

# ALTERAÇÕES NOS GENES SETD5 E SHANK3 PODEM ESTAR ASSOCIADAS À UM PIOR PROGNÓSTICO DO AUTISMO?

## CAN CHANGES IN THE SETD5 AND SHANK3 GENES BE ASSOCIATED WITH A WORSE PROGNOSIS OF AUTISM?

Eduarda Lavínia Mota de Miranda<sup>1</sup>

Ana Karoline Lacerda Sousa Silva<sup>2</sup>

Ana Paula Vasconcelos Páuda<sup>3</sup>

Fernanda Emanuele Pereira Domingues<sup>4</sup>

Letícia Orlandi Rosa<sup>5</sup>

Francielle Marques Araújo<sup>6</sup>

Sabrina Thalita dos Reis<sup>7</sup>

**Resumo:** O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um transtorno neuropsicomotor genético e ambiental. Nos últimos anos, muito se discute sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEA. Nesse sentido, fatores ambientais, genéticos e epigenéticos têm sido destacados. Mutações nos genes SETD5

1 Faculdade Atenas Passos- MG, Brasil

2 Faculdade Atenas Passos- MG, Brasil

3 Faculdade Atenas Passos- MG, Brasil

4 Faculdade Atenas Passos- MG, Brasil

5 Faculdade Atenas Passos- MG, Brasil

6 Faculdade Atenas Passos- MG, Brasil

7 Laboratório de Investigação Médica (LIM55), Departamento de Urologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brasil



e SHANK3 foram associadas aos fenótipos TEA, considerando diferentes sinais e sintomas. O gene SETD5 está relacionado a alterações cognitivas como deficiência intelectual, fala/atraso no desenvolvimento. Por outro lado, as crianças com mutações no gene SHANK3 expressam indicadores associados a um comportamento mais agressivo e condições epiléticas. Os genes SETD5 e SHANK3 estão intrinsecamente relacionados ao fenótipo TEA, porém tais alterações genéticas associadas ao TEA não são bem compreendidas, portanto, pesquisa e estudos sobre o assunto devem ser realizados. Esta revisão compila os resultados da análise de alterações em tais genes e avalia quais delas representam um pior prognóstico para um paciente diagnosticado com autismo, com o intuito de promover um diagnóstico precoce, melhor

qualidade de vida e, talvez, no futuro, um tratamento mais direcionado.

**Palavras-chaves:** setd5, shank3, autismo, prognóstico

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a genetic neuropsychomotor disorder and environmental. In recent years, much has been discussed about the risk factors associated with ASD development. In this sense, environmental, genetic and epigenetic factors have been highlighted. Mutations in the SETD5 and SHANK3 genes were associated with TEA phenotypes, considering different signs and symptoms. The SETD5 gene is related to cognitive changes such as intellectual disability, speech/developmental delay. On the other hand, children with mutations in the SHANK3 gene ex-



press indicators associated with a more aggressive and epileptic conditions. The SETD5 and SHANK3 genes are intrinsically related to the ASD phenotype, however such genetic alterations associated with ASD are not well understood, therefore, research and studies on the subject should be carried out. this review compiles the results of the analysis of changes in such genes and assesses which of them represent a worse prognosis for a patient diagnosed with autism, in order to promote an early diagnosis, better quality of life and, perhaps, in the future, a more directed.

**Keywords:** setd5, shank3, autism, prognosis

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno

neuropsicomotor genético e ambiental (CROWELL et al., 2019).

As principais características envolvem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), comportamentos agressivos e dificuldades de linguagem e/ou aprendizagem (ROCHA et al., 2019). Possui maior incidência em meninos, sendo quatro vezes mais prevalente neste gênero (MIZUNO et al., 2019; FROMBONNE, 2005). Os principais sintomas começam a aparecer entre 12 e 14 meses (ROCHA et al., 2019). Cerca de 28% dos pacientes com TEA relatados também possuem déficit/transtorno de hiperatividade (TDAH).

Quando associados, podem levar a prejuízos mais significativos na adaptação e pior qualidade de vida (MIZUNO et al., 2019). Os fatores de risco ainda não foram esclarecidos, mas estudos mostram que a idade dos



pais com mais de 35 anos, além de hábitos inadequados como alcoolismo e tabagismo, pode aumentar as chances de desenvolver síndromes neuropsicomotoras (STYLES et al., 2020). O sequenciamento genômico é um mecanismo essencial para a compreensão de genes relacionados ao TEA, destacando possíveis variantes raras e de novo que contribuem para os fatores de risco relacionados ao autismo (SATTERSTROM et al., 2020). Um dos mais extensos estudos de exomas mostraram cerca de 102 genes associados com TEA e autismo categorizado como um distúrbio poligênico (SATTERSTROM et al., 2020). Atualmente, há um predomínio de TEA relacionado a mutações nos genes SETD5 e SHANK3. Dada a realidade atual do diagnóstico de crianças com TEA em estágio inicial, e cientes da importância

das alterações genéticas não só no diagnóstico, mas também no aconselhamento genético, realizamos uma revisão integrativa para compreender a relação entre indivíduos com mutações nesses genes, características presentes em cada caso, e seu prognóstico. Este artigo procura aprofundar em como as mutações em ambos os genes podem resultar em fenótipos correlacionados com TEA. Adicionar isso às informações extraídas por meio do sequenciamento genômico aumenta a previsão de um pior prognóstico. Em última análise, esta associação pode contribuir para um monitoramento mais eficaz e melhorar a qualidade de vida das crianças com autismo.

## **METODOLOGIA**

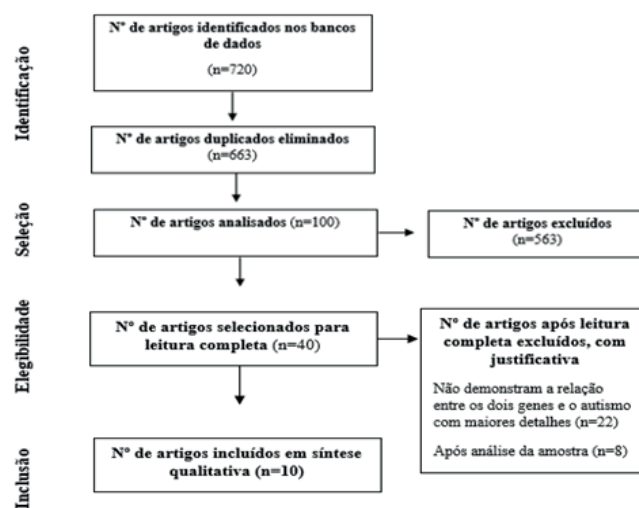
Para a construção desta revisão, foram selecionados arti-



gos do banco de dados eletrônicos PubMed e Google Acadêmico. A busca por publicações científicas foi realizada de janeiro a março de 2021. Foi consultado o site dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) da biblioteca virtual em saúde para busca de descritores em português e inglês. Para a busca, foram utilizados os descritores com o operador booleano AND: “setd5 and autism” e “shank3 and autism”. Os critérios de inclusão foram: todos os artigos que responderam à ques-

ção norteadora “Dentre as características expressas pelos genes SETD5 e SHANK3 no autismo, qual delas induz a um pior prognóstico?”, e que se tratassem de artigos originais. Assim, os critérios de exclusão foram todos os artigos publicados fora deste período, em outros idiomas que não os mencionados, e os que se enquadram no modelo de artigo de revisão (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.



**RESULTADOS:**

Após a coleta de materiais nos bancos de dados eletrônicos, 10 estudos foram incluídos. De modo que esses, retratam de maneira individual a análise da relação existente entre o gene SETD5 e o autismo e o gene SHANK3 e o autismo. Os estudos em animais usaram camundongos heterozigotos SETD5<sup>+/-</sup>. (MOORE et al., 2019), coletaram neurônios corticais, modificando propositalmente sua estrutura. Verificaram as consequências funcionais da morfologia alterada e hipoconectividade presente em tais camundongos. O mesmo foi observado por (NAKAGAWA et al., 2020); no entanto, eles aplicaram testes comportamentais. (SESSA et al., 2019) para analisar como o gene SETD5 controla a formação de sinapses, induziu o silenciamento desse gene em

células progenitoras neurais. Assim, constatou-se que existem distúrbios durante o desenvolvimento embrionário. Estudos sobre os genes SETD5 em humanos foram baseados no sequenciamento de DNA completo (KUECHLER et al. T, 2014); (GROZEVA et al., 2014). (KUECHLER et al. T, 2014) investigaram a sequência de codificação de 565 genes em 996 indivíduos com deficiência intelectual moderada a grave. Mutações em SETD5 do tipo LoF (perda de função) foi identificado, relativamente frequente em deficiências intelectuais (GROZEVA et al., 2014) por sua vez, avaliou inicialmente 250 indivíduos, tendo como critérios de inclusão: atraso de desenvolvimento, com ou sem características adicionais (por exemplo, craniofacial dismorfismo, malformações de órgãos, etc.), de difícil reconhecimento pelos pro-



fissionais clínicos. O DNA genômico foi coletado de todos os pacientes, mas apenas 6 tinham mutações diferentes em SETD5, com duas variantes de sequência intragênica e quatro microdeleções (GROZEVA et al., 2014). Em contraste, estudos relacionados ao gene SHANK3 referem-se a sinais clínicos mais graves. (YI et al., 2016) responsáveis por criar mutações condicionais no gene SHANK3 em células-tronco embrionárias humanas, demonstrando sua importância na regulação da corrente catiônica ativada por hiperpolarização (Ih). Assim, a haploinsuficiência em SHANK3 afeta a arborização dendrítica e, portanto, transmissão sináptica. (TOROSSIAN et al., 2020) submeteram camundongos a uma redução de 50% em níveis SHANK3. Os resultados são semelhantes aos da haploinsuficiência em “canopatias

humanas”, de modo que essa diminuição pode inibir completamente o controle sináptico. Reduzindo o Ih e, conseqüentemente, aumentando a entrada de potenciais nos neurônios, causando hiperexcitação e conseqüentemente quadros epilépticos/convulsivos (TOROSSIAN et al., 2020). Os mesmos resultados foram obtidos em camundongos SHANK3 - / - (TATAVARTY et al., 2020). (MEI et al., 2016) aplicaram uma reexpressão de SHANK3 em camundongos adultos condicionais, demonstrando uma melhora na composição sináptica de proteínas e ajuste de características comportamentais, como déficit de atenção e comportamento estereotipado. Por outro lado, estudos aplicados a seres humanos buscaram avaliar possíveis mutações no gene SHANK3; neste sentido (MEGUID et al., 2020) analisou inicialmente quarenta



crianças com TEA avaliado através do Revised Autism Diagnosis Interview (DSM-5) e do Curta Aplicação de teste de Perfil Sensorial (SSP). Como resultado, eles descobriram que: apenas três crianças tinham variações do número de cópias (CNVs) na forma de microduplicação em 22q13.3.

Seus sinais clínicos eram mais graves, apresentava comportamento estereotipado; em 1 dos 3 casos, a epilepsia foi frequente, e, em outro caso, havia variações na atividade epiléptica subcortical. Em um estudo semelhante, um sequenciamento completo do exoma foi realizado em um menino de 14 anos e seus pais. Este trabalho evidenciou duas mutações de novo apenas no probando, ambas localizadas na ilha CpG no exon de SHANK (ZHU et al., 2018). Assim, estudos realizados com o gene SETD5 em camundongos utilizaram técnicas

semelhantes e obtiveram; como resultado, a prova do papel do gene SETD5 no controle neural. Portanto, sua redução ou silenciamento causa uma alteração na via sináptica, expressa clinicamente por deficiência intelectual, fala e atraso no desenvolvimento. Em contraposição, estudos do gene SHANK3 demonstram clinicamente o comportamento agressivo e autoestimulante na maioria dos pacientes analisados. Reforçando assim o prognóstico mais crítico de pacientes com alterações no SHANK3.





Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados

Autor	País/ Ano	Classificação do estudo / Nível de evidência	Amostra
TOROSSIAN et al.	EUA 2020	In vivo experimental D5	Camundongos SHANK3 heterozigotos +/-.
MEGUID et al.	Egito 2020	Estudo descritivo transversal	Inicialmente, 40 crianças realizaram o sequenciamento genômico. Somente 3 (2 meninos e 1 menina) tiveram alterações no gene SHANK3. Essas 3 crianças foram acompanhadas ao longo do estudo.
NAKAGAWA et al.	Japão 2020	In vivo experimental D5	Camundongos SETD5 +/- transgênicos.
TATAVARTY et al.	EUA 2020	In vivo experimental D5	Culturas associadas foram preparadas a partir do córtex visual de Long evans. WT (selvagens) ou camundongos SHANK3b KO.
MOORE et al.	EUA 2019	In vivo experimental D5	Conjunção com neurônios corticais primários, camundongos SETD5 +/- transgênicos. Criados no Axion Maestro (MEA).
SESSA et al.	Itália 2019	In vivo experimental D5	Camundongos SETD5 +/- transgênicos.
ZHU et al.	EUA 2018	Estudo descritivo transversal	Criança do sexo masculino com 13 anos de idade, foi monitorado. Europeu, diagnosticado com autismo e deficiência intelectual moderada.
MEI et al.	EUA 2016	In vivo experimental D5	Camundongo SHANK3 <sup>fl/fl</sup>
YI et al.	EUA 2016	In vivo experimental D5	Células embrionárias humanas H em conjugação com camundongos SHANK3 +/- e SHANK3 +/- transgênicos
GROZEVA et al.	Reino Unido 2014	Estudo coorte 2B	996 indivíduos diagnosticados com deficiências intelectuais foram examinados.

## DISCUSSÃO

Nossa revisão mostrou que o gene SETD5 está relacionado a alterações mais leves, enquanto o gene SHANK3 está mais associado à expressão complexa de TEA, em muitos casos acompanhado de epilepsia. Ainda hoje, o autismo não tem um diagnóstico preciso. (FERNANDES et al., 2018) pesquisas são então direcionadas na tentativa

de encontrar o fator inicial que desencadeia o transtorno. Assim, (FERNANDES et al., 2018) estudos apontam o gene SETD5 como forte influenciador no autismo, e a análise conjunta com o gene SHANK3 pode prever um pior prognóstico. O gene SETD5 está ligado à deficiência intelectual e TEA. Além disso, segundo (MOORE et al., 2019), esse gene é membro da família do domínio SET, responsável por codi-



ficar uma suposta histona metiltransferase (HMT). No entanto, de acordo com outros estudos, SETD5 e seu modelo MLL5 não têm atividade metiltransferase. (NAKAGAWA et al., 2020) recentemente, provou que o gene SETD5 se liga a complexos de regulação da cromatina e histona desacetilase-3 (HDAC3) complexos. Portanto, (NAKAGAWA et al., 2019) identificou em indivíduos com deficiência intelectual (ID) e TEA a perda da função heterozigótica em genes que codificam componentes do complexo HDAC3, assumindo uma ligação entre o gene SETD5 e o complexo HDAC3. Além disso, há evidências de que a perda da função do gene SETD5 pode causar defeitos no desenvolvimento neurológico humano. (MOORE et al., 2019) a hipótese proposta é que essa perda de função está ligada aos neurônios do córtex cerebral,

implicando na patogênese do TEA.

Mesmo assim, (SESSA et al., 2019) relataram que a haploinsuficiência de SETD5 H3K36me3 é responsável por alterações no sistema neural, causando a perda da fidelidade sináptica neuronal.

Em pacientes com transtorno do espectro do autismo, em que a haploinsuficiência (em mais de 90% dos casos) leva a deficiências associadas à fala, linguagem e atraso no desenvolvimento motor 10. O estudo de (SESSA et al., 2019), propõe um teste de amostra da perda de função SETD5 em camundongos. Os resultados mostraram uma redução de 50% no mRNA, afetando a formação de sinapses nos neurônios (SESSA et al., 2019). O estudo mostra os efeitos da ligação de genes SETD5 inativos a H3K36me3 de modo que, na perda do complexo



H3K36me3-SETD5, o comprimento da fita transcrita realizada pela RNA polimerase II é afetado (SESSA et al., 2019).

Além disso, o mesmo artigo aplica testes comportamentais em mutantes SETD5 submetendo os ratos a testes de interação social. Um exemplo seria colocar um camundongo sozinho em uma gaiola neutra por 10 minutos, então outro camundongo de uma cepa diferente e do mesmo sexo seria adicionado e observado (SESSA et al., 2019). Assim, eles descobriram que os ratos mutantes não mostraram ansiedade; no entanto, houve comprometimento de habilidades, dificuldade de socialização e contração excessiva do membro posterior, o que indica um sinal neurológico (Sessa et al., 2019). (KUECHLER et al., 2014) também relataram mutações LoF (perda de função) e microdele-

ções no gene SETD5. Estudo aplicado a 6 indivíduos, a maioria com certo grau de anormalidades comportamentais, incluindo déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo e comportamento estereotipado (KUECHLER et al., 2014). Eles também observaram essas características em (GROZEVA et al., 2014) outro estudo aplicado a 996 indivíduos com deficiência intelectual moderada a grave, demonstrando a existência de variantes essenciais de splice e missense. Este estudo ainda foi possível verificar que as mutações LoF em SETD5 são as causas mais prováveis de deficiência intelectual (GROZEVA et al., 2014). Em outra análise (YI et al., 2016), mutações de um único gene em SHANK3 que resultam em haploinsuficiência foram observadas com frequência em transtornos do espectro do autismo. Em (YI et al., 2016),



com foco em investigar o papel dessas mutações em neurônios humanos por meio de mutações condicionais no Gene SHANK3 em células-tronco embrionárias H1 humanas. Os resultados enfatizam uma ligação entre canais de proteína SHANK3 e HCN (canal cíclico ativado por hiperpolarização) afetando o Ih (corrente catiônica ativada por hiperpolarização) de células neuronais (YI et al., 2016). Esses canais controlam a excitabilidade neuronal, potenciais de membrana em repouso, integração dendrítica de potenciais sinápticos e a oscilação rítmica dos neurônios. A haploinsuficiência ou a exclusão de SHANK3 - / - resulta em maior resistência à entrada de potenciais de forma que essas células sejam hiperexcitáveis, prejudicando as correntes ih (YI et al., 2016). Consequentemente, atinja o potencial de ação do li-

miar de disparo mais cedo, o que aumenta o número de sinapses formadas. Ainda, neste estudo (YI et al., 2016), foi observado que as mudanças no canal HCN têm uma forte correlação clínica com distúrbios neurológicos humanos, incluindo epilepsia, distúrbio do sono e dificuldade de aprendizagem. Esses dados concordam com a hipótese de exclusão do gene SHANK3 em indivíduos com TEA, já que a maioria deles tem dificuldades de aprendizagem, memória prejudicada e, em casos mais complexos, presença de epilepsia. Assim, (YI et al., 2016) mostram que a proteína SHANK3 desempenha um papel fundamental no suporte de canais de HCN durante o desenvolvimento neuronal. Além disso, a manipulação farmacológica pode controlar correntes, representando uma medida terapêutica potencial (YI et al., 2016). Foi iden-



tificado em (TATAVARTY et al., 2020) que a perda de SHANK3 resulta na abolição da escala sinótica e da plasticidade homeostática intrínseca em neurônios piramidais neocorticais. Esta abolição prejudica a homeostática compensação e causa vulnerabilidade em circuitos centrais durante distúrbios sensoriais (TATAVARTY et al., 2020).

Nesse estudo, (TATAVARTY et al., 2020) reduziu os níveis de SHANK3 em camundongos em 50% usando RNAi para induzir o knockdown (redução da expressão gênica). A redução de 50% é semelhante à haploinsuficiência nas alterações do gene SHANK3 em humanos. Usando RNAi inibe a expressão de genes durante a tradução ou evita a transcrição de genes específicos (TATAVARTY et al., 2020). Foi descoberto por (TATAVARTY et al., 2020) que o

SHANK3 KD aboliu completamente o alargamento sináptico, demonstrando que a perda de 50% do SHANK3 é suficiente para cancelar completamente a escala sináptica. Também foi demonstrada a excitabilidade intrínseca comparando as taxas de trigger e a curva atual com bloqueadores sinápticos. Depois de incluir SHANK3 individualmente neurônios cultivados e bloqueando o “spiking” com tetrodotoxina (TTX) por 24 horas, (TATAVARTY et al., 2020) observaram que TTX não afetou a excitabilidade em neurônios SHANK3 KD, indicando a ausência de plasticidade homeostática intrínseca. Tanto como o escalonamento sináptico e o papel da plasticidade intrínseca é restaurar gradualmente as taxas de gatilho (FRH) e compensar as impulsos de acordo com a perturbação sensorial, foi demonstrado



que os neurônios de camundongos SHANK3 KO reagiram com a privação monocular de maneira diferente (TATAVARTY et al., 2020). As taxas de disparo de camundongos SHANK3 KO diminuíram mais lentamente em comparação com o tipo selvagem (WT)camundongos; no entanto, as taxas de disparo não foram recuperadas. Assim, a falta de SHANK3 contribui para a interrupção dessas principais formas de plasticidade homeostática. Além disso, a capacidade dos neurônios neocorticais de se submeter à recuperação homeostática após distúrbios sensoriais está comprometida. (TATAVARTY et al., 2020) também observaram que a haploinsuficiência de SHANK3 em camundongos gerou vários fenótipos comportamentais, como autolimpeza excessiva e comportamentos sociais anormais, sinais associados

com ASD. Outro estudo (TOROSSIAN et al, 2020) analisa os efeitos de perda de SHANK3 em 11 camundongos SHANK3 KO. O referido estudo constatou que, nesses ratos, o índice de proteína do cérebro (rCPS) aumentou significativamente devido ao aumento da tradução do mRNA (TOROSSIAN et al., 2020). Esse incremento resulta de uma tentativa de regular a síntese de proteínas na sinapse após o desacoplamento da função sináptica. Assim, o aumento da tradução do mRNA resultou em uma maior síntese de rCPS, o que pode estar relacionado à condição de deficiência intelectual e autismo (TOROSSIAN et al., 2020). Da mesma forma, (MEI et al., 2016) um terceiro experimento realizado com Camundongos SHANK3 fx / fx descobriram que camundongos com deficiência do gene SHANK3 tinham fenótipos mui-



to semelhantes ao TEA, como déficits comportamentais, comportamento repetitivo e compulsivo, déficit motor e ansiedade. Para analisar os efeitos do gene nesses camundongos (TOROSSIAN et al., 2020), SHANK3 foi reintroduzido em camundongos com essa deficiência de maneira controlada e em níveis adequados. Após os experimentos, melhorias foram observadas na função neural do estriado e na composição da proteína sináptica (TOROSSIAN et al., 2020). A reinserção em quantidades adequadas de SHANK3 melhorou os comportamentos de limpeza repetitivos e o déficit na interação social. Então, os três estudos mencionados acima conectam o déficit de SHANK3 a disfunções das vias sinápticas e demonstrar, por meio de estudos com camundongos, a relação desse gene com os fenótipos associados ao ASD.

(MEI et al., 2016) evidenciaram que, dados os mecanismos mencionados acima, 50% da haploinsuficiência de SHANK3 ou 50% da superexpressão pode resultar em fenótipos neuropsiquiátricos com predisposição à epilepsia.

Segundo (CHEN et al., 2017), esse gene está localizado em 22q13.3, uma área de acesso para rearranjos genômicos. No (MEGUID et al., 2020), 3 casos se referiram a pacientes com TEA com um número excedente de cópias de SHANK3. O primeiro, envolvendo um menino de 3 anos com autismo não verbal moderado, tinha uma duplicação de novo de SHANK3, uma história familiar de convulsões, deficiência intelectual e sintomas de hiperatividade. O segundo caso envolve uma menina de 5 anos, apontando para a presença de uma duplicação de novo referente ao gene estudado, com



diagnóstico de Síndrome de Asperger, ADHS e epilepsia (MEGUID et al., 2020). O terceiro caso, envolvendo um menino de 4 anos, também dobrou novamente no SHANK3, com autismo não verbal moderado a grave, deficiência intelectual leve, hiperatividade e eletroencefalograma (EEG) com presença de atividade epiléptica subcortical. Tais achados reforçam o papel crucial do gene SHANK3 no neurodesenvolvimento normal quando dosado corretamente (MEGUID et al., 2020). Além disso, (ZHU et al., 2018), um estudo transversal descritivo, reforça que as mutações em SHANK3 podem estar associadas a condições clínicas graves de autismo, não relacionadas a condições epilépticas ou convulsivas, mas relacionadas a comportamentos agressivos, estereotipados e autoestimulantes. Neste estudo (ZHU et al., 2018),

o sequenciamento completo do exoma (SGC) revelou duas variantes do novo SHANK3, sendo um uma mutação truncada e o outro um tipo missense. (COCHOY et al., 2015) demonstraram que indivíduos com mutações truncadas em SHANK3 apresentam diminuição da árvore dendrítica e menos sinapses excitatórias, o que é consistente com a apresentação clínica do paciente estudado.

Nesse caso, o paciente apresentava autismo moderado a grave.

## CONCLUSÃO

A análise dos artigos acima evidenciou que tanto o gene SETD5 quanto o gene SHANK3 estão intrinsecamente relacionados a alguns fenótipos específicos de TEA. Dito isso, o gene SETD5 possui um fenótipo





mais suave, comumente ligado a mudanças comportamentais tangentes à deficiência intelectual, aprendizagem e dificuldades de memória. O gene SHANK3 tem, por sua vez, um fenótipo mais complexo; as mutações neste gene expressam um prejuízo significativo na via sináptica, tornando os indivíduos com essa mutação genética propensos a condições epiléticas como as apresentadas em alguns casos clínicos de pacientes autistas. Concluímos que a análise precoce do sequenciamento genômico de crianças com TEA ajuda a propor um possível prognóstico quando mutações em um desses genes estiverem presentes, visto que crianças com mutações no gene SHANK3 possivelmente terão pior prognóstico. Portanto, novos estudos são necessários para um melhor entendimento do transtorno do espectro do autismo para mostrar

mais precisamente a relação entre os genes aqui discutido e, no futuro, uma possível terapia de alvo molecular.

### Referências bibliográficas

CHEN, Chia-Hsiang et al. Clinical and molecular characterization of three genomic rearrangements at chromosome 22q13.3 associated with autism spectrum disorder, *Psychiatric Genetics*: February 2017 - Volume 27 - Issue 1 - p 23-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ypg.0000000000000151>. Acesso em: 23 jan. 2022

COCHOY, Kolevzon A et al. Phenotypic and functional analysis of SHANK3 stop mutations identified in individuals with ASD and/or ID. *Mol Autism*. 2015 Apr 29;6:23. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-015->



- 0020-5. Acesso em: 23 jan. 2022
- CROWELL JA, Keluskar J, Gorecki A. Parenting behavior and the development of children with autism spectrum disorder. *Compr Psychiatry*. 2019 Apr; 90:21-29. Epub 2018 Nov 20. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.11.007>. Acesso em: 23 jan. 2022
- FERNANDES IR, Cruz ACP et al. Genetic variations on SETD5 underlying autistic conditions. *Dev Neurobiol*. 2018 May;78(5):500-518. Epub 2018 Mar 5. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dneu.22584>. Acesso em: 23 jan. 2022
- FROMBONNE E. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 10:3-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinpsych.2005.08.001>. Acesso em: 23 jan. 2022
- GROZEVA D. et al. De novo loss-of-function mutations in SETD5, encoding a methyltransferase in a 3p25 microdeletion syndrome critical region, cause intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2014 Apr 3;94(4):618-24. Epub 2014 Mar 27. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.006>. Acesso em: 24 jan. 2022
- KUECHLER A. et al. Loss-of-function variants of SETD5 cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3p25.3 syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015 Jun;23(6):753-60. Epub 2014 Aug 20. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.117>. Acesso em: 24 jan. 2022



ejhg.2014.165. Acesso em: 24 jan. 2022

MEGUID et al. Copy numbers variations of SHANK3 and related sensory profiles in Egyptian children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 75 (2020) 101558. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2020.101558>. Acesso em: 24 jan. 2022

MEI et al. Adult restoration of Shank3 expression rescues selective autistic-like phenotypes. *Nature* 530, 481–484 (2016). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature16971>. Acesso em: 24 jan. 2022

MIZUNO Y. et al. Structural brain abnormalities in children and adolescents with comorbid autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity

disorder. *Transl Psychiatry* 9, 332 (2019). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0679-z>. Acesso em: 24 jan. 2022

MOORE et al. Setd5 Haploinsufficiency Alters Neuronal Network Connectivity and Leads to Autistic-like Behaviors in Mice. UC San Diego. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/640554n1>. Acesso em: 24 jan. 2022

NAKAGAWA et al. The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression. *iScience*. 2020 Apr 24;23(4):101030. Epub 2020 Apr 6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101030>. Acesso em: 24 jan. 2022

ROCHA C. C. et al. The profile of the child population with sus-



- pected diagnosis of autism spectrum disorder attended by a Specialized Rehabilitation Center in a southern Brazilian city. *Physis* 29 (04) 25 Nov 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312019290412>. Acesso em: 24 jan. 2022
- SATTERSTROM F.K. et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020 Feb 6;180(3):568-584. e23. Epub 2020 Jan 23. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>. Acesso em: 24 jan. 2022
- SESSA et al. SETD5 Regulates Chromatin Methylation State and Preserves Global Transcriptional Fidelity during Brain Development and Neuronal Wiring. *Neuron*. 2019 Oct 23;104(2):271-289. e13. Epub 2019 Sep 9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.013>. Acesso em: 24 jan. 2022
- STYLES M. et al. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020 Jun 1;25:1682-1717. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/4873>. Acesso em: 24 jan. 2022
- TATAVARTY et al. Autism-Associated Shank3 Is Essential for Homeostatic Compensation in Rodent V1, *Neuron*, Volume 106, Issue 5, 2020, Pages 769-777.e4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.033>. Acesso em: 24 jan. 2022
- TOROSSIAN et al. Increased rates of cerebral protein synthesis in Shank3 knockout mice: Implications for a link between



synaptic protein deficit and dys-regulated protein synthesis in autism spectrum disorder/intellectual disability. *Neurobiol Dis.* 2021 Jan;148:105213. Epub 2020 Dec 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105213>. Acesso em: 24 jan. 2022

YI et al. Autism-associated SHANK3 haploinsufficiency causes Ih channelopathy in human neurons. *Science.* 2016 May 6;352(6286):Epub 2016 Mar 10. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aaf2669>. Acesso em: 24 jan. 2022

ZHU et al. Two de novo novel mutations in one SHANK3 allele in a patient with autism and moderate intellectual disability. *Am J Med Genet A.* 2018 Apr;176(4):973-979. Epub 2018 Feb 9. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38622>. Aces-

