

A partir dessa descrição é possível inferir que a associação de vários fatores, envolvendo genes candidatos e outros já confirmados responsáveis pelo TEA, representam um *continuum* único de ações que tendem a se agravar com o passar dos anos devido a grande quantidade de CNVs identificadas que ainda estão em discussão.

Por outro lado, a ausência de mais estudos envolvendo análises genômicas em outras partes do mundo relacionadas com o aumento da prevalência do TEA limitam os resultados da pesquisa pois, sabemos que quando se estuda a prevalência de determinada doença é importante que ela seja investigada de maneira global incluindo, principalmente, países mais populosos uma vez que a expansão de estudos de prevalência em outros continentes permite quantificar ainda mais análises como essas a fim de poder oferecer maior exatidão dos resultados encontrados.

Assim, é imprescindível que mais pesquisas por meio de análises genômicas e de forma multicêntrica sejam realizadas sobre esse tema e que instituições como CDC contribuam ainda mais com o aperfeiçoamento dos dados de prevalência para que seja possível encontrar diversos fatores que possam, também, está relacionado com o tema do estudo no qual pode se agravar com o passar dos anos.

Referências

- Arberas, C., & Ruggieri, V. (2019). Autism. Genetic and biological aspects. *Medicina* (B Aires), 79, 16–21.
- Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Robinson Rosenberg, C., White, T., Durkin, M. S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp, M., Lee, L.-C., Harrington, R., Lopez, M., Fitzgerald, R. T., Hewitt, A., Pettygrove, S., Constantino, J. N., Vehorn, A., Shenouda, J., Hall-Lande, J., Van Naarden Braun, K., & Dowling, N. F. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, 67(6), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>
- Bhandari, R., Paliwal, J. K., & Kuhad, A. (2020). Neuropsychopathology of autism spectrum disorder: Complex interplay of genetic, epigenetic, and environmental factors. In *Advances in Neurobiology* (Vol. 24, pp. 97–141). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_4
- Bruno, L. P., Doddato, G., Valentino, F., Baldassarri, M., & Novelli, G. (2021). Novos candidatos para autismo/desvio intelectual identificados por sequenciamento de exoma completo. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13439. <https://doi.org/10.3390/ijms222413439>
- Callaghan, D. B., Rogic, S., Tan, P. P. C., Calli, K., Qiao, Y., Baldwin, R., Jacobson, M., Belmadani, M., Holmes, N., Yu, C., Li, Y., Li, Y., Kurtzke, F.-E., Kuzeljevic, B., Yu, A. Y., Hudson, M., Mcaughton, A. J. M., Xu, Y., Dionne-Laporte, A., Girard, S., Liang, P., Rajcan Separovic, E., Liu, X., Rouleau, G., Pavlidis, P., & Lewis, M. E. S. (2019). Whole genome sequencing and variant discovery in the ASPIRE autism spectrum disorder cohort. *Clinical Genetics*, 96(3), 199–206. <https://doi.org/10.1111/cge.13556>
- Casey, J. P., Magalhães, T., Conroy, J. M., Regan, R., Shah, N., Anney, R., Shields, D. C., Abrahams, B. S., Almeida, J., Bacchelli, E., Bailey, A., Baird, G., Battaglia, A., Berney, T., Bolshakova, N., Bolton, P., Bourgeron, T., Brennan, S., Cali, P., Correia, C., Corsello, C., Coutanche, M., Dawson, G., de Jonge, M., Delorme, R., Duketis, E., Duque, F., Estes, A., Farrar, P., Fernandez, B. A., Folstein, S. E., Foley, S., Fombonne, E., Freitag, C. M., Gilbert, J., Gillberg, C., Glessner, J. T., Green, J., Guter, S. J., Hakonarson, H., Holt, R., Hughes, G., Hus, V., Iglizoi, R., Kim, C., Klauck, S. M., Klevzon, A., Lamb, J. A., Leboyer, M., Le Couteur, A., Leventhal, B. L., Lord, C., Lund, S. C., Maestrini, E., Mantoulan, C., Marshall, C. R., McConachie, H., McDougle, C. J., McGrath, J., McMahon, W. M., Merikangas, A., Miller, J., Minopoli, F., Mirza, G. K., Munson, J., Nelson, S. F., Nygren, G., Oliveira, G., Pagnamenta, A. T., Papanikolaou, K., Parr, J. R., Parrini, B., Pickles, A., Pinto, D., Piven, J., Posey, D. J., Poustka, A., Poustka, F., Ragoussis, J., Rogé, B., Rutter, M. L., Sequeira, A. F., Soorya, L., Sousa, I., Sykes, N., Stoppioni, V., Tancredi, R., Tauber, M., Thompson, A. P., Thomson, S., Tsiantis, J., Van Engeland, H., Vincent, J. B., Volkmar, F., Vorstman, J. A. S., Wallace, S., Wang, K., Wassink, T. H., White, K., Wing, K., Wittemeyer, K., Yaspan, B. L., Zwaigenbaum, L., Betancur, C., Buxbaum, J. D., Cantor, R. M., Cook, E. H., Coon, H., Cuccaro, M. L., Geschwind, D. H., Haines, J. L., Hallmayer, J., Monaco, A. P., Numberger, J. I., Pericak-Vance, M. A., Schellenberg, G. D., Scherer, S. W., Sutcliffe, J. S., Szatmari, P., Vieland, V. J., Wijsman, E. M., Green, A., Gill, M., Gallagher, L., & Ennis, S. (2012). A novel approach of homozygous haplotype sharing identifies candidate genes in autism spectrum disorder. *Human Genetics*, 131(4), 565–579. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1094-6>
- Chen, X., An, Y., Gao, Y., Guo, L., Rui, L., Xie, H., Sun, M., Hung, S. L., Sheng, X., Zou, J., Bao, Y., Guan, H., Niu, B., Li, Z., Finnell, R. H., Gusella, J. F., Wu, B.-L., & Zhang, T. (2017). Rare deleterious PARD3 variants in the aPKC-binding region are implicated in the pathogenesis of human cranial neural tube defects via disrupting apical tight junction formation. *Human Mutation*, 38(4), 378–389. <https://doi.org/10.1002/humu.23153>
- Codina-Solà, M., Cuscó, I., Estivill, X., & Pérez-Jurado, L. A. (2015). Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 6(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0017-0>
- Duffney, L. J., Zhong, P., Wei, J., Matas, E., Cheng, J., Qin, L., Ma, K., Dietz, D. M., Kajiwar, Y., Buxbaum, J. D., & Yan, Z. (2015). Autism-like deficits in Shank3-deficient mice are rescued by targeting actin regulators. *Cell Reports*, 11(9), 1400–1413. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.064>
- Fernandes, C. S., Tomazelli, J., & Girianelli, V. R. (2020). Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 31, Article number: 27. <https://doi.org/10.1590/0103-6564e200027>
- Griswold, A. J., Ma, D., Cukier, H., Nations, L., Schmidt, M., Chung, R., Jaworski, J., Salyakina, D., Konidari, I., Whitehead, P., Wright, H., Abramson, R., Williams, S., Menon, R., Martin, E., Haines, J., Gilbert, J., Cuccaro, M., & Pericak-Vance, M. (2012). Evaluation of copy number variations reveals novel candidate genes in autism spectrum disorder-associated pathways. *Human Molecular Genetics*, 21(15), 3513–3523. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds164>
- Guo, H., Peng, Y., Hu, Z., Li, Y., Xun, G., Ou, J., Sun, L., Xiong, Z., Liu, Y., Wang, T., Chen, J., Xia, L., Bai, T., Shen, Y., Tian, Q., Hu, Y., Shen, L., Zhao, R., Zhang, X., Zhang, F., Zhao, J., Zou, X., & Xia, K. (2017). Genome-wide copy number variation analysis in a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Scientific Reports*, 7, Article number: 44155. <https://doi.org/10.1038/srep44155>

- Hausman-Cohen, S., LaValley, W., Way, H., Gutierrez, E., & Reeder, J. (2022). Utilizing genomically targeted molecular data to improve patient-specific outcomes in autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2167. <https://doi.org/10.3390/ijms23042167>
- Hnoounal, A., Thammachote, W., Tim-Aroon, T., Rojnueangnit, K., Hansakunachai, T., Sombuntham, T., Roongpraiwan, R., Worachotekamjorn, J., Chuthapisith, J., Fucharoen, S., Wattanasirichaigoon, D., Ruangdaraganon, N., Limprasert, P., & Jinawath, N. (2017). Chromosomal microarray analysis in a cohort of underrepresented population identifies SERINC2 as a novel candidate gene for autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 12096. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12317-3>
- Kolkman, R. W., Michel-Souzy, S., Wasserberg, D., Segerink, L. I., & Huskens, J. (2022). Density control over MBD2 receptor-coated surfaces provides superselective binding of hypermethylated DNA. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 14(36), 40579–40589. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c09641>
- Lee, J. S., Kim, H. J., Ko, J. M., Yun, J. N., Park, S. J., Yim, S. Y., & Kim, D. K. (2018). Chromosomal microarray with clinical diagnostic utility in children with developmental delay or intellectual disability. *Annals of Laboratory Medicine*, 38(5), 473–480. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.5.473>
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L. C., Harrington, R. A., Huston, M., Hewitt, A., Esler, A., Hall-Lande, J., Poynter, J. N., Hallas-Muchow, L., Constantino, J. N., Fitzgerald, R. T., Zahorodny, W., Shenouda, J., Daniels, J. L., Warren, Z., Vehorn, A., Salinas, A., Durkin, M. S., & Dietz, P. M. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- Mahjani, B., De Rubeis, S., Gustavsson Mahjani, C., Mulhern, M., Xu, X., Klei, L., Satterstrom, F. K., Fu, J., Talkowski, M. E., Reichenberg, A., Sandin, S., Hultman, C. M., Grice, D. E., Roeder, K., Devlin, B., & Buxbaum, J. D. (2021). Prevalence and phenotypic impact of rare potentially damaging variants in autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 12(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00465-3>
- Manual diagnóstico e estatístico e transtornos mentais: DSM-5. (2013). Artmed.
- Moreau, C. A., Urchs, S. G. W., Kumar, K., Orban, P., Schramm, C., Dumas, G., Labbe, A., Huguet, G., Douard, E., Quirion, P.-O., Lin, A., Kushan, L., Grot, S., Luck, D., Mendrek, A., Potvin, S., Stip, E., Bourgeron, T., Evans, A. C., Bearden, C. E., Bellec, P., & Jacquemont, S. (2020). Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia. *Nature Communications*, 11(1), 5272. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18997-2>
- O'Donnell, L., Soileau, B., Heard, P., Carter, E., Sebold, C., Gelfond, J., Hale, D. E., Cody, J. D., Perry, B., Stratton, R., & Kimonis, V. (2010). Genetic determinants of autism in individuals with deletions of 18q. *Human Genetics*, 128(2), 155–164. <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0839-y>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Özaslan, A., Kayhan, G., İşeri, E., Ergün, M. A., Güney, E., & Perçin, F. E. (2021). Identification of copy number variants in children and adolescents with autism spectrum disorder: a study from Turkey. *Molecular Biology Reports*, 48(5), 7371–7378. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06745-8>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Ribeiro, C. M. (2013). Estudo de genes candidatos aos Transtornos do Espectro Autista. São Paulo. Soares, W. (2022). Um retrato do autismo no Brasil. *Biton*.
- Tian, H., Qiao, S., Zhao, Y., Jin, X., Wang, C., Wang, R., Wang, Y., Jiao, Y., Liu, Y., Zhang, B., Jin, J., Chen, Y., Jiang, Q., & Tian, W. (2022). Krüppel-like Transcription Factor 7 Is a Causal Gene in Autism Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3376. <https://doi.org/10.3390/ijms23063376>
- Toma, C., Torrico, B., Hervás, A., Valdés-Mas, R., Tristán-Noguero, A., Padillo, V., Maristany, M., Salgado, M., Arenas, C., Puente, X. S., Bayés, M., & Cormand, B. (2014). Exome sequencing in multiplex autism families suggests a major role for heterozygous truncating mutations. *Molecular Psychiatry*, 19(7), 784–790. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.106>
- Wang, F., Lu, L., Wang, S.-B., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Cao, X.-L., Lu, J.-P., Hou, C.-L., Jia, F.-J., & Xiang, Y.-T. (2018). The prevalence of autism spectrum disorders in China: A comprehensive meta-analysis. *International Journal of Biological Sciences*, 14(7), 717–725. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24063>