

A RELAÇÃO DO TRANSTORNO ESPECTRO AUTISMO COM A GENÉTICA

Raysa Damasceno Cortes dos Reis¹
Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG
Isabella Silvestre Barreto Pinto²
Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG

Linha de Pesquisa: Saúde

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autismo é um transtorno inato caracterizado por desordens do desenvolvimento neurológico e tem como principal característica o isolamento social. O presente trabalho tem como objetivo analisar a relação da genética com o transtorno e os genes envolvidos no espectro. Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com base em análise de banco de dados eletrônicos. Entre esses receberam destaque a Síndrome do X-frágil, proteínas SHANK e o gene *GABRB3*. A SFX é uma das principais síndromes relacionadas ao TEA e está relacionada ao cromossomo X dominante, com predominância em homens e possui características neurológicas. As proteínas SHANK codificam proteínas de suporte e possuem extrema importância para o funcionamento normal do cérebro. O gene *GABRB3* é responsável por codificar a proteína GABA que serve como receptor do ácido-aminobutírico e é o principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central, sendo o sistema GABA o principal responsável pelo desenvolvimento neural inicial. Assim esse trabalho analisou a relação genética do Transtorno Espectro Autismo com 3 potenciais causas, porém ainda não se é possível definir uma causa exata.

Palavras-chave: *GABRB3*. SHANK. Síndrome do x-frágil. TEA.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autismo (TEA) (figura 1) foi descrito pela primeira vez em 1943, pelo médico Leo Kanner que o denominou como “um distúrbio inato do contato afetivo”, pois se considerava que essas crianças eram avessas ao

¹ Discente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia. Endereço: rua costa carvalho, 57. Bairro costa carvalho. Celular: (32) 991621962. E-mail: raysa.reis@hotmail.com

² Docente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia. Orientador(a).

contato social (KANNER, 1943). O TEA é inato (presente desde o nascimento) ou aparece no começo da infância e reúne desordens do desenvolvimento neurológico e esta dividido em classes: Autismo Infantil Precoce, Autismo Infantil, Autismo de Kanner, Autismo de Alto Funcionamento, Autismo Atípico, Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação, Transtorno desintegrativo da Infância e a Síndrome de Asperger.

Figura 1: Criança representando um portador de TEA.



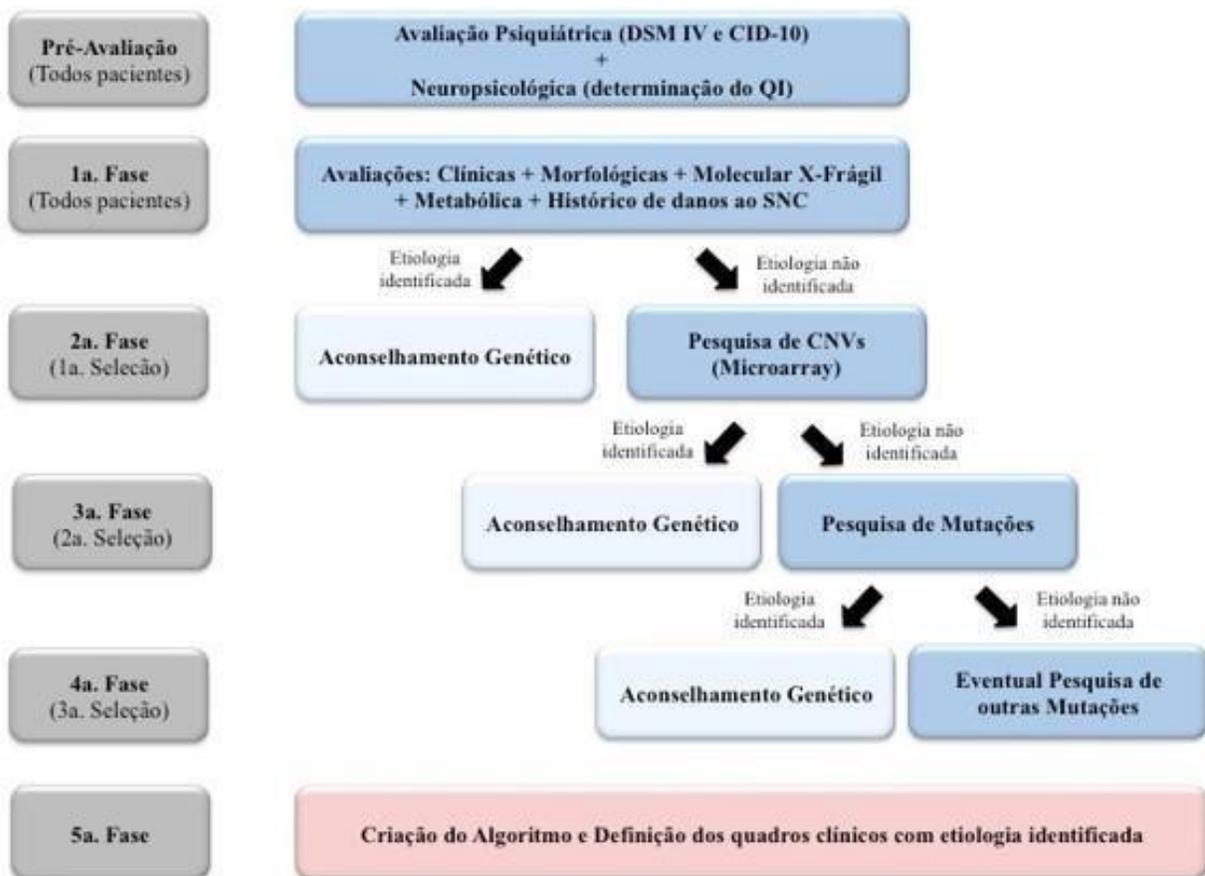
Fonte: Disponível em: < <https://www.psicologoeterapia.com.br/psicologia-infantil/terapia-paraautistas-aba/>>. Acesso em: 14 de junho, 2021.

Caracterizado como um déficit no desenvolvimento social, na linguagem e na comunicação notou-se que as crianças portadoras de tal síndrome apresentavam principalmente isolamento social, grande resistência a mudança, insistência nas “mesmas coisas”, perturbação com mudanças de rotina e rigidez em alguns aspectos, como tipos de roupas e alimentos. Um comportamento típico nos TEA são as estereotípias, como o balançar do corpo, andar na ponta do pé e sacudir das mãos, que auxiliam o autista a manter sempre a mesma rotina (KANNER, 1943). Outro grande ponto é a fala, nos autistas ela não se desenvolve por

completo, eles possuem dificuldade de dar entonação, voz robotizada, ecolalia (eco na linguagem) e confusão com pronomes pessoais (WIESNER *et al.*, 2017).

Para o diagnóstico do portador de TEA (figura 2) existem três pontos essenciais: isolamento social, comportamentos anormais e a insistência nas mesmas coisas. (KANNER, 1943). Contudo já se sabe que o TEA possui causas genéticas, porém, seu diagnóstico ainda é clínico, pois não há um exame capaz de diagnosticar (BRUNOMI, 2014).

Figura 2: Roteiro para diagnóstico em portadores de TEA para possíveis causas genéticas e ambientais.



Fonte: Brunomi, 2014.

Uma das principais causas está relacionada a fatores ambientais, eventos pré e peri-natais, como quadros de asfixia, infecções, agentes teratogênicos como o uso de bebidas alcólicas ou técnicas abortivas, mas principalmente a

prematuridade e o baixo peso ao nascer (TORDJMAN *et al.*, 2014).

Para todo diagnóstico de TEA que apresente alteração do fenótipo morfológico, com ou sem deficiência intelectual é regra que haja uma investigação maior e nesses pacientes 20% tem causas genéticas, entre elas estão síndromes bem conhecidas, como a Síndrome do X-frágil (SFX) e mutação de genes raros (BRUNOMI, 2014).

O TEA foi incluído no DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) o que permite que a criança receba um tratamento especializado e personalizado de acordo com as particularidades do seu quadro, amenizando assim os sintomas ao longo do tratamento e melhorando a qualidade de vida do indivíduo e da família. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar a relação da genética com fatores associados ao TEA, dando ênfase na síndrome do x-fragil e nos principais genes envolvidos no Transtorno do Espectro Autismo.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com base em análise de trabalhos pesquisados eletronicamente nos bancos de dados como Scielo, Pubmed, Google Acadêmico, Monografias, Revistas e teses. Para a busca foram selecionados trabalhos da literatura na língua portuguesa com data de publicação entre os anos de 1998 à 2020.

Para realizar a busca foram usadas palavras-chaves: TEA, autismo, transtorno do espectro do autismo, genes do autismo, genética do autismo, síndrome do x-frágil, GABRB3.

3 DESENVOLVIMENTO

O autismo é um transtorno genético, com cerca de 90% de herdabilidade, sendo uma provável combinação de heterogeneidade fenotípica e o envolvimento de múltiplos *loci* que interagem entre si. É importante frisar que a manifestação genética não segue

os padrões de herança mendeliana (STATE, 2006).

O fenótipo autista é amplo, com características desde ausência de comunicação verbal e deficiência mental grave até sociabilidade comprometida com habilidades verbais e inteligência normal. As anormalidades geralmente são detectadas na infância, na faixa dos três anos de idade e persistem até a fase adulta. Cerca de 75% dos casos diagnosticados apresentam deficiência mental e 15 a 30% apresentam quadros convulsivos. As causas neurobiológicas associadas ao autismo como: convulsões, deficiência mental, diminuição de neurônios, sinapses na amígdala, hipocampo e cerebelo, tamanho aumentado do encéfalo e concentração aumentada de serotonina sugerem forte componente genético (BRUNOMI, 2004).

Estudos com gêmeos demonstram que em monozigóticos a ocorrência possui taxa entre 36 e 92%, contrastando com gêmeos dizigóticos, onde a taxa é nula ou baixa. Mas quando considerada as anormalidades cognitivas e sociais a taxa de recorrência sobe para 92% entre os MZ e 10% entre os DZ. Na população, embora o risco de recorrência seja baixo, 2 a 8%, o risco relativo é de 50 – 200 vezes maior que a prevalência da doença na população geral (BRUNOMI, 2004).

Supõe-se que esteja relacionado ao autismo entre 3 ou mais de 10 genes e aproximadamente 30% dos indivíduos possuem relação com a síndrome do X-frágil, proteínas shank 2, shank 3 e o gene *GABRB3* (BRUNOMI *et al.*, 2004).

3.1 SÍNDROME DO X-FRÁGIL

A síndrome do X-frágil (figura 3) é uma das principais doenças genéticas associadas ao comportamento autista, porém ainda não se sabe se o comportamento autista é parte do espectro da síndrome, se o X-frágil é parte do espectro autista, ou se ambas são distúrbios distintos com aumento da comorbidade (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

A SXF é um distúrbio genético considerado como a principal causa hereditária e a segunda na etiologia do retardo mental. Por ser uma síndrome relacionada ao cromossomo X dominante, sabe-se que a recorrência é maior em homens, com uma taxa de 80% contra 20% nas mulheres (ACOSTA *et al.*, 2007). Tal taxa se deve ao fato

dos homens serem homozigóticos para o cromossomo X, sendo este defeituoso e sem a presença de um segundo sádio para compensar, como ocorre nas mulheres (FRANÇA, 2011).

Figura 3: Criança com características físicas portadora da Síndrome do X-frágil.



Fonte: Disponível em: < <https://espacoreligare.com.br/sindrome-do-x-fragil/>> . Acesso em: 13 de Junho, 2021.

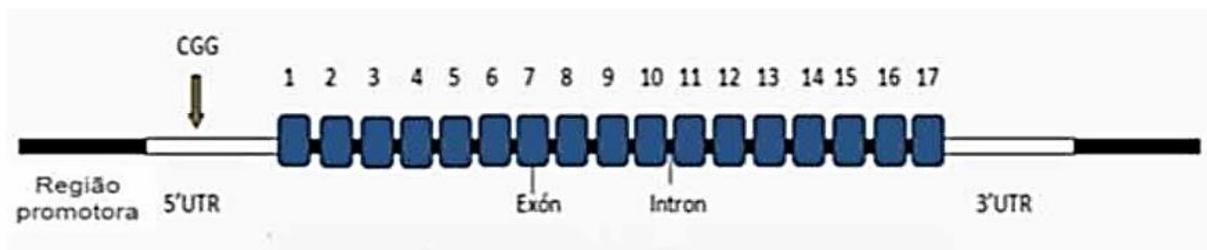
Na fase completa da síndrome as principais características físicas são macroorquidismo, orelhas grandes em abano, mandíbulas proeminentes, face alongada, palato alto, hiperextensibilidade das articulações, prolapso da válvula mitral, pés planos, hipotonia muscular, estrabismo e macrocefalia (HAGERMAN, 2002). Além dessas, a síndrome apresenta características cognitivas como o retardo mental moderado a severo, hipercineses, ausência de contato visual, ausência de linguagem e características autísticas (BOSSO, 2015).

A síndrome é resultante de mutações do gene *Fragile Mental Retardation 1* (FMR-

1) (Figura 4), que é responsável por expressar uma proteína essencial para as funções normais do cérebro. Sendo assim, a forma mais comum de atraso mental hereditário, com uma taxa de recorrência de cerca de 1 em cada 1000 indivíduos na população com diagnóstico positivo e nos casos dos indivíduos com autismo essa taxa varia de 0 a 20% (OLIVEIRA *et al.*, 2004). A patogenia molecular envolve uma expansão repetida de trinucleotídeos (CGG)_n que está localizada na porção 5' não traduzida do primeiro éxon do gene FMR-1, levando a uma hipermetilação do promotor e reprimindo a expressão desse gene. Assim a proteína FMRP tem a sua produção impedida ou reduzida, sendo essa essencial para o funcionamento normal do cérebro. Após esse evento a enzima necessária para que a transcrição ocorra não consegue se ligar a região promotora e iniciar o processo, assim o RNA mensageiro não é produzido, levando ao silenciamento transcricional do gene (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Em uma população normal para ser considerado como polimorfismo o número de repetições CGG no gene FMR-1 deve variar entre 6 e 50. Nos não afetados o CGG é repetido entre 60 e 200 vezes, sendo assim considerado uma pré-mutação. Para a mutação ser considerada completa essa repetição tem que ser maior que 200 vezes (OLIVEIRA *et al.*, 2004)

FIGURA 4: Representação esquemática do gene FMR-1



Fonte: GOMEZ, 2011.

Antigamente o diagnóstico era realizado por meio de técnicas citogenéticas, método ainda utilizado, porém por não identificar os indivíduos com mutações completas e pré-mutados, pois esse último possui um cariótipo normal, o que pode levar a um resultado de falso-negativo, essa técnica é pouco utilizada nos dias de hoje. Nos afetados a técnica também é bem limitada. Após a identificação do gene

responsável pela SFX essa técnica passou a não ser muito utilizada (PIMENTEL, 1999). Já o diagnóstico clínico reúne um conjunto de sinais e sintomas, como a tríade da face alongada, orelhas grandes e macroorquidia e estão presentes em 90% dos casos, porém essas características não são bases para um diagnóstico definitivo, apenas sugerem a suspeita e pedem um estudo mais aprofundado (HAGERMAN *et al.*, 2002).

O diagnóstico definitivo se dá por exame molecular, utilizando a técnica *Southern blotting*, que apresenta uma melhor sensibilidade e especificidade para analisar o SFX, já que analisa a mutação completa e a pré-mutação, revelando o estado de metilação do gene. A técnica da PCR também é considerada um teste confiável, pois detecta o número de repetições de CGG em indivíduos normais e/ou pré-mutados (MCCONKIEROSELL *et al.*, 2005).

Em um estudo realizado com o objetivo de investigar a presença da mutação completa do gene FMR-1, utilizando a técnica da PCR com 25 pacientes do sexo masculino e portadores de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID), que se caracteriza por prejuízo severo do desenvolvimento, comportamento estereotipado, interesses e atividades restritas e incluem cinco diagnósticos diferentes: Transtorno Desintegrativo da Infância, Transtornos Invasivos do Desenvolvimento Sem Outra Especificação, Síndrome de Rett e de Asperger e o Autismo, apresentou a mutação completa, indicando uma frequência de 4%. Esta frequência representa um fator etiológico importante e deve ser investigado em todo indivíduo que apresente distúrbios comportamentais como o autismo (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Para pacientes com diagnóstico positivo de TEA, do ponto de vista clínico, a análise cromossômica e outros testes genéticos positivos para a SFX e a alta incidência de mutações do cromossomo X-frágil demonstram que tais testes devem fazer parte da rotina de exames de investigação do diagnóstico de TEA (STATE *et al.*, 2006).

3.2 PROTEINAS SHANK

Divididas em shank 1, shank 2 e shank 3 elas possuem a função de codificar as proteínas de suporte que ficam localizadas na densidade pós-sináptica de sinapses

glutamatérgicas (ROSAN, 2015). Shank 2 e shank 3 são proteínas que exercem efeitos de indução e maturação sobre as espinhas dendríticas. Já a shank 1 é responsável por induzir o alargamento dendrítico. São proteínas de extrema importância para o perfeito funcionamento das atividades cerebrais, então, devido a etiologia dos TEA, considera-se que mutações nesses genes estão associados ao autismo (LEBLOND *et al.*, 2014).

Da família Shank, os genes SHANK 2 e SHANK 3 são os mais associados ao autismo, devido as mutações do fenótipo comportamental, déficits intelectuais e características autísticas (SATO *et al.*, 2012).

O gene SHANK 2 encontra-se localizado no cromossomo 11q13.2, composto por 25 éxons, codifica uma proteína de suporte atuante nas sinapses excitatórias e esta localizado na região pós-sináptica, garantindo a formação e estabilidade. As mutações relacionados ao autismo foram localizadas nos éxons 11, 13 e 22. Mutações no gene SHANK 2 são raras e a prevalência em pacientes com TEA é de cerca de 0,17% (LEBLOND *et al.*, 2012).

O gene SHANK 3 encontra-se localizado no cromossomo 22q13.3 e é composto por 22 éxons (SARASUA *et al.*, 2011; UCHINO, WAGA, 2012), atua predominantemente no córtex cerebral e cerebelo, codificando uma proteína que atua na região pós-sináptica (HAMDAN *et al.*, 2011; GONG *et al.*, 2012). A proteína shank 3 atua conectando os receptores de glutamato à via de actina do citoesqueleto com uma cadeia de elementos intermediários (DURAND *et al.*, 2012; JONSSON *et al.*, 2015).

Estudos demonstram vários tipos de mutações identificados em SHANK 3 e dentre elas está a deleção da região 22q13.3 que é bem conhecida em pacientes diagnosticados com TEA. Essa deleção é conhecida como síndrome de Phelan-MC Dermid e possui características comportamentais como problemas de comunicação, déficit intelectual grave ou moderado, atraso de fala, do desenvolvimento global e autísticas (PHELAN; MCDERMID, 2012; DENAYER *et al.*, 2012). Shank 3 possui uma haploinsuficiência que também pode causar uma forma monogênica do autismo em uma frequência considerável para testes diagnósticos (DURAND *et al.*, 2007; MOESSNER *et al.*, 2007). Há indícios que o consideram o responsável pelas características neurológicas da síndrome (BONAGLIA *et al.*, 2011; SARASUA *et al.*,

2011; WAGA *et al.*, 2011). Sabe-se que a perda de uma cópia desse gene deixa o sistema nervoso vulnerável às degenerações a longo prazo e com pouca capacidade de se recuperar após eventos psiquiátricos e somáticos (DENAYER *et al.*, 2012).

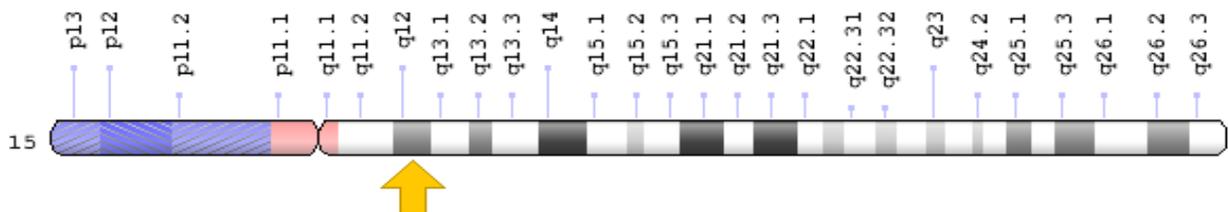
No autismo as mutações desse gene parecem afetar diretamente o desenvolvimento e a morfologia das espinhas dendríticas, reduzindo a transmissão sináptica em neurônios maduros (FRECHE *et al.*, 2012; GONG *et al.*, 2012). No éxon 2, uma mutação *missense* só foi observada em afetados, se comparados com pacientes sem alterações comportamentais (DURAND *et al.*, 2007; GAUTHIER *et al.*, 2009).

3.3 GENE *GABRB3* (GAMMA-AMINO BUTYRIC ACID RECEPTOR SUBUNIT BETA-3)

Gene pertencente a família dos canais iônicos e que codificam uma proteína chamada GABA. Essa proteína pertence a subunidades de canal de cloreto e serve como receptora para o ácido gama-aminobutirico, principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central.

Localizado no braço longo do cromossomo 15, o gene *GABRB3* (Figura 5) em humanos possui 10 éxons e duas regiões promotoras, o éxon 1a e o éxon 1, ambos com o propósito de codificar um peptídeo sinal (URAK *et al.*, 2006).

Figura 5: Localização do gene *GABRB3* no cromossomo 15.



Fonte: GHR (2017e)

O ácido gama-aminobutirico (GABA) é reconhecido como o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, mas também possui a função de receptor de histaminas, além de ser uma proteína ligante do canal cloreto (GHR, 2017).

O receptor GABA_a é responsável pelo desenvolvimento neurológico e a

sinaptognêse no desenvolvimento do cérebro, na fase fetal para pós-natal esses receptores deixam de ser excitatórios e passam a ser inibitórios, isso porque nos cérebros embrionários e neonatais esse receptor atua no desenvolvimento do sistema nervoso, desempenhando um papel importante na proliferação, migração, diferenciação, maturação das sinapses e morte celular no desenvolvimento do cérebro embrionário (DELAHANTY *et al.*, 2011).

Nos portadores de TEA as principais regiões como possíveis potenciais para o diagnóstico positivo foram as localizadas no *locus* do cromossomo 15q11-q13, região essa com uma ampla ocorrência de deleções do DNA genômico e duplicações com grande associação a diversos distúrbios de desenvolvimento. Outra duplicação potencial para TEA é a duplicação materna de 15q11-q13 que foi encontrada em aproximadamente 1 a 3% dos diagnósticos positivos (CHEN *et al.*, 2014).

Nos autistas o GABA possui grande associação genética e expressiva, pois está amplamente ligado nas diferenças individuais e na empatia, forte característica autística. O sistema GABA desempenha função crucial no desenvolvimento neural inicial. Uma variação do gene *GABRB3* foi associada a empatia e a sensibilidade tátil, sendo essa última um pouco atípica nas características autísticas (WARRIER; BARON-COHEN; CHAKRABARTI, 2013).

Um estudo que correlaciona o autismo e a ausência de epilepsia com a comorbidade para a epilepsia no autismo, mostrou que um *locus* 15q11-q13 que codifica o gene da subunidade $\beta 3$ do receptor GABA estão relacionados. Devido a um mal processamento na subunidade $\beta 3$ intracelular à uma redução do número de células circulantes e uma diminuição de proteínas da subunidade $\beta 3$ em sua superfície. Sendo assim, temos o primeiro indício de um defeito específico do receptor GABA_A e o autismo, demonstrando uma evidência direta que causa disfunção sináptica e um risco materno de afetar na região de duplicação 15q11-q13 ligada a uma variante de codificação. Um outro estudo relatou uma redução da ligação do receptor GABA_A no córtex frontal superior e medial em pacientes com TEA.

A linha de sinalização GABAérgica é associada a patogênese do autismo pois as subunidades dos receptores GABA_A, as enzimas sintetizadoras, o ácido glutâmico

descarboxilase (GAD) 65 e 67 foram encontrados em regiões cerebrais de pacientes diagnosticados com autismo (CHEN *et al.*, 2014).

As anormalidades mais comuns nos autistas são as duplicações 15q11-q13. Essas duplicações se devem a um ganho intersticial ou um cromossomo isodicêntrico supernumerário com duas cópias adicionais do mesmo. Embora essas duplicações se tratassem de duplicações paternas os fenótipos autistas quase sempre se associavam as duplicações maternas. Receptores de GABA_A são canais de cloreto responsáveis pela inibição sináptica rápida no cérebro, assim vários estudos apontaram que os sistemas GABAérgicos tem grande envolvimento no autismo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos estudos realizados foi possível concluir que o TEA tem uma forte base genética, o que contribui e explica todo o seu comportamento e características.

Para esse trabalho foram estudados temas como a SFX, proteínas SHANK e gene *GABRB3*, que são considerados como um dos principais na linha genética do espectro autista. Apesar de já se conhecer genes envolvidos no espectro pouco estudo foi realizado, o que impede um parâmetro mais amplo, mas deixa bem conclusivo que os TEA tem sua base genética bem forte e enraizada.

No Brasil, quase nenhum estudo foi realizado, portanto a maioria dos artigos usados para embasamento desse trabalho foram obtidos através de estudos realizados fora do país. Assim, o autismo é uma particularidade de cada pessoa diagnosticada com TEA e que se adaptou ao mundo em que vive. Conviver com essas pessoas não é algo fácil e requer habilidades, tempo, paciência e muito amor dos familiares e das pessoas que o cercam, pois eles requerem cuidados e necessitam de terapias, o que auxilia em uma qualidade de vida melhor.

Por fim, mesmo com toda sua base genética bem forte não se consegue definir uma causa exata para o Transtorno, tendo muito o que ser pesquisado.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder is an innate disorder characterized by neurological development disorders and its main characteristic is social isolation. The present work aims to analyze the relationship between genetics and the disorder and the genes involved in the spectrum. This study is a literature review based on electronic database analysis. Among these, the Fragile X Syndrome, SHANK proteins and the GABRB3 gene were highlighted. SFX is one of the main syndromes related to ASD and is related to the dominant X chromosome, predominantly in men and has neurological characteristics. SHANK proteins encode supportive proteins and are extremely important for the normal functioning of the brain. The GABRB3 gene is responsible for encoding the GABA protein that serves as the aminobutyric acid receptor and is the main inhibitory neurotransmitter of the central nervous system, with the GABA system being the main responsible for the initial neural development. Thus, this work analyzed the genetic relationship of Autism Spectrum Disorder with 3 potential causes, but it is still not possible to define an exact cause.

Keywords: GABRB3. Fragile-X syndrome. SHANK. TEA.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. I. M. **Genes envolvidos na determinação do autismo**. 2014. 46 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacia, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

BRUNONI, D. Diagnóstico etiológico dos transtornos do espectro do autismo: quando e quais exames pedir?. In: 2º CONGRESSO INTERNACIONAL SABARÁ DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS, 2., 2014, São Paulo. **Anais do 2º Congresso Internacional Sabará de Especialidades Pediátricas**. São Paulo: Editora Edgard

Blücher, 2014. v. 1, p. 132-141. Disponível em: www.proceedings.blucher.com.br/article/details/diagnstico-etiolgico-dos-transtornos-do-espectro-do-autismo-quando-e-quaixames-pedir-11185 . Acesso em: 13 abr. 2021.

BUENO, L. R; PAINI, L. Q; SCHAUREN, J. S. TRANSTORNO ESPECTRO AUTISTA TEA: DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO X-FRÁGIL. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 12, n. 24, p. 7-16, ago. 2020.



CARVALHEIRA, G. *et al.* Genética do autismo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. Sao Paulo, p. 270-272. dez. 2004.

CAVALCANTE, L. S. **Características genéticas e aspectos gerais do transtorno do espectro autista**. 2017. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitario de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11648> . Acesso em: 25 abr. 2021.

CHEN, C. C.; Huang, CC., Cheng, MC. *et al.* **Análise genética de GABRB3 como gene candidato a transtornos do espectro do autismo**. *Molecular Autism* **5**, 36 (2014). <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-36>

COSTA, M. I. F.; MAIA, H. G. S. N. Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Joao Pessoa, v. 56, n. 1, p. 24-31, mar. 1998. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x1998000100004>.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. V. AUTISMO E GENÉTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaina, v. 8, n. 1, p. 1-14, jan. 2015.

FARIÑA, L.; GALLI, E.; LAZO, M.; MATTEI, L.; RAGGIO, V. Genética Molecular y Trastornos del Espectro Autista. **Anales de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay**, v. 2, p. 9-21, 25 nov. 2015.

FERNANDES, F. R. **O que e o autismo?** 2020. Disponível em: <https://autismoerealidade.org.br/o-que-e-o-autismo/> . Acesso em: 10 maio 2021.

FERREIRA, E. S. **Envolvimento do shank 3 no refinamento de projeções centrais e a implantação de um modelo para o estudo do autismo**. 2014. 76 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biomed, Universidade Federal Fluminense, Niteroi, 2014.

FRARE, A. B. *et al.* Aspectos geneticos relacionados ao transtorno do espectro autista. **Brazilian Journal Of Development**. Curitiba, p. 38007-38022. jun. 2020.

GÓMEZ, M. K. A.; ACOSTA, A. X. Aspectos gerais da Síndrome do X-Frágil: principal causa hereditária de retardo mental. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 6, n. 2, p. 197-203, maio 2007. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v6i2.4350>.



GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. **Einstein (São Paulo)**, Sao Paulo, v. 15, n. 2, p. 233-238, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4020>.

GUPTA, A. R *et al.* Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. New Haven, p. 29-38. maio. 2006.

OLIVEIRA, A. B.; GIUNCO, C. T.; SALLES, F.; CONTE, A. C. F. Investigação molecular por PCR do cromossomo X-fragil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. **Arquivo Ciência e Saúde**, Sao Jose do Rio Preto, v. 1, n. 11, p. 2528, mar. 2004.

ONZI, F. Z.; GOMES, R. F. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E REABILITAÇÃO. **Revista Caderno Pedagógico**, [S.l.], v. 12, n. 3, dez. 2015. ISSN 1983-0882. Disponível em: <<http://www.univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/979>>. Acesso em: 30 maio, 2021.

REIS, V. N. S. **Estudo dos componentes de vulnerabilidade genética no Transtorno do Espectro Autista**. 2019. 91 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, 2011.

ROSAN, D. B. A. **Investigação de mutações nos genes sinápticos SHANK2 e SHANK3 em Transtornos do Espectro do Autismo**. 2015. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", São Jose do Rio Preto, 2015.

VOLKMAR, F. R.; A WIESNER, L. O que é autismo?: conceitos de diagnóstico, causas e pesquisas atuais. In: VOLKMAR, Fred R; A WIESNER, Lisa. **Autismo::** guia essencial para compreensão e tratamento. Porto Alegre: Artmed, 2019. p. 1-24.