



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

MARIANA ARAÚJO BORGES

**MUTAÇÕES NO GENE *SHANK3* RELACIONADAS AO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**PARNAÍBA-PI
2021**

MARIANA ARAÚJO BORGES

**MUTAÇÕES NO GENE *SHANK3* RELACIONADAS AO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao curso de bacharelado em Biomedicina da
Universidade Federal do Delta do Parnaíba,
como requisito para aprovação em TCC III.
Orientador: Prof. Dr. Giovanni Rebouças
Pinto.

PARNAÍBA-PI
2021

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Prof. Cândido Athayde
Serviço de Processamento Técnico

B732m Borges, Mariana Araújo

Mutações no gene *SHANK3* relacionadas ao transtorno do espectro autista: uma revisão da literatura [recurso eletrônico] / Mariana Araújo Borges. – 2021.

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharel em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto.

1. Autismo. 2. Mutações. 3. *SHANK3*. 4. Haploinsuficiência. I. Título.

CDD: 572.8

MARIANA ARAÚJO BORGES

**MUTAÇÕES NO GENE *SHANK3* RELACIONADAS AO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de bacharelado em Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba como requisito para aprovação em TCC III.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto.

Aprovado em ____ de _____ de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto (orientador)
Curso de Biomedicina – UFDPA

B.Sc. Alice Silva Mendes

M.Sc. Vanessa Galeno de Sousa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe e a minha irmã por estarem sempre ao meu lado. Principalmente a minha mãe, que fez de tudo desde quando eu era pequena para que eu tivesse uma educação de qualidade, e ser a minha melhor versão de uma profissional. Por ter me dado força e palavras de incentivo para sempre continuar a dar meu melhor, por ser minha companheira e melhor amiga que me alegrava nos momentos de tristeza e de dificuldade, e que nunca duvidou do quanto posso ser grande com os seus ensinamentos, por nunca ter me deixado cair quando as coisas estavam difíceis, sendo sempre uma luz para que eu pudesse prosseguir com os meus sonhos.

“Dedico ao Senhor, que é a minha força e meu escudo: Nele meu coração confia, e dele recebo ajuda. Meu coração exulta de alegria. E com meu cântico lhe darei graça” (Salmo 27:6,7)

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, a Deus pelo dom da minha vida, por todos os ensinamentos que me fizeste aprender ao longo de toda a minha trajetória pessoal e acadêmica, e por me ajudar a superar aqueles obstáculos que pareciam impossíveis e inalcançáveis. A Trindade Santa (Pai, Filho, e Espírito Santo) por me guardar desde o ventre da minha mãe e permitir que eu pudesse nascer e conseguir realizar todos os projetos que destinastes a mim.

Agradeço a minha mãe e irmã que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando e me dando força para nunca desistir e dá sempre o meu melhor. E por serem o alicerce da minha vida juntamente com o Senhor Jesus.

Agradeço ao meu namorado, que me ajudou em tudo que eu me propunha a fazer, caminhando ao meu lado na busca de sonhos mais altos, me estimulando, e dando muita força a continuar sempre firme e em frente nos meus objetivos.

Agradeço a minha amiga de graduação Gabrielle, no qual estive comigo em toda essa jornada acadêmica, sendo minha dupla de trabalho e também de estudos, no qual compartilhamos momentos bons e ruins uma ao lado da outra. Dividimos memórias e também muitos perrengues juntas, só tenho a agradecer pela sua amizade. Também quero registrar minha gratidão aos meus amigos Lineker que foi o primeiro a me prestar ajuda quando eu precisei no início da graduação, e é meu parceiro de estágio que sempre é muito solícito a ajudar no que pode, a Stéfany, que foi minha primeira parceira de faculdade e de estudos, que estive comigo em uma boa parte dessa jornada.

Agradeço ao meu orientador Prof. Giovanni Rebouças Pinto pelos ensinamentos ao longo dessa trajetória acadêmica, por ser muito paciente, e ser quase um anjo, que nos segura pela mão com muita cautela e cuidado, para que possamos aprender tudo que lhe é repassado com muita maestria e amor, para um dia sermos profissionais brilhantes assim como ele.

Agradeço a todos os professores pelos ensinamentos ao longo de toda essa trajetória, especialmente a professora Ana Carolina pelas suas aulas incríveis e divertidas que marcaram esse período acadêmico, a Loredana que além de nos repassar seus ensinamentos de forma sempre criativa, se tornou uma pessoa

querida e uma amiga, a Renata Canalle, que com suas aulas me fez amar ainda mais a genética e todos os seus fenômenos, e o professor Cláudio, que é um ser humano incrível no qual está sempre à disposição dos seus alunos, e é uma pessoa muito compreensível e amiga.

RESUMO

O autismo é um dos transtornos de neurodesenvolvimento de complexa compreensão que envolve fatores genéticos e ambientais. Trata-se de uma das disfunções multifatoriais que mais acometem crianças antes dos 3 anos de idade, e atingem muitos campos cerebrais ainda pouco conhecidos. O objetivo desse estudo buscou apresentar uma visão ampla dos possíveis eventos moleculares no gene *SHANK3* que estão relacionados com o desenvolvimento do transtorno de espectro autista (TEA), esclarecendo como as mutações e a haploinsuficiência neste gene podem influenciar na sua etiologia, fisiopatologia e tratamento. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica integrativa para identificar e selecionar artigos que tratavam das mutações e haploinsuficiência neste gene. Em uma pesquisa no Pub Med foi encontrado 190 artigos dos quais 35 foram selecionados como relevantes para este estudo feito entre os períodos de maio de 2021 e outubro de 2021 para a realização dessa revisão a literatura, como forma de melhor contemplar os achados sobre esse assunto. Vários estudos forneceram evidências que as mutações no gene *SHANK3* assim como sua haploinsuficiência constituem achados promissores para explicar a etiologia desse transtorno, e que suas alterações afetam significativamente a regulação de partes específicas do cérebro, responsáveis pela capacidade de linguagem verbal e não verbal, pelo processo de interação social, entre outros comportamentos específicos do TEA. As investigações realizadas sobre o assunto sugeriu que o *SHANK3* pode ser um dos genes envolvidos no processo de desenvolvimento do TEA, uma vez que é um dos principais reguladores das funções sinápticas, que se encontram alteradas na maioria dos indivíduos autistas, sendo um dos responsáveis por desencadear o surgimento desse transtorno. No entanto, sua atuação também é influenciada por uma série de outros genes ainda não esclarecidos, que também são responsáveis por trabalharem em conjunto com o *SHANK3*. Por ser essa disfunção ainda de natureza complexa e que envolve a atuação de múltiplos genes e fenótipos distintos, muitos estudos ainda devem ser feitos para sua elucidação, pois, só assim, com o descobrimento das regiões e genes específicos envolvidos nesse transtorno, que o tratamento e diagnóstico podem ser mais específicos e eficazes, ajudando os afetados a um progresso significativo desse transtorno.

Palavras-chave: autismo; mutações; *SHANK3*; haploinsuficiência.

ABSTRACT

Autism is one of the complex neurodevelopmental disorders that involves genetic and environmental factors. It is one of the multifactorial dysfunctions that most affect children before 3 years of age, and it affects many brain fields that are still little known. The aim of this study was to present a broad view of possible molecular events in the SHANK3 gene that are related to the development of autistic spectrum disorder (ASD), clarifying how mutations and haploinsufficiency in this gene can influence its etiology, pathophysiology and treatment. An integrative literature search was carried out to identify and select articles that dealt with mutations and haploinsufficiency in this gene. In a search in Pub Med, 190 articles were found, of which 35 were selected as relevant to this study, carried out between the periods of May 2021 and October 2021 for this literature review, as a way to better contemplate the findings on this subject . Several studies have provided evidence that mutations in the SHANK3 gene as well as its haploinsufficiency are promising findings to explain the etiology of this disorder, and that its alterations significantly affect the regulation of specific parts of the brain, responsible for the ability of verbal and non-verbal language, by the process of social interaction, among other behaviors specific to the ASD. The investigations carried out on the subject suggested that SHANK3 may be one of the genes involved in the process of ASD development, since it is one of the main regulators of synaptic functions, which are altered in most autistic individuals, being one of those responsible for trigger the onset of this disorder. However, its performance is also influenced by a series of other genes that are still unclear, which are also responsible for working together with SHANK3. As this dysfunction is still of a complex nature and involves the action of multiple genes and distinct phenotypes, many studies still need to be done to elucidate it, because only then, with the discovery of the specific regions and genes involved in this disorder, that the treatment and diagnosis can be more specific and effective, helping those affected to make significant progress in this disorder.

Keywords: autism; mutations; *SHANK3*; haploinsufficiency.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração em alusão ao dia mundial da conscientização do autismo.....	17
Figura 2: Localização cromossômica do gene <i>SHANK3</i>	19
Figura 3: Sinais de alerta a serem observados no primeiro ano de vida da criança	20
Figura 4: Fluxograma do resultados obtidos.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADDM: Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças

DSM-V: Manual de Diagnóstico de Transtornos Mentais e Estatístico, 5.^a edição

OMS: Organização Mundial da Saúde

PubMed: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América

TEA: Transtorno do Espectro Autista

TID: Transtorno Invasivo do Desenvolvimento

TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	15
3.2. GENE <i>SHANK3</i> E SEU IMPORTANTE PAPEL NAS SINAPSES	18
3.3 EPIDEMIOLOGIA.....	19
3.4 ETIOLOGIA.....	21
4 METODOLOGIA	24
5 RESULTADO	26
6 DISCUSSÃO	27
7 CONCLUSÃO	38
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio genético heterogêneo e complexo que geralmente se desenvolve antes dos 3 anos de idade, especialmente por volta dos 12 a 18 meses de vida. Apesar de inúmeros esforços na tentativa de elucidar sua fisiopatologia, acredita-se que tal descoberta seja difícil por envolver múltiplos genes que podem desencadear o surgimento desta enfermidade (MOESSNER *et al.*, 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o TEA atinge 1 a cada 160 indivíduos em todo planeta existindo mais de 2 milhões de pessoas no Brasil acometidos com essa disfunção. Esses indivíduos apresentam deficiência na linguagem, prejuízo na sociabilização e desenvolvimento de comportamentos estereotipados e limitados, que parecem estabelecer uma espécie de segurança e consolidação de um ambiente projetado pelo indivíduo afetado, como uma forma de se sentir protegido do mundo cotidiano turbulento (SAVALL; DIAS, 2018).

Deste modo, acredita-se que uma das causas mais importantes no surgimento dessa disfunção seja a ocorrência de mutações no *SHANK3*, gene responsável por regular as proteínas essenciais para o funcionamento sináptico do cérebro que exercem papel importante no processo de aprendizagem e memória. Mutações nesse gene estão presentes em cerca de 0,69% de todos os indivíduos que possuem o TEA, e em 2% das pessoas que tem autismo e deficiência intelectual, sendo portanto um fator muito importante a ser estudado (LEBLOND *et al.*, 2014).

A haploinsuficiência no gene *SHANK3* também está associado a uma das causas monogênicas mais comuns nos indivíduos com TEA. “Haplo” nada mais é que uma porção haploide, que se constitui de células que possuem apenas um agrupamento cromossômico; enquanto “suficiente”, está relacionado a capacidade que essa dose sozinha tem de produzir o fenótipo selvagem. Logo, a haploinsuficiência ocorre quando uma única dose do tipo selvagem não é suficiente para chegar a quantidades de funções normais de um determinado gene (BETANCUR; BUXBAUM, 2013).

Os fatores ambientais como a idade dos pais e exposição a determinados tipos de medicamento ao longo da gravidez, assim como partos prematuros, são fatores que devem ser levados em consideração na análise do surgimento do TEA

(ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018). As mutações no gene *SHANK3* estão entre as causas mais importantes relacionadas ao espectro autista, uma vez que este gene é um dos principais reguladores sinápticos presentes no cérebro desde a infância até a fase adulta, responsável por exercer um papel crucial no comando de atividades essenciais e consideradas normais a serem desenvolvidas pelo corpo humano, como é o caso da linguagem, mas que ainda devem ser foco de muito estudos para chegar no esclarecimento do que realmente podem desencadear esses tipos de alterações que são tão frequentes não só na população brasileira, como também global (MONTEIRO; FENG, 2017).

Dada a alta prevalência mundial do TEA e da importância das alterações moleculares relacionadas ao gene *SHANK3* no surgimento do fenótipo dessa disfunção, este estudo busca analisar quais as mutações neste gene estão correlacionadas com essa disfunção, analisando como as inserções, haploinsuficiência e deleções podem influenciar no surgimento do TEA, e como essas alterações estão relacionadas com os sintomas desse transtorno.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Descrever os eventos moleculares no gene *SHANK3* relacionados com o desenvolvimento do TEA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender como as mutações no terminal 22q13 do gene *SHANK3* podem influenciar no surgimento do TEA.
- Correlacionar como a haploinsuficiência no gene *SHANK3* está associada ao desenvolvimento do TEA.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O TEA é um transtorno de neurodesenvolvimento de complexa compreensão, que envolve tanto fatores genéticos como ambientais. Sendo assim, classificado como uma das disfunções multifatoriais que mais acometem indivíduos na infância. Geralmente, sua detecção é realizada antes dos 3 anos de idade por um conjunto de sintomas fixados pelo Manual de Diagnóstico de Transtornos Mentais e Estatístico, 5.^a edição (DSM-V, do inglês *Manual for the Diagnosis of Mental and Statistical Disorders 5th edition*) como: dificuldades de se comunicar de forma verbal ou não verbal, anormalidades em manter contato visual com outras pessoas, prejuízos precoces na sociabilização, bem como a prática de interesses repetitivos e estereotipados (MOESSNER *et al.*, 2007).

O TEA compreende três tipos de disfunções: o autismo que atinge 1 a cada 160 crianças; a síndrome de Asperger e o transtorno invasivo de desenvolvimento clássico, que juntos correspondem a aproximadamente 1 caso a cada 200 indivíduos. A síndrome de Asperger é um estado do espectro autista, geralmente com maior adaptação funcional, onde pessoas com essa condição podem ser desajeitadas em interações sociais e ter interesses em saber tudo sobre tópicos específicos, por isso, um treinamento comunicacional e terapia comportamental podem ajudar pessoas com essa síndrome a aprender a conviver melhor. Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID) por outro lado, são distúrbios que prejudicam a interação social e as habilidades comunicativas e comportamentais dos indivíduos. Aqueles que possuem esta condição não se desenvolvem adequadamente, o que pode ocasionar disfunções em diversas áreas. A taxa de concordância entre gêmeos idênticos para o autismo é de 70%, enquanto para outras disfunções que integram o TEA é de 90%; no entanto, no que tange a gêmeos dizigóticos a concordância varia de 5% e 10%. Estes dados nos levam a conclusão que essas enfermidades compreendem um grupo de doenças que compartilham grande importância não só genética mais social, pois, atingem uma grande parcela da população (MOESSNER *et al.*, 2007).

Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, do inglês *Center of Diseases Control and Prevention*), órgão operante dos Estados Unidos, existe atualmente um caso de autismo a cada 110 pessoas. Deste modo, estima-se

que o Brasil dos seus 200 milhões de habitantes contenham aproximadamente 2 milhões de autista no país, além de mais de 300 mil afetados com a doença no estado de São Paulo, constituindo não só um problema brasileiro mais em todo o mundo (OLIVEIRA; HUBNER; BUENO, 2019).

O aperfeiçoamento das informações por bases de dados, reportagens publicadas, e a procura cada vez mais acentuada dos pais aos estabelecimentos de saúde quando a criança demora muito a desenvolver a fala, e começam a ter comportamentos agressivos e diferentes daqueles normalmente vistos em crianças com seu desenvolvimento normal, aumentam o diagnóstico do TEA. E esse maior número de diagnósticos é que aumentam o total mundial. (OLIVEIRA; HUBNER; BUENO, 2019).

A assistência aos indivíduos com TEA no Brasil ainda constitui uma grande barreira, não só para os profissionais da saúde no que tange ao diagnóstico e tratamento, mas também aos educadores, e aos próprios familiares. Por se tratar de um transtorno com características clínicas bem diversas de indivíduo para indivíduo, ainda não se apresenta uma boa orientação e capacitação sobre essa disfunção. Além do mais, um fator que se considera decisivo para o bom progresso de um indivíduo afetado é como os familiares principalmente os pais se amoldam ao estado da criança, adaptando sua rotina e seus afazeres, adequando-o ao comportamento do seu filho (CLARA *et al.*, 2020).

Deste modo, durante muito tempo o termo autismo foi designado para descrever essa disfunção. Atualmente, o conceito se ampliou e agora é designado como espectro, para caracterizar que mesmo que alguém tenha o mesmo distúrbio, este pode se apresentar em graus diferentes de cognição, inter-relação coletiva, comunicação e comportamentos reiterativos (LOUREIRO *et al.*, 2019).

Segundo a DMS-V os graus do transtorno variam de acordo com a severidade com o qual esse acontecimento acomete o indivíduo, e podem ser divididos em três níveis distintos:

- Grau leve (nível 1): Ocorre quando a pessoa não necessita de muita assistência médica, mas apresenta problemas para se comunicar, contudo, sem comprometer sua capacidade de convívio social (SAVALL; DIAS, 2018).
- Grau moderado (nível 2): Nessa classificação, os indivíduos têm dificuldade de dialogar de forma verbal ou não, mas de maneira menos acentuada que os pacientes de nível 3. Deste modo, precisam de uma assistência médica maior

quando comparado ao nível 1, para poderem receber auxílio para a preparação de aprendizagem e sociabilização, devido seu impasse na linguagem (SAVALL; DIAS, 2018).

- Grau severo (nível 3): Nessa categoria, indivíduos exibem todos os sinais do transtorno de forma mais grave. Apresentando grandes prejuízos na linguagem, interação social e habilidades intelectuais comprometidas. Nessa fase a pessoa tende a se retrair socialmente e não estar mais tão flexível as mudanças de atividades cotidianas (SAVALL; DIAS, 2018).

Apesar desse transtorno está aumentando de forma significativa nos últimos anos, o diagnóstico etiológico ainda constitui um grande desafio aos profissionais da área da saúde, por conta da sua origem ainda ser pouco conhecida e com grandes heterogeneidades clínicas. Acredita-se que sua grande parcela seja ocasionada por uma contribuição genética, através de eventos como deleções e duplicações, assim como mutações gênicas, normalmente por um acontecimento *de novo* em um único gene (ZILBOVICIUS; MERESSE; BODDAERT, 2006).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o dia 2 de abril como sendo o dia mundial de conscientização do autismo, dia em que grandes números de estabelecimentos de saúde alertam a população sobre o que é essa disfunção, como identificá-la, quais brincadeiras realizar com a criança e qual os melhores comportamentos a serem tomados pelos pais diante da descoberta de que apresentam um filho com TEA, além disso, pedem que em todo mundo sejam acessas luzes azuis para conscientizar e alertar a população sobre esse dia (Figura 1) (SAÚDE, 2011).

Figura 1: Ilustração em alusão ao dia mundial da conscientização do autismo.



Fonte: Maurício de Sousa (2003)

Geralmente, é feita uma cartilha que orienta não só os progenitores, mais toda a população de como é o comportamento autista e como lhe dá com um indivíduo com essa disfunção. Essa atitude, serve justamente para ampliar o conceito da população que ainda se encontra desinformada sobre o que constitui esse transtorno, bem como para reduzir o número de preconceitos enraizados ainda na população (SAÚDE, 2011).

Portanto, o diagnóstico específico sobre o que causa esse transtorno só pode de fato ser esclarecido com incansáveis pesquisas científicas para a descoberta da real fisiopatologia dessa disfunção, esclarecendo quais genes e fatores ambientais podem estar relacionados com o seu desenvolvimento. Pois só assim, se têm um tratamento mais direcionado e específico para esses indivíduos, dado que atualmente esse meio profilático se constitui apenas para amenizar alguns de seus sintomas (SAÚDE, 2011).

3.2. GENE *SHANK3* E SEU IMPORTANTE PAPEL NAS SINAPSES

A família de genes *SHANK*, composta por *SHANK1*, *SHANK2*, *SHANK3*, codifica proteínas andaimas, que constituem um agrupamento que indicam sinais relacionados ao citoesqueleto na densidade pós-sináptica da maior parte das sinapses glutamatérgicas excitatórias no cérebro de mamíferos. Deste modo, caso a família de genes *SHANK* seja afetada por algum tipo de mutação, sua função pode ser alterada gerando uma disfunção neuronal psíquica (COUTINHO; BOSSO, 2015).

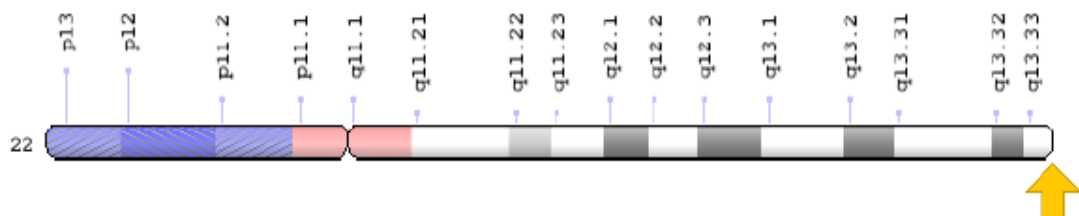
A *shank3*, também denominada de ProSAP2, é uma proteína mestre responsável por executar um importante papel no funcionamento das sinapses, regiões situadas entre os neurônios, e onde atuam os neurotransmissores que passam o impulso de um neurônio para outro. Localizados nas sinapses, essa proteína exerce um papel crucial de garantir que os sinais enviados pelos neurônios sejam recebidos por outros. Também está vinculada a construção e maturação das espinhas dendríticas, que servem como um espaço de armazenamento para a ação sináptica, contribuindo para que sejam transmitidos os sinais elétricos para a estrutura celular dos neurônios (MONTEIRO; FENG, 2017).

Apesar dessa proteína ser encontrada em várias estruturas do nosso corpo, a sua grande concentração se localiza no cérebro, órgão indispensável do sistema nervoso, responsável por controlar toda nossa estrutura corporal. Esse órgão, se

encontra dividido em dois hemisférios, que trabalham de forma conjunta para o melhor funcionamento das atividades neurais. O lado esquerdo, responsável por controlar as funções verbais como recordações de informações, ideias e linguagem, enquanto a lateral direita é responsável pelas atribuições não verbais como reconhecimento de distintos modelos visuais, como mapas, desenhos, pinturas entre outros (GAZZANIGA, 2000).

O gene *SHANK3* localizado em 22q13.3 (Figura 2), e intimamente relacionado com a sinaptogênese, é um forte e importante candidato com a fisiopatologia do TEA, principalmente no que tange a mutações deletérias e haploinsuficientes. Assim, um defeito no seu funcionamento decorrente de um desses fenômenos, acarreta características fenotípicas como dimorfismo facial leve, hipotonia, deficiência intelectual e dificuldade de comunicação verbal e não verbal, sendo aspectos importantes que levam ao estudo cada vez mais frequente desse gene (MONTEIRO; FENG, 2017).

Figura 2: Localização cromossômica do gene *SHANK3*.



Fonte: GHR, 2018c.

3.3 EPIDEMIOLOGIA

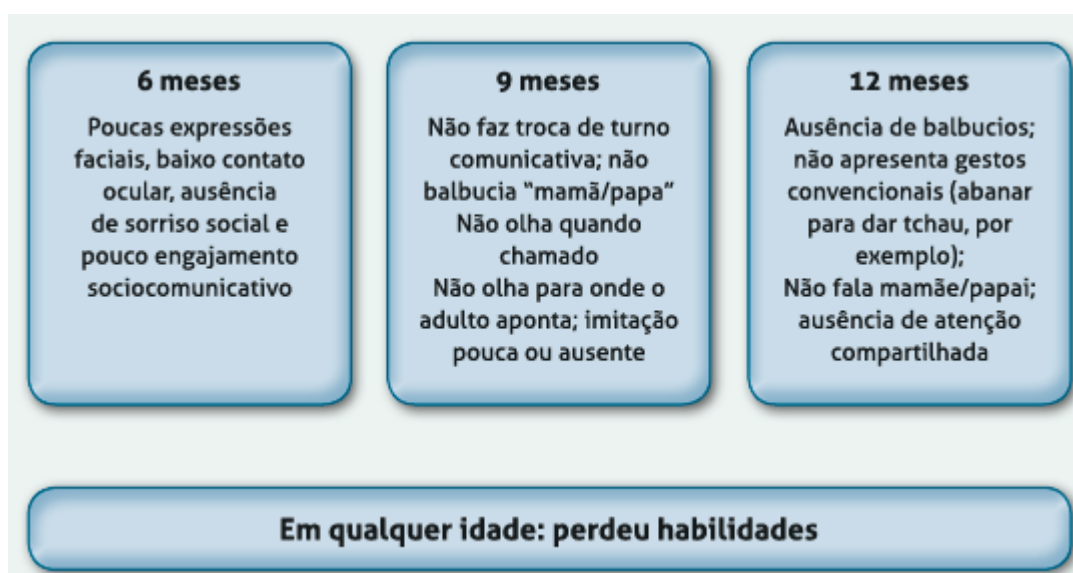
Nos últimos anos, as estimativas de prevalência do TEA tem aumentado significativamente em todo mundo. Segundo a Rede de Monitoramento de Deficiências de Desenvolvimento e Autismo (ADDM, do inglês *Developmental and autism disabilities monitoring network*) a prevalência de TEA em indivíduos de 8 anos nos Estados Unidos da América aumentou de 1 para 150 no ano de 2000 e 2002 para 1/68 em 2010 e 2012, chegando a incidência de 1 para 58 em 2014 onde houve uma duplicação da quantidade de casos nesse período. As descobertas de critérios de diagnóstico cada vez mais específicos e o aprimoramento de novas técnicas de identificação pelos profissionais da saúde, tem ajudado no

reconhecimento mais pontual de um indivíduo com TEA e no aumento do número de casos desse transtorno (LOUREIRO *et al.*, 2019).

Embora o TEA comece a aparecer nos primeiros anos de vida, este não se desenvolve da mesma forma em todos os indivíduos, podendo apresentar os primeiros sintomas em fases distintas do desenvolvimento da criança. Enquanto em alguns, o TEA possa ser perceptível logo após o nascimento, os seus sintomas são mais bem identificados entre os 12 e 24 meses de idade, podendo em alguns casos ser detectado até os 3 anos (LOUREIRO *et al.*, 2019).

São sinais sugestivos de TEA nos primeiros anos de vida da criança: Não voltar a atenção em vozes, ruídos ou qualquer sons que chamem a atenção do bebê no ambiente, não aceitar ou se sentir extremamente incomodado com toques, baixa frequência de sorriso e reciprocidade social, não seguir objetos ou pessoas em movimento, não manter contato ocular ou responder por gestos quando falam seu nome, entre outros sintomas (Figura 3) (LOUREIRO *et al.*, 2019).

Figura 3: Sinais de alerta a serem observados no primeiro ano de vida da criança.



Fonte: (LOUREIRO *et al.*, 2019).

O TEA é um transtorno que está presente em todas as raças, etnias, e grupos socioeconômicos, sendo um dos transtornos multifatoriais mais incidentes na sociedade, 40% dos indivíduos com essa disfunção apresenta dois ou mais transtornos mentais comórbidos, como: O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH); transtorno bipolar e de ansiedade, entre outros transtornos

mentais (ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018). Sua prevalência é maior em meninos do que em meninas em uma proporção de 4:1, não se sabe ao certo porque esse evento atinge mais homens que mulheres, mais uma das explicações é que acometem ambos na mesma proporção, só que devido às meninas apresentarem fenótipos mais brandos que os meninos, e por seus sintomas serem mais leves e quase imperceptíveis, muitas vezes passam despercebidos, diminuindo e muito as incidências de casos de mulheres afetadas (LOUREIRO *et al.*, 2019).

A chance de um irmão de um indivíduo com TEA ser afetado é de 20 vezes maior, pois, sua prevalência salta de 0,5 para 10,1%. E se na família já tiver a ocorrência anteriormente de dois irmãos autistas, a chance da terceira criança vir a ter o transtorno é de 25%, deste modo, o risco de recorrência do TEA em uma família que já tem histórico de indivíduos com esse transtorno é significativamente maior que na população em geral (ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018).

3.4 ETIOLOGIA

Quanto a etiologia os indivíduos com TEA podem ser divididos em dois grandes grupos:

- Forma primária: onde não há uma causa específica (RUGGIERI; ARBERAS, 2017).
- Forma Secundária ou sindrômica: quando pelo menos uma causa é identificada (RUGGIERI; ARBERAS, 2017).

As formas Secundárias ainda podem ser divididas em duas:

- Genética: quando são causadas por anomalias cromossômicas, mutações que podem ser por deleções, duplicações entre outras (RUGGIERI; ARBERAS, 2017).
- Ambientais: causadas por infecções, uso de alguns tipos de medicamentos durante a gravidez, exposições a metais e outras substâncias tóxicas entre diversos outros fatores (RUGGIERI; ARBERAS, 2017).

Os fatores de risco que influenciam no surgimento do TEA, podem ser pré-natais, quando surgem durante o período de gravidez através de infecções por citomegalovírus, rubéola, exposições elevadas ao ácido valproico muito utilizado em

tratamentos de enxaqueca, de convulsões e transtorno bipolar, que quando empregado durante a gravidez pode causar vários problemas de malformações, como cardíacas e principalmente no tubo neural (ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018).

Os fatores de risco perinatais, são ocasionados principalmente pelo nascimento extremamente prematuro, que aumenta a incidência do número de TEA quando associados a eventos como hemorragias intracranianas e edemas cerebrais, essas podem atingir partes essenciais do cérebro comprometendo boa parte do sistema de aprendizagem, e dificultar o processo de linguagem e memória da criança (ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018).

Os fatores de risco ambientais, são aqueles que incluem principalmente a idade dos progenitores, sendo a idade paterna mais avançada uma das causas mais bem relacionadas com o surgimento do TEA, pois, são onde se concentram os maiores números de mutações novas que podem ocasionar essa disfunção. Os mutacionais, são aqueles em que sua ocorrência pode acontecer devido a uma exposição acentuada de mercúrio, níquel, tricloroetileno e poluições ambientais. A exposição a metais são condições que podem influenciar no surgimento de novas mutações, que são o foco desse estudo (ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018).

Muitas alterações moleculares já foram vinculadas com o gene *SHANK3* e o TEA, entre elas estão as deleções, uma das principais alterações responsáveis pelo fenótipo mais moderado do TEA. São elas, que comprometem grande parte da malha neural dos indivíduos autistas, e é uma das mais frequentes entre aqueles que apresentam esse transtorno. Tem como causa diversos fatores de risco, mais pouco se sabe quais desses fatores estão relacionados com o surgimento dessas mutações e do TEA (DURAND *et al.*, 2007).

Todas as alterações que afetam o *SHANK3* atingem parcial ou totalmente a função exercida por este gene, desregula o processo sináptico e impedem a transmissão normal dos sinais específicos para o desenvolvimento de uma atividade cerebral. Afeta o lado esquerdo e direito do cérebro, em regiões essenciais para o desenvolvimento de atribuições que são normais de serem visualizadas em crianças sem o fenótipo autista (HARRIS *et al.*, 2016).

O TEA por ser um transtorno com grande heterogeneidade clínica, provavelmente só terá sua origem exatamente explicada pela epigenética, já que as mutações e as inversões gênicas por si só não são suficientes para identificar

completamente a sua gênese. Essa disfunção cerebral atinge grande parte da conectividade dos hemisférios cerebrais, nas zonas com muita e pouca conectividade, que acarreta dificuldades no funcionamento de vários sistemas neurais (ZILBOVICIUS; MERESSE; BODDAERT, 2006).

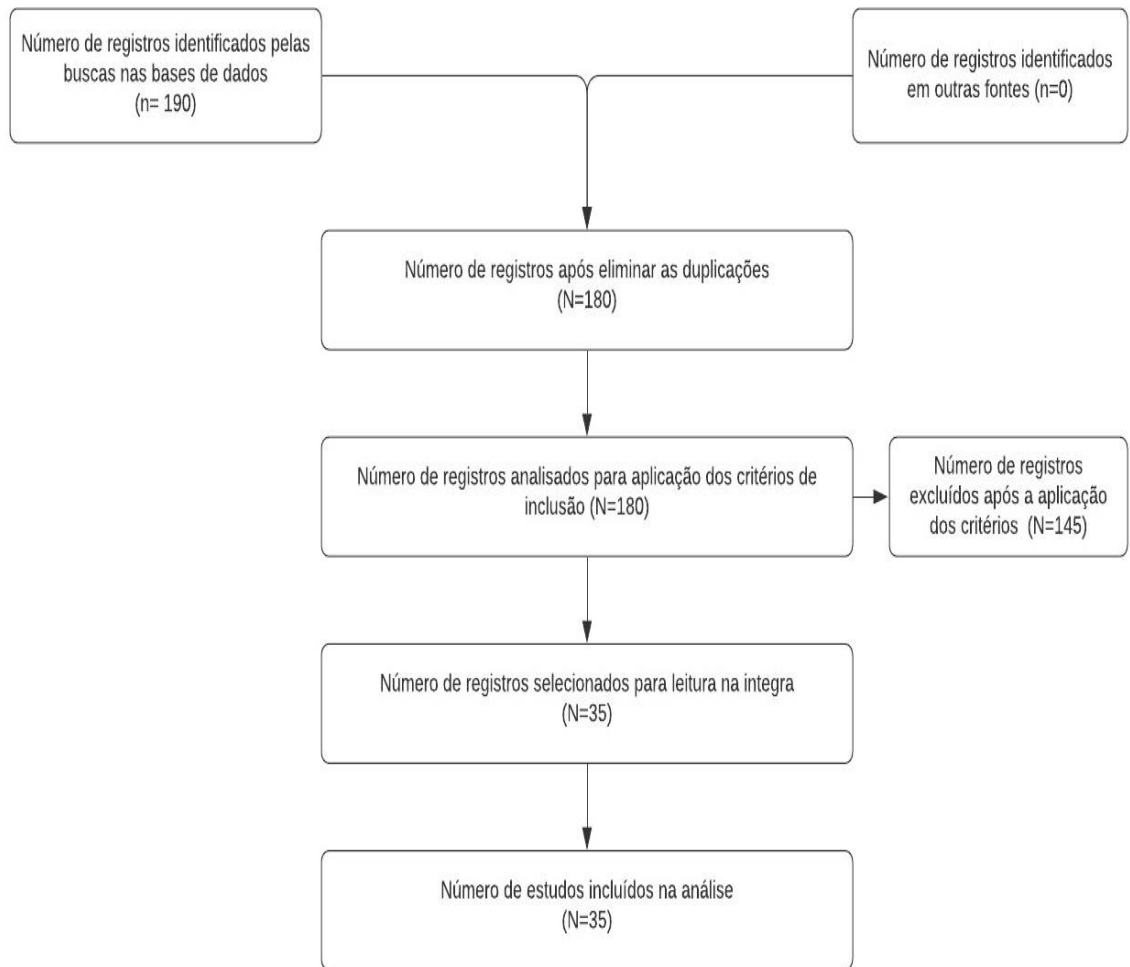
4 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho foi uma revisão bibliográfica integrativa, que utilizou estudos importantes sobre o tema mutações genéticas no gene *SHANK3* e suas influências no desenvolvimento do TEA, tentando reunir de forma sistemática e organizada todos os estudos sobre a tese ministrada nesse trabalho. Desta maneira, foram utilizados estudos descritivos, com caráter qualitativos de modo a caracterizar o TEA de acordo com seus sinais clínicos e a atuação das possíveis mutações no gene *SHANK3*.

Este estudo bibliográfico foi realizado no banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (PubMed, do inglês *National Library of Medicine of the United States of America*). As pesquisas foram feitas nos períodos de maio de 2021 até outubro de 2021, utilizando termos importantes para o estudo como, por exemplo: *autism; mutation; SHANK3; haploinsufficiency*. Utilizando de resumos iniciais para a seleção dos artigos, no qual se estivessem de acordo com o tema proposto, eram recuperados os textos completos para a realização do embasamento teórico.

Como critério de inclusão foram utilizados artigos de 2006 até 2021 em inglês, incluindo metanálise, relatos de casos, revisões integrativas para explicar os tópicos, e estudos genéticos em modelos humanos relacionados ao TEA e as mutações no gene *SHANK3* e suas contribuições para o desenvolvimento da disfunção. Não foram utilizados artigos anteriores ao ano de 2006, em outras línguas que não fosse inglês, assim como aqueles que utilizaram modelos animais.

Os artigos recuperados da base de dados foram comparados, e retirado as duplicatas. Esses então foram selecionados para a elegibilidade com base no título e no resumo, e quando necessário o texto completo era resgatado para averiguar se realmente se tratava da temática sobre mutações no gene *SHANK3* relacionado ao TEA. A pesquisa do banco de dados identificou 190 artigos, dos quais apenas 35 atenderam todos os critérios de inclusão citados para a realização deste estudo (Figura 4).

Figura 4: Fluxograma dos resultados obtidos.

Fonte: Autoria própria.

5 RESULTADO

Dos 190 artigos identificados que atenderam os critérios de inclusão, apenas 35 foram selecionados como sendo relevante para os objetivos deste estudo, dentre eles foram encontradas várias alterações gênicas no *SHANK3*, no qual 7 são do tipo mutações sem sentido, causadas pela inserção de um par de base de DNA que causa prematuramente o término de uma proteína; 11 são deleções, ocasionadas pela retirada de um ou mais pares de bases da sequência de DNA, 11 do tipo haploinsuficiência ; 3 são mutações *de novo* no domínio de aquirina; e 3 do tipo mutações truncadas que levam a um códon de parada em Q1243X.

As deleções e haploinsuficiências foram os achados que mais se repetiram entre os artigos, demonstrando uma grande constância e equivalência entre os resultados encontrados pelos autores, as mesmas mutações embora descritas por autores distintos apresentaram os mesmos pontos de alterações, bem delimitados e definidos, que são reforçados na publicação de cada novo artigo, sendo indicativos que essas são realmente causas do TEA, que ainda devem ser bem estudadas para saber como surgem e quais fatores de risco influenciam na sua origem.

Todas as alterações apresentaram em comum modificações tanto na capacidade comunicativa como cognitiva dos indivíduos afetados, são mudanças que alteram o funcionamento das atividades sinápticas e da regulação do gene *SHANK3*. Cada mutação com sua peculiaridade afeta o gene de uma maneira específica e é determinante para a expressão de fenótipos mais brandos ou severos.

Apesar dessas mudanças serem bem distintas umas das outras e afetarem lugares variados, o tratamento é feito apenas para amenizar os sintomas do TEA, que podem ser os mesmo ainda que as mutações sejam diferentes, pois, podem atingir pontos semelhantes no cérebro, ocasionando os mesmos sintomas, o qual será mais grave quanto maior for a alteração no gene e no sistema nervoso central (SNC).

A heterogeneidade do transtorno é ocasionada justamente pelo tipo de mutação, a região afetada, e o grau de extensão que esta afetou o cérebro e a expressão do gene *SHANK3*, sendo sua elucidação muito importante para o direcionamento de um tratamento mais eficaz e eficiente na busca para reduzir cada vez mais a gravidade dos sintomas do TEA.

6 DISCUSSÃO

As mutações constituem uma das principais fontes de variabilidade genética e são um evento de extrema importância para a seleção natural, que preserva aquelas combinações mais bem adaptadas ao ambiente. No entanto, assim como essas podem nos trazer grandes benefícios, também podem ser responsáveis por prejudicar uma série de proteínas, enzimas, hormônios entre outros, ocasionando as suas disfunções (TEIXEIRA, 2015).

Essas alterações no nosso material genético são uma das causas relevantes mais prevalentes entre os transtornos de neurodesenvolvimento, incluindo o TEA. A deleção *de novo* no terminal 22q13 é uma das causas relacionadas a essa disfunção, onde o indivíduo afetado apresenta linguagem ausente e retardo mental moderado. A perda que ocorre no íntron 8 do gene *SHANK3* é responsável pela retirada 142 kb nessa extremidade, e é supostamente devida a regiões ricas em guaninas (G) a qual envolve o ponto de interrupção que fornece um substrato estrutural para o desenvolvimento inadequado dos telômeros (DURAND *et al.*, 2007).

Um estudo constatou que uma inserção *de novo* de uma guanina no nucleotídeo 3680 no éxon 21 do gene *SHANK3* é responsável por causar uma mudança de quadro de leitura que leva a um códon de parada prematuro, cifrando uma proteína shank3 truncada com a ausência da parte C-terminal. Isso se dá, porque uma mutação por uma inserção de base, causa mudança de quadro de leitura alterando toda a proteína a partir da mutação, fazendo com que as trincas sejam lidas de maneiras diferentes, incluindo aminoácidos distintos. No entanto, com essa inserção ao invés da ocorrência de uma nova proteína, houve o surgimento de um códon de parada que conseqüentemente levou ao desenvolvimento do TEA (SPEED *et al.*, 2015).

Essa alteração estava presente em dois irmãos autistas e ausente em seu irmão não afetado, sugerindo ser resultado de um mosaicismos de linhagem germinativa na mãe, uma vez que essas alterações mutagênicas não estavam presentes no DNA isolado de leucócitos sanguíneos e células de sua boca (DURAND *et al.*, 2007).

As mutações germinativas acontecem principalmente em homens com idade mais avançada, por conta de seu processo de espermatogênese acontecer

constantemente ao longo de sua vida reprodutiva com maiores números de divisões celulares. Este evento, eleva as chances de ocorrência de maiores erros de replicação nessas células, e aumento nas taxas de sucessivas alterações *de novo* em seus espermatozoides, de modo a elevar as chances de receber mutações deletérias e originar o surgimento do TEA. E por essas mutações atingirem mais frequentemente os espermatozoides do que o óvulo devido ao próprio processo fisiológico masculino, as células das mulheres, do mesmo modo, são capazes de sofrer essas mudanças, estas se acumulam de forma não linear, e com o decorrer de sua idade. Contudo, por mais que já tenham sido encontrado casos de indivíduos com mutações na linhagem germinativa materna, esse evento ainda constitui um acontecimento raro e ainda pouco explicado pela literatura. Esse fenômeno apesar de ser uma importante explicação sobre os possíveis casos já relatados, mudanças na matriz de leitura e suas idades por si só não podem ser usadas de forma isolada para explicar como se inicia a doença, uma vez que podem estar relacionados a uma série de fatores, incluindo os ambientais (MAIA *et al.*, 2017).

Por ser o *SHANK3* um dos reguladores sinápticos mais importantes do cérebro principalmente na fase inicial do desenvolvimento do indivíduo, uma deleção nesse gene ou uma inserção geram na sua grande maioria alterações no desenvolvimento da linguagem, retardo mental moderado nos casos de perda de material genético, e grave nas inserções, sugerindo que essas mutações *de novo* afetem o lado esquerdo do cérebro (parte crucial para o desenvolvimento verbal da criança) e para a formação de recordações de informações ao longo da infância, essas alterações conseqüentemente impedem que ocorram o progresso da fala, da interação social, e o surgimento de comportamentos repetitivos e estereotipados (DURAND *et al.*, 2007).

Nas mutações por deleções as neuroglias do probando são mutadas, uma vez que o *SHANK3* é um dos atuantes nas ligações dessas e na regulação das espinhas dendríticas, estas quando alteradas também podem modificar o processo de armazenamento da memória e os impulsos sinápticos. Por ter uma parcela significativa dos indivíduos autistas que apresentam atraso na linguagem, se chega ao pressuposto que boa parte dos afetados apresentem algum tipo de deleção parcial no gene, de modo a afetar o desenvolvimento da fala em alguns desses pacientes (BENARROCH, 2013).

Outro ponto importante, é que nas inserções, o mosaicismo de linhagem germinativa surgiu silenciosamente alterando o gene *SHANK3* gerando alto risco do desenvolvimento do TEA. Isso poderia ser explicado, pois, uma vez que ambos os pais apresentam mesmo que em pequenas quantidades a mutação em suas células germinativas, o risco de sua passagem para a criança é muito elevado (MAIA *et al.*, 2018).

Apesar dessas pequenas diferenças observadas entre as mutações por deleções e inserções, ambas sugerem poder serem influenciadas por idades dos progenitores, principalmente quando ultrapassam os 30 anos (COUTINHO; BOSSO, 2015). A idade paterna se sobressai em comparação a materna, sendo um fator dominante na determinação da quantidade de novas mutações nos indivíduos. Os problemas de cognição, adaptação social, incapacidade de se expressar verbalmente, e deficiência intelectual são sintomas que se encontram em ambas as alterações (MAIA *et al.*, 2017).

A parte esquerda do cérebro é atingida e desregulada de forma significativa quando há essas alterações no gene *SHANK3*, não se sabe porque isso acontece, mas se acredita que seja por conta que alguns indivíduos possuem na sua fisiologia cerebral o hemisfério esquerdo um pouco maior que o direito, sendo responsáveis por modificações na estrutura e função da proteína shank3, gerando defeitos sinápticos e conseqüentemente problemas de neurodesenvolvimento (MONTEIRO; FENG, 2017).

O *SHANK3* é responsável pelo acréscimo no número de polimerizações de actinas, importante processo para a sustentação e função sináptica, além de ser responsável por proporcionar a construção da coluna vertebral que é ordenada por uma série de procedimentos moleculares. Visto isso, foi constatado que esse gene quando mutado impede que esses procedimentos que são de suma importância para o corpo não aconteça de forma correta, e possibilitem o surgimento de enfermidades neurais ligadas ao *SHANK3* (DURAND *et al.*, 2012).

Esse gene, já desempenha seu papel desde cedo nas fases do desenvolvimento neural, sendo suas quantidades muito importantes para o progresso funcional do cérebro. Tanto que a cortactina é responsável por levar as proteínas do complexo Arp2/3 para os pequenos filamentos de actina contribuindo para que ocorra a sua ramificação correta. Assim, o *SHANK3* pode se comunicar diretamente com esse complexo para acrescentar quantidades maiores de F-actina,

células essenciais para o desempenho da motilidade e constrição da célula no processo de divisão celular. Tanto o *SHANK3* como a cortactina, são beneficiados interiormente nos lameliopódios de células móveis e em cones de crescimento, esta estrutura se constitui como um espaço básico para a inclusão da actina e para o desenvolvimento dos microfilamentos celulares (HAN *et al.*, 2013).

Foi constatado que uma criança do sexo feminino autista com retardo na linguagem e no desenvolvimento, possuía uma mutação *de novo* no domínio de aquirina Q321R que modifica a função do *SHANK3* em que a alteração estava relacionada a irregularidade no desenvolvimento da coluna vertebral, e que essa alteração nova, também afeta o progresso da motilidade neural. Além disso, tal modificação reduz a mobilidade de cones de crescimento, estruturas responsáveis por analisar o meio extracelular reconhecendo e respondendo às moléculas sinalizadoras e indicando o sentido necessário para o adequado progresso dos axônios (DURAND *et al.*, 2012).

Na literatura foi descrita que uma mutação truncada no éxon 21 de *SHANK3* foi descoberta em um menino com TEA e deficiência intelectual grave, e que esta era responsável por uma alteração que levava a um códon de parada *de novo* em Q1243X (Quadro1). Também foi observado que os indivíduos que eram portadores de deleção desse gene, igualmente apresentavam a ocorrência da Síndrome de Phelan-McDermid. Isso foi relatado no garoto que tinha uma mutação L1142Vfs*153, visto em um menino que não se comunicava através de gestos ou qualquer tipo de expressões, e continha um retardo no desenvolvimento global com hipotonia neonatal e dimorfismo, achados muito frequentes nessa síndrome. Os indivíduos que eram portadores de mutações truncadas *de novo* em S1202Cfs*81 conseguiam se comunicar, mas tinham problemas no desenvolvimento intelectual. Deste modo, os amplos fenótipos decorrentes dessa síndrome resultante de inúmeras deleções é tanto observada nos indivíduos portadores dessas mutações novas como truncadas nesse gene (LEBLOND *et al.*, 2014).

QUADRO 1: Mutações genéticas encontradas no gene *SHANK3*.

Gene	Éxon	Íntron	Mutação
<i>SHANK3</i>	-	8	Deleção de 142kb
<i>SHANK3</i>	21	-	No quadro de leitura por inserção de uma guanina no nucleotídeo 3680
<i>SHANK3</i>	21	-	Mutação sem sentido em Q1243X
<i>SHANK3</i>	21	-	Não sinônima em Q321R

Fonte: (DURAND *et al.*, 2012)

Por ser o *SHANK3* um importante gene na regulação da maturação e formação da coluna vertebral, este é responsável pelo processo de polimerização de actina que regula as quantidades de F-actina. No entanto, quando ocorre uma mutação *de novo* no domínio de aquirina Q321R, assim como uma alteração truncada que causa um códon de parada em Q1243X, esses eventos afetam os níveis de F-actina, reduzindo-a de forma significativa, levando ao pressuposto que ambas as mutações sejam algum tipo de inibidoras da maturação das espinhas dentrícticas e da densidade da coluna vertebral, impedindo que as concentrações de F-actina aumentem e o processo de mobilidade e contração durante o processo de divisão celular seja afetado (DURAND *et al.*, 2012; LEBLOND *et al.*, 2014)

As mutações distintas no *SHANK3*, podem ser explicadas pela gravidade com o qual o gene é afetado, e como essas mutações podem alterar a sua expressão e extensão, tudo isso diretamente relacionado com a capacidade que os genes *SHANK1* e *SHANK2* da mesma família tem de compensar ou não o tipo de alteração. Todos os genes dessa família trabalham em conjunto para a regulação do cérebro, enquanto o *SHANK3* é principalmente enriquecido de sinapses

glutaminérgicas, o *SHANK2* é um dos genes reguladores do cérebro juntamente com o *SHANK3*, sendo um dos principais genes que podem modular ou não o tipo de gravidade do TEA (MONTEIRO; FENG, 2017).

Quando há uma mutação no *SHANK3* e nenhuma das suas isoformas forem capazes de regular parcialmente sua expressão, maior será a gravidade com o qual o indivíduo será afetado, ou seja, tudo vai depender da interação entre os genes que compõem a família *SHANK* e o tipo de mutação que irá afetar o *SHANK3* (MONTEIRO; FENG, 2017).

As mutações sem sentido em Q1243X, estão ligadas aos sintomas mais graves em um indivíduo com TEA, funcionando como proteínas de função dominante negativa, que afeta maiores números de isoformas da família *SHANK*, dificultando que ocorra a compensação da alteração por um de seus genes, acentuando a gravidade do TEA (LEBLOND *et al.*, 2014).

Essa mutação truncada, gera tanto alterações no lado esquerdo como direito do cérebro, afetando o desenvolvimento das funções verbais e não verbais de um indivíduo autista. Nesse grau de alteração cerebral, é onde se encontra aqueles pacientes que não conseguem geralmente se comunicar verbalmente, já não são mais tão flexíveis as atividades cotidianas, são retraídos socialmente e possuem suas habilidades intelectuais comprometidas. Grande parte das funções sinápticas do *SHANK3* são alteradas, e não enviam mais normalmente as mensagens para os neurônios alvos, para que ocorram a comunicação de uma célula com a outra, e aconteça o desenvolvimento dos estímulos necessários para a ocorrência da fala e dos outros comportamentos considerados normais em um indivíduo (BARTOSZECK; KULEVICZ BARTOSZECK, 2017; LEBLOND *et al.*, 2014).

Geralmente, quando a criança se encontra nesse estágio mais grave do TEA, é mais difícil que ocorra um progresso da fase grave para a média, uma vez que os sintomas são mais difíceis de tratar do que quando o probando se encontra nos níveis 1 ou 2 da doença. Os sintomas do transtorno podem ser reduzidos se desde cedo os pais procurarem assistência médica, impedindo que esse comportamento se torne mais agravante. Quanto mais cedo os progenitores identificarem os sinais apresentados pela DMS-V, melhor a possibilidade de um autista apresentar melhora dos sintomas e ter uma vida mais normal e tranquila sem muitas preocupações (LOUREIRO *et al.*, 2019).

As mutações *de novo* no domínio de aquirina ao contrário, são responsáveis pelo grau moderado da disfunção, onde o *SHANK3* juntamente com suas isoformas tem sua funcionalidade parcialmente afetada, pois, parte dos genes que não foram atingidos conseguem regular algumas funcionalidades do cérebro, amenizando o seu comprometimento e os sintomas do transtorno. Essa deficiência pode ser sanada com o tratamento adequado, fazendo com que um indivíduo que apresente o grau 2 da disfunção consiga evoluir para o nível 1, de modo a quase não apresentar sintomas, nem aparentar ter o TEA, o que ocorre de forma bem distinta das formas mais graves, em que o progresso da doença para um nível mais leve é muito mais difícil de ser tratado (DURAND *et al.*, 2012).

A perda de uma cópia funcional de *SHANK3* causa a Síndrome de Phelan-McDermid uma enfermidade que gera déficit mental moderado a severo, linguagem fortemente atrasada ou inexistente, hipotonia e TEA. Esta doença predominantemente esporádica, é ocasionada por uma exclusão *de novo* em 80% dos acontecimentos, ao passo que o restante do evento é consequência de translocações balanceadas ou outros rearranjos cromossômicos. Essa disfunção genética causa deformidades cerebrais, renais e cardíacas, e são responsáveis também pelas alterações dismórficas leves, incapacidades motoras, linfedema e problemas imunológicos. A haploinsuficiência nesse gene, além de ser uma das alterações monogênicas mais presentes nos indivíduos com TEA, constitui o fator colaborador principal para explicar essa síndrome (BETANCUR; BUXBAUM, 2013).

A haploinsuficiência do *SHANK3* afeta o funcionamento das sinapses, assim como reduz o desempenho dos canais I_h (corrente catiônica), como uma incapacidade primária que provoca elevadas modificações nas características neurais intrínsecas, e subsidiariamente afeta a ação sináptica. Desta forma, fenótipos muito parecidos que foram desenvolvidos por mutações no *SHANK3* em neurônios, que também debilitaram preocupantemente a corrente desse canal I_h , aponta uma função desse gene em canais de nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização (HCN) de andaimes no decorrer da evolução neural, que condizem com o desenvolvimento do TEA nas fases iniciais de sua existência (YI F *et al.*, 2016).

O canal HCN atua principalmente no coração e no sistema nervoso, são responsáveis por comandar o estímulo neural, a incorporação dendríticas das sinapses e a atuação na malha neural de neurônios individuais do ser humano no

trabalho, e operar na propagação sináptica e nas variações rítmicas; além de atuar na memória e na flexibilidade sináptica. Vale ressaltar, que esse canal é permeável ao sódio e potássio, e é responsável pelo comando das correntes catiônicas, que quando acionadas são encarregadas de realizar a despolarização da membrana e o acionamento do potencial de ação. Quando há perda desse canal, ocorre uma redução nas chances de abertura do HCN, ocasionando a elevação da resistência da membrana, o que levaria ao crescimento das sinapses excitatórias no cérebro (BENARROCH, 2013).

O dano causado a corrente catiônica através de mutações no *SHANK3* é uma das essenciais explicações para a ocorrência das causas de TEA e Síndrome de Phelan-McDermid, além disso, alterações nos canais HCN estão relacionados a disfunções neuronais em humanos, como transtornos no sono, de aprendizagem e a epilepsia (YI F *et al.*, 2016).

Essas modificações nesse canal que geram esses sintomas, parecem estar correlacionadas também com a compreensão eventual das perdas de *SHANK3* em TEA e nessa síndrome, já que frequentemente também apresentam incapacidade intelectual, dificuldade em aprendizagem, e na memória e epilepsia. Logo, alterações no papel desses canais HCN pode colaborar para o surgimento dessas doenças, uma vez que o *SHANK3* exerce um importante papel no enriquecimento desses canais em regiões pós-sinápticas em conjunto com diferentes proteínas (YI F *et al.*, 2016).

Por ser o canal HCN um importante regulador da excitabilidade neural e da transmissão sináptica, pressupõe que sua alteração aconteça logo nos primeiros momentos da gestação, por volta do 4.^o ao 6.^o mês, que é o momento em que a maioria dos neurônios estão sendo produzidos. Isso acontece, porque quando ocorre uma mutação em um gene regulador que controla as migrações dos neurônios, essa mutação impossibilita que esses neurônios migrem, ou até mesmo quando se movam, migrem para destinos incorretos, provocando problemas como retardo mental e dificuldades em desenvolver a linguagem (BARTOSZECK; KULEVICZ BARTOSZECK, 2017).

Os neurônios quando estão formados são projetados para migrarem em direção a sítios específicos do cérebro onde são designados para exercer a sua função, quando ocorre um processo de haploinsuficiência ou até mesmo uma mutação no gene *SHANK3* que desregule essa atividade, esses neurônios não

conseguem migrar para o sítio onde deveriam atuar, ou quando conseguem chegar ao local onde foram destinados a realizar sua atuação, não são capazes de exercer sua atribuição de forma eficiente, surgindo assim as formas mais graves ou mais atenuantes do TEA. Tudo está diretamente relacionado com a função do gene de regulação desse processo, no qual quando alterado pode comprometer toda a malha neural do indivíduo, fazendo apresentar as formas mais variadas do TEA (BARTOSZECK; KULEVICZ BARTOSZECK, 2017).

É importante salientar que somente por volta do primeiro ao segundo ano de vida que os pais começam a observar os sintomas como: dificuldade da criança de falar palavras básicas como papai e mamãe, começarem a ter dificuldades de manter contatos visuais e de se comunicar de forma não verbal. (CHEN *et al.*, 2017). Como o desenvolvimento do cérebro envolve uma complexa interação entre gene e ambiente, fatores que influenciam desde a gravidez até a vivência da criança a todo ambiente ao seu redor são decisivos para a formação da estrutura cerebral, já que parte das atividades do cérebro se desenvolvem antes do nascimento, e a outra parte é adquirida ao longo da vida, sendo algumas fases mais críticas para o desenvolvimento da linguagem e do aprimoramento de conhecimento (ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, 2018). Essas acontecem principalmente antes dos 3 anos de idade, que é quando a criança começa a ter curiosidade sobre o ambiente e o que está ao seu redor. Por esse motivo, por mais que uma criança tenha uma mutação em seu gene, este pode nunca desenvolver fenótipo ou dependendo do ambiente desenvolvê-lo, um exemplo clássico seria um casal que trabalha com metais como o mercúrio altamente mutagênico que pode causar alterações no material genético do bebê levando-o a desenvolver o TEA, essa pode ser uma das explicações de tantos indivíduos autistas. (LOUREIRO *et al.*, 2019) .

Outro ponto importante, é que todas as mutações descritas neste trabalho, afetam o lado esquerdo do cérebro responsável pela linguagem e pelo desenvolvimento de interação social, tem o processo de sinapses na sua grande maioria parcialmente afetada, impedindo que muitos impulsos nervosos não cheguem ao cérebro e impeçam que sejam desenvolvidos determinados comportamentos que deveriam ser normais. A parte principal do cérebro que parece ser a mais acometida com o TEA em todas as mutações já citadas anteriormente é o hipotálamo, já que observamos que quase todos os indivíduos com a disfunção têm algum tipo de problema no mecanismo de memória, e a área de Broca do cérebro,

responsável pelo processo da fala, sendo as zonas mais afetadas quando ocorrem mutações e haploinsuficiência no gene *SHANK3* (BARTOSZECK; KULEVICZ BARTOSZECK, 2017).

O processo de proliferação sináptica acontece de forma diferente em cada parte do cérebro, e até neurônios que estão na mesma região podem exercer a produção de impulsos nervosos de forma distinta. Quando a mutação no gene *SHANK3* afeta a regulação de um neurônio que exerce uma taxa de produção sináptica muito mais elevada que outro, e este é afetado, a sua contribuição para o desenvolvimento do TEA pode ser maior, isso porque a maioria dos impulsos nervosos dependem da sua atuação, no entanto, quando atingem um neurônio com menos atividades sinápticas, menor será o fenótipo do indivíduo e até mesmo as chances de ele vir a desenvolver o transtorno (BARTOSZECK; KULEVICZ BARTOSZECK, 2017).

O que podemos chegar da análise desse estudo e de todas as mutações citadas no gene *SHANK3*, é que por ele ser um importante regulador das funções sinápticas e exercer grandes atuações no cérebro, sua alteração causa danos em várias partes cerebrais, afetam a atuação dos neurônios, da formação da coluna vertebral, da regularização do potencial de ação e de diversas outras funções importantes que constituem o nosso SNC. Mesmo que ocorra o envolvimento de diversos outros genes no desenvolvimento do TEA, o *SHANK3* é um dos mais importantes candidatos na fisiopatologia da disfunção, e pode ser um dos genes que mais podem se encontrar afetados nesses indivíduos, devido sua grande atuação no SNC desde a gravidez até a fase adulta.

Fatores ambientais como o local em que a criança convive com os pais, alimentação, tipo de relação afetiva dos progenitores com seus filhos, uso de determinados medicamentos durante a gravidez e o histórico familiar podem ser indicativos que uma criança venha a desenvolver essa disfunção neural. Também deve ser levado em consideração as idades dos progenitores no momento da concepção da criança. Todos esses achados são significativos para avaliar a causa da mutação, e os fatores que levaram ao seu desenvolvimento e o surgimento do fenótipo específico da criança.

Como o TEA tem aumentado de forma muito significativa nos últimos anos, e se tornado uma das síndromes neurológicas mais prevalentes que só tendi a aumentar a cada dia, se os fatores genéticos que causam essa desordem for

elucidados de forma bem clara, novas políticas públicas podem ser implementadas a fim de auxiliarem em intervenções melhores para diminuir os impactos desse transtorno. Pois, o número cada vez mais elevado de pessoas afetadas enseja um maior investimento no que tange ao âmbito educacional, hospitalar e social, visto que precisa assegurar a igualdade, proteção, lazer e atendimento para todos de forma igualitária e acessível.

Um país que apresenta em sua estrutura, numerosos indivíduos com o transtorno, além de aumentar a aplicação de investimentos em profissionais na área da saúde, educação e capacitação de professores e gestores, também tem que garantir um ambiente de fácil acesso, que possa ser utilizado por todas as pessoas acometidas. Sendo muito mais fácil descobrir quais genes e mecanismos estão envolvidos nessa disfunção, para encontrar meios mais específicos e pontuais para a procura da cura ou cuidados iniciais que previnam o surgimento dessa alteração de forma para severa, e reduzam os índices de pessoas com esse transtorno.

O descobrimento de formas mais eficientes de tratar essa patologia pode diminuir as chances de indivíduos afetados, bem como, os gastos com investimento em uma doença irreparável, proporcionando a esses indivíduos uma maior qualidade de vida, longevidade em todos os aspectos da sua existência, e prevenção a danos que seriam irreversíveis pelo transtorno, que apesar de não existirem remédios específicos para o tratamento e cura da doença, são utilizados para conter sintomas que diretamente afetam seu bem-estar, como agressividade, hiperatividade, compulsividade entre outros.

7 CONCLUSÃO

Em resumo, várias linhas de evidência apoiam a conceituação que o surgimento de uma mutação ou haploinsuficiência no gene *SHANK3* alteram o processo de transmissão sináptica, o desenvolvimento do hemisfério esquerdo do cérebro, construção da coluna vertebral e do número de neurotransmissores afetados, gerando um obstáculo no progresso da fala, da interação social, do desenvolvimento intelectual e do processo de comunicação não verbal.

Este estudo constatou que realmente alterações no gene *SHANK3* causadas pelo processo de haploinsuficiência, inserções *de novo* de uma guanina no nucleotídeo 3680 no éxon 21, mutações *de novo* no domínio de aquirina, alterações truncadas que levam a um códon de parada em Q1243X, juntamente com as deleções, estão correlacionadas com o surgimento do TEA. Sendo a haploinsuficiência a alteração mais prevalente dentre os artigos resgatados, sugerindo ser uma descoberta que se encontra presente em uma parcela significativa daqueles indivíduos que apresentam o TEA. Embora as deleções também estejam entre as mutações apresentadas que mais se repetiram nesses artigos, são as inserções que são o foco dos fenótipos mais agravantes da doença, e que apesar de não estarem presentes em tantos indivíduos com esse transtorno, quando acontecem, são responsáveis por um fenótipo extremamente severo, o que torna essa alteração um foco importante de novos estudos sobre a sua relação e contribuição no desenvolvimento dessa doença.

Este trabalho buscou fornecer informação sobre os eventos moleculares envolvendo o gene *SHANK3*, para melhor auxiliar na descoberta de mutações que se encontrem relacionadas com o TEA, e na busca de uma melhoria na descoberta da verdadeira fisiopatologia dessa disfunção, direcionamento tanto ao diagnóstico, como ao tratamento mais precoce daqueles indivíduos afetados, ajudando os pais a identificarem com mais facilidade os sinais indicativos de um indivíduo com TEA.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA SSA, MAZETE BPGS, BRITO AR, V. M. Transtorno Do Espectro Autista. **Residência de Pediatria**, v. 19, n. 4, p. 72–78, 2018.

BARTOSZECK, A. B.; KULEVICZ BARTOSZECK, F. NEUROCIÊNCIA DOS SEIS PRIMEIROS ANOS-implicações educacionais. **Revista de Pós-graduação Multidisciplinar.**, v. 1, p. 241–250, 2017.

BENARROCH, E. E. HCN channels: Function and clinical implications. **Neurology**, v. 80, n. 3, p. 304–310, 2013.

BETANCUR, C.; BUXBAUM, J. D. SHANK3 haploinsufficiency: A “common” but underdiagnosed highly penetrant monogenic cause of autism spectrum disorders. **Molecular Autism**, v. 4, n. 1, p. 1, 2013.

CHEN, C. H. *et al.* Clinical and molecular characterization of three genomic rearrangements at chromosome 22q13.3 associated with autism spectrum disorder. **Psychiatric Genetics**, v. 27, n. 1, p. 23–33, 2017.

CLARA, A. *et al.* Autismo: uma revisão integrativa. **Saúde Dinâmica - Revista Científica Eletrônica**, v. 2, n. 3, 2020.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. V. Autismo e genética: uma revisão de literatura. **Revista Científic do ITPAC**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2015.

DURAND, C. M. *et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. **Nature Genetics**, v. 39, n. 1, p. 25–27, 2007.

DURAND, C. M. *et al.* SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. **Molecular Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 71–84, 2012.

GAZZANIGA, M. S. Cerebral specialization and interhemispheric communication. Does the corpus callosum enable the human condition? **Brain**, v. 123, n. 7, p. 1293–1326, 2000.

GHR (Genetics Home Reference). **SHANK3 gene**. 2018c. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3>. Acesso em: 24 nov. 2021.

HAN, K. *et al.* SHANK3 overexpression causes manic-like behaviour with unique pharmacogenetic properties. **Nature**, v. 503, n. 7474, p. 72–77, 2013.

HARRIS, K. P. *et al.* Shank modulates postsynaptic wnt signaling to regulate synaptic development. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 21, p. 5820–5832, 2016.

LEBLOND, C. S. *et al.* Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 9, 2014.

LOUREIRO, A. A. *et al.* Transtorno do Espectro do Autismo. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, v. 05, p. 1–24, 2019.

MAIA, F. A. *et al.* Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão sobre etiologia, epigenética e mutação de novo. **Renome**, v. 6, n. 1, p. 101–114, 2017.

MAIA, F. A. *et al.* Autism spectrum disorder and parents' age: A case-control study in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 8, 2018.

MOESSNER, R. *et al.* Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. **American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 6, p. 1289–1297, 2007.

MONTEIRO, P.; FENG, G. SHANK proteins: Roles at the synapse and in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 147–157, 2017.

OLIVEIRA, C.; HUBNER, M. M. C.; BUENO, M. R. DOS S. E P. **Um retrato do autismo no Brasil** Revista Espaço Aberto USP, , 2019. Disponível em: <<http://www.usp.br/espacoaberto/?materia=um-retrato-do-autismo-no-brasil>>

RUGGIERI, V. L.; ARBERAS, C. L. Autismo: importancia de la dismorfología en la identificación de entidades médicas asociadas. **Revista de Neurología**, v. 64, n. S01, p. S27, 2017.

SAÚDE, M. DA. **2 de abril: Dia Mundial de Conscientização do Autismo** Brasília2011, , 2011. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2011/01_abr_autismo.html>

SAVALL, A. C. R.; DIAS, M. **TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: do conceito ao processo terapêutico**. [s.l: s.n.].

SPEED, H. E. *et al.* Autism-associated insertion mutation (InsG) of shank3 exon 21 causes impaired synaptic transmission and behavioral deficits. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 26, p. 9648–9665, 2015.

TEIXEIRA, F. M. **MUTAÇÕES CROMOSSÔMICAS E PRINCIPAIS SÍNDROMES**. v. 151, p. 10–17, 2015.

YI F *et al.* Autism-Associated SHANK3 Haploinsufficiency Causes Ih-Channelopathy in Human Neurons. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 100–106, 2016.

ZILBOVICIUS, M.; MERESSE, I.; BODDAERT, N. Autismo: Neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. SUPPL. 1, p. 21–28, 2006.