



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ALBERTO VASQUES TOTES
EVERALDO ARAÚJO LEITE FILHO
GIOVANA CAVALCANTI ROLIM

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS DOS NEURÔNIOS
ESPELHOS NO CONTEXTO DO AUTISMO: REVISÃO INTEGRATIVA**

ALBERTO VASQUES TOTES
EVERALDO ARAÚJO LEITE FILHO
GIOVANA CAVALCANTI ROLIM

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS DOS NEURÔNIOS
ESPELHOS NO CONTEXTO DO AUTISMO: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Afya Faculdade de
Ciências Médicas da Paraíba como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.
Orientador: Dr. José Caetano da Silva
Filho.
Coorientadora: Tâmara Albuquerque
Guedes.

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

T717 Totes, Alberto Vasques.
Alterações genéticas e epigenéticas dos neurônios espelhos
no contexto do autismo: revisão integrativa / Alberto Vasques
Totes; Everaldo Araújo Leite Filho; Giovana Cavalcanti Rolim. –
Cabedelo, 2024.
14 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) –
Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
Orientador: Dr. José Caetano da Silva Filho.
Coorientadora: Tâmara Albuquerque Guedes.

1. Autismo. 2. Epigenética. 3. Neurônios espelhos. I. Leite Filho,
Everaldo Araújo. II. Rolim, Giovana Cavalcanti. III. Silva Filho, José
Caetano da. (orientador). IV. Guedes, Tâmara Alburquerque
(coorientadora). V. Título.

CDU: 618

ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS DOS NEURÔNIOS ESPELHOS NO CONTEXTO DO AUTISMO: REVISÃO INTEGRATIVA

GENETIC AND EPIGENETIC CHANGES OF MIRROR NEURONS IN THE CONTEXT OF AUTISM: INTEGRATIVE REVIEW

Alberto Vasques Tostes¹, Everaldo Araújo Leite Filho¹, Giovana Cavalcanti Rolim¹, José Caetano da Silva Filho², Tâmara Albuquerque Leite Guedes²

¹Discente da graduação em Medicina - AFYA – Ciências Médicas da Paraíba

²Docente da graduação em Medicina - AFYA – Ciências Médicas da Paraíba

RESUMO

O TEA (transtorno do espectro autista) é um transtorno neuropsiquiátrico que afeta a interação social, a comunicação e o comportamento. Os neurônios espelhos desempenham um papel fundamental na compreensão e imitação de ações, e seu funcionamento anormal tem sido implicado como um possível fator contribuinte para os déficits sociais observados em indivíduos com autismo. Objetivo desta revisão integrativa é identificar e analisar algumas das principais vias genéticas e epigenéticas associadas ao autismo e aos neurônios espelhos. Para realizar este trabalho foram realizadas buscas nas bases de dados da Pubmed, Scielo, BVS e nas revistas científicas, utilizando termos de pesquisa relevantes relacionados ao tema nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos artigos, teses e monografias que abordaram relacionados ao tema, como mutações de genes específicos, variações do número de cópias de genes e modificações epigenéticas em indivíduos com autismo. Os artigos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica e os dados relevantes foram extraídos e sintetizados. Espera-se que o estudo em questão contribua para o avanço do conhecimento sobre as alterações genéticas do autismo, proporcionando insights valiosos sobre a base genética do transtorno.

Palavras-Chave: neurônios espelhos, genética, autismo e epigenética.

ABSTRACT

ASD (autism spectrum disorder) is a neuropsychiatric disorder that affects social interaction, communication and behavior. Mirror neurons play a key role in understanding and imitating actions, and their abnormal functioning has been implicated as a possible contributing factor to the social deficits observed in individuals with autism. The objective of this integrative review is to identify and analyze some of the main genetic and epigenetic pathways associated with autism and mirror neurons. To carry out this work, searches were carried out in the Pubmed, Scielo, VHL and scientific journals databases, using relevant search terms related to the topic in Portuguese, English and Spanish. Articles, theses and monographs that addressed the topic were included, such as specific gene mutations, gene copy number variations and epigenetic modifications in individuals with autism. The selected articles were evaluated for methodological quality and relevant data were extracted and synthesized. It is hoped that the study in question will contribute to the advancement of knowledge about the genetic alterations of autism, providing valuable insights into the genetic basis of the disorder.

Keywords: mirror neurons, genetics, autism and epigenetics.

INTRODUÇÃO

O autismo, atualmente chamado de Transtorno do Espectro Autista (TEA), é um transtorno do desenvolvimento neurológico que cursa com comprometimento na comunicação e interação social, associado a padrões de comportamento restritivos e repetitivos. Os sinais do TEA começam na primeira infância e persistem na adolescência e vida adulta. A condição acomete cerca de 1 a 2% da população mundial, com maior prevalência no sexo masculino, e as causas são multifatoriais, com grande influência genética (Dalgallarrondo, 2017 p. 61; Arberas, 2019).

A compreensão das alterações genéticas no contexto do autismo é de extrema importância, uma vez que o transtorno é reconhecido como um distúrbio complexo e heterogêneo, afetando significativamente a vida das pessoas que vivenciam essa condição. Embora a etiologia exata do autismo ainda seja desconhecida, os estudos científicos abordados neste trabalho têm indicado a presença de um componente genético substancial na sua manifestação (Evangelho, 2021).

Nesse contexto, os neurônios espelhos têm sido objeto de interesse crescente nas pesquisas sobre o autismo. Estes neurônios são um grupo especializado de células nervosas que desempenham um papel crucial na compreensão e imitação de ações, permitindo que as pessoas aprendam observando os outros. Eles estão envolvidos em processos fundamentais, como a empatia, imitação, linguagem e aprendizagem motora que são partes afetadas nos indivíduos autistas (Geremias, 2017).

A compreensão das alterações genéticas destes neurônios e sua relação com o autismo pode fornecer insights significativos sobre os mecanismos subjacentes ao transtorno. Dessa forma, o presente estudo propõe uma revisão integrativa, com o objetivo de identificar algumas das principais vias genéticas e epigenéticas associadas ao autismo e aos neurônios espelhos, visando analisar os genes envolvidos neste transtorno (Geremias, 2017; Gil, 2017 pg. 42).

Ao investigar essas alterações, espera-se fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre esse tópico, contribuindo para uma melhor compreensão das bases biológicas do autismo e, potencialmente, abrindo caminho para intervenções mais eficazes e individualizadas no tratamento desta patologia.

METODOLOGIA

Para elaboração deste artigo optou-se pela revisão integrativa da literatura, que consiste em um método criterioso que proporciona ao leitor uma melhor compreensão dos conhecimentos produzidos acerca do tema investigado na pesquisa e objetiva a reunião e a síntese dos achados obtidos acerca de determinado assunto, de forma sistemática ordenada e abrangente, fornecendo informações sobre determinado problema de pesquisa, podendo apresentar diferentes finalidades como a definição de conceitos ou revisão de teorias (Gil, 2017, pg. 44).

A revisão integrativa obedece às seguintes fases: a) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa; b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos para amostragem; c) coleta dos dados que serão extraídos dos estudos; d) análise crítica dos estudos selecionados; e) interpretação dos resultados; f) apresentação da síntese estabelecida e revisão dos conteúdos.

Nesse contexto foi utilizada a seguinte questão norteadora: Quais são as principais alterações genéticas dos neurônios espelhos identificados em indivíduos com autismo e como essas alterações estão relacionadas aos déficits sociais e de comunicação observados no transtorno?

A coleta de dados para busca do material científico se deu através das bases de dados disponíveis na *USA National Library of Medicine* (MEDLINE/PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para cada base de dados foi usada uma estratégia de busca diferente para refinar melhor os artigos encontrados. Para isso, foi utilizada uma mesclagem dos seguintes descritores combinados com operadores booleanos: mirror neuron AND autism, genetics AND autism.

Os critérios de seleção da amostra foram: artigos publicados entre os anos de 2012 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem o tema pela leitura completa. Assim, foi possível selecionar 11 artigos, os quais foram utilizados integralmente para a construção deste trabalho, conforme consta no fluxograma.

Após a fase de escolha dos artigos, foram identificadas as informações pertinentes a serem extraídas das pesquisas, como: título do artigo, ano de publicação, país de origem, bases de dados utilizadas, título do periódico onde foram publicados, índice de impacto na área de saúde, delineamento do estudo, resumo, intervenção realizada, resultados obtidos e conclusão dos autores.

Esses dados foram organizados em tabelas e agrupados em categorias temáticas, permitindo uma análise clara e comparativa dos estudos selecionados. Em seguida, os resultados foram interpretados com base na literatura científica existente, buscando identificar padrões, tendências e conclusões consistentes relacionadas ao tema em estudo. Essa abordagem metodológica contribuiu para uma análise aprofundada e fundamentada dos dados obtidos por meio da revisão bibliográfica.

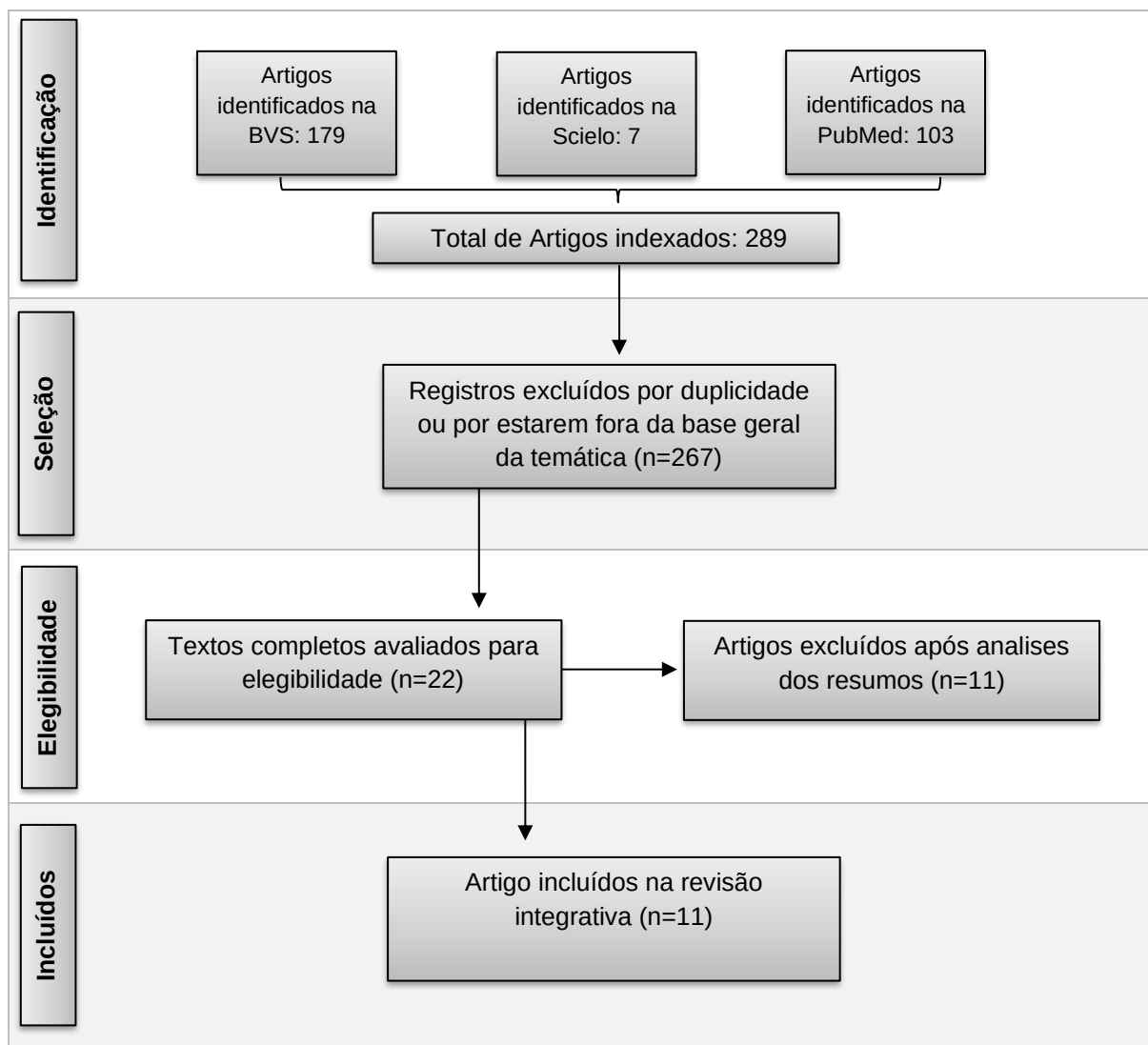
A partir da revisão da literatura e análise dos estudos, destacando os seguintes indexados nas bases de dados eletrônicos acerca da temática proposta, foram selecionadas 11 pesquisas que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos para composição e análise deste trabalho. Dos artigos selecionados, 06 estavam no idioma português, 04 em inglês e 01 em espanhol.

Além disso, foi utilizado como critério de inclusão, artigos publicados nos últimos 12 anos, os quais foram entre os períodos de 2012 a 2021. O uso de um grande intervalo de tempo se deu pelo motivo do tema proposto apresentar poucos estudos recentes, portanto se fez necessário aumentar a abrangência de busca para melhorar os resultados. Por fim, em relação as bases de dados dos estudos selecionados, 08 foram selecionados na Pubmed, 02 na Scielo e 01 na BVS. Durante a pesquisa, foram verificados todos os artigos científicos, dos quais estão listados no quadro 2.

Em relação aos critérios de exclusão foram removidos estudos que não correlacionavam o autismo com os aspectos genéticos ou ambientais. Ademais, também foram desconsiderados artigos encontrados em mais de uma base de dados, sendo estes contabilizados apenas uma vez.

A partir da análise realizada, optou-se por produzir um fluxograma utilizando a metodologia PRISMA que possibilite apresentar todos os artigos escolhidos de maneira sintética para uma visão mais ampla.

Quadro 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos artigos



Fonte: acervo dos autores, 2024

Os dados obtidos foram analisados por meio das seguintes etapas definidas como: uma leitura do material encontrado e posteriormente seleção destes trabalhos para análise criteriosa; na segunda etapa os dados foram agregados conforme características presentes nos artigos.

RESULTADOS

Os dados e informações obtidas na busca dos artigos foram organizados em tabelas e agrupados em categorias temáticas, permitindo uma análise clara e comparativa dos estudos selecionados. Em seguida, os resultados foram interpretados com base na literatura científica existente, buscando identificar padrões, tendências e conclusões consistentes relacionadas ao tema em estudo. O quadro 1 apresenta uma análise mais geral dos artigos, a distribuição das publicações segundo título, autor, ano, base de dados e objetivo geral.

Quadro 1. Distribuição das publicações segundo título, autor, ano, base de dados e objetivo geral

Título	Autor	Ano	Base de Dados	Objetivo
Autismo: Aspectos genéticos y biológicos	ARBERAS, Claudia	2019	BVS	Avaliar as bases neurobiológicas, hereditárias, genéticas e ambientais do autismo.
The familial risk of autism	SANDIN, et. al.	2014	PubMed	Analisar estimativas de agregação familiar e herdabilidade do TEA.
Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders	BOCCUTO, Lauri	2013	PubMed	Verificar estudos genéticos associados aos transtornos do espectro do autista envolvidos na interação neuroligina-neurexina na sinapse de glutamato: NLGN3, NLGN4, NRXN1, CNTNAP2 e SHANK3.
As alterações genéticas e a neurofisiologia do autismo	KERCHE-SILVA, Leandra	2020	PubMed	Analisar as principais etiologias associadas ao autismo, além de suas consequentes alterações neurofisiológicas.
Lack of association between NLGN3, NLGN4, SHANK2 and SHANK3 gene variants and autism spectrum disorder in a Chinese population	LIU, Yanyan	2013	PubMed	Investigação das Mutações em nível de sequência e variações estruturais de genes NLGN4, NLGN3, SHANK2 e SHANK3 em indivíduos com TEA.
Social decision making in autism: On the impact of mirror neurons, motor control, and imitative behaviors	KHALIL, et. al.	2018	PubMed	O Sistema de Neurônios Espelho (SNM) como papel crucial na percepção de ação e comportamento imitativo, o qual é sugerido na análise de pacientes com TEA.
Fenótipo TEA – Associações de Genótipos em Gêmeos Monozigóticos e Dizigóticos Concordantes e Discordantes Estratificados por Gravidade de Traços Autísticos	HU, Valerie	2019	PubMed	Investigar como a genética influencia comportamentos e traços específicos associados ao autismo entre gêmeos monozigóticos versus dizigóticos, concordantes ou discordantes para o diagnóstico de autismo.
Uma visão geral dos principais fatores genéticos, epigenéticos e ambientais envolvidos no transtorno do espectro autista com foco na atividade sináptica.	MASSINI, Elena	2020	PubMed	Avaliação das alterações epigenéticas, incluindo metilação do DNA e potenciais biomarcadores relacionados ao TEA.
Autismo no Brasil: uma revisão sobre estudos em neurogenética	EVANGELHO, et al.	2021	PubMed	Realização de estudos em neurogenética na população brasileira, capazes de auxiliar no desenvolvimento de medidas terapêuticas e testes moleculares mais efetivos.
A patogênese do transtorno do espectro autista	SANABRIA, et. Al.	2021	SciELO	Investigação dos mecanismos que contribuem para a produção do transtorno do espectro do autismo (TEA),

				especialmente os componentes genéticos e imunológicos.
Transtorno do espectro autista: estudo de uma série de casos com alterações genéticas	FREITAS, Ariane	2017	SciELO	Analisar alterações genéticas encontradas em pacientes com TEA, averiguados no Laboratório TEA da Universidade Presbiteriana Mackenzie e testes genéticos realizados em laboratórios comerciais.

Fonte: acervo dos autores, 2024

Dos artigos acima, os conteúdos abordados destacaram as relações do autismo com genes específicos, exposições a fatores ambientais e pesquisas genéticas com determinadas populações de indivíduos autistas. Além disso, também foram abordados estudos de neurociência que buscavam identificar a relação de como os neurônios espelhos são afetados na percepção de ação nos comportamentos imitativos.

DISCUSSÃO

Herança Genética do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Segundo Massini (2020), as recentes pesquisas científicas enfatizam a notável participação dos elementos genéticos e epigenéticos no desenvolvimento do autismo, embora se reconheça cada vez mais a interação com aspectos do ambiente. Além dos fatores genéticos, elementos ambientais como exposição a substâncias poluentes, toxinas, complicações durante a gravidez e a infância, bem como interações sociais e experiências de vida, também são considerados como influências importantes na manifestação do autismo.

Levando em conta estes conceitos, Hu (2019), relata que a primeira sugestão sobre a contribuição genética para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) surgiu em um estudo realizado com gêmeos na década de 1970. Esse tipo de estudo utiliza a concordância entre gêmeos monozigóticos (MZ), que compartilham 100% de sua informação genética, e gêmeos dizigóticos (DZ), que compartilham aproximadamente 50%, para estimar a herdabilidade genética de uma característica. Como a concordância entre gêmeos MZ é significativamente maior do que entre gêmeos DZ, isso sugere uma contribuição genética significativa para essa característica. No caso do autismo, estudos mostraram uma concordância alta entre gêmeos MZ (60-90%) em comparação com gêmeos DZ (5-40%).

Em um estudo populacional realizado por Sandin (2019), na Suécia, envolvendo mais de dois milhões de crianças nascidas entre 1982 e 2006, estimou a herdabilidade do TEA entre 45% e 56%. Além disso, uma análise de todos os gêmeos nascidos no Reino Unido entre 1994 e 1996 sugeriu uma herdabilidade de mais de 56% com base na concordância entre gêmeos MZ e DZ.

Apesar do reconhecimento do papel significativo da herdabilidade genética no TEA, apenas uma pequena fração de pacientes com TEA pode ter suas variantes genéticas associadas. Esse fenômeno, conhecido como "problema da herdabilidade ausente", é comum em doenças genéticas complexas. Várias teorias foram propostas para explicar essa aparente discrepância, incluindo

variantes genéticas mal caracterizadas, interações genéticas, penetrância incompleta, fatores epigenéticos e interações entre genótipo e ambiente (Massini, 2020).

Técnicas de análise genômica da nova geração

Em relação aos aspectos genéticos as principais categorias de alterações associadas ao autismo incluem mutações pontuais em genes específicos, deleções e duplicações de segmentos do DNA, e variações no número de cópias de genes. Estudos de associação genética e genômica funcional têm identificado genes e vias biológicas envolvidas no autismo, oferecendo insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes ao transtorno (Evangelho, 2021; Liu, 2013).

O avanço das tecnologias de análise genômica, como o sequenciamento de próxima geração (NGS), revolucionou a identificação de alterações genéticas associadas ao autismo. Técnicas específicas, como o sequenciamento do genoma completo (WGS) e o sequenciamento do exoma completo (WES), assim como a análise de variações do número de cópias (CNV), têm sido fundamentais no estudo do autismo, permitindo a identificação precisa de alterações genéticas em grande escala (Massini, 2020; Kanzi, 2020).

As principais categorias de alterações genéticas associadas ao autismo incluem mutações pontuais em genes específicos, deleções e duplicações de segmentos do DNA, e variações no número de cópias de genes. Estudos de associação genética e genômica funcional têm identificado genes e vias biológicas envolvidas no autismo, oferecendo insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes ao transtorno (Liu, 2013).

Neurônios Espelhos

Levando em conta estes aspectos mencionados sobre o autismo, existe um grupo de células denominadas de neurônios-espelho que são um tipo especializado de neurônios encontrados principalmente no cérebro dos mamíferos, incluindo humanos. Eles foram inicialmente descritos em macacos, especificamente na área F5 do córtex pré-motor. Posteriormente, foi observado que uma região análoga nos seres humanos, localizada no córtex pré-motor e no córtex parietal inferior, também contém estas células (Geremias, 2017; Khalil, 2018).

Os neurônios espelhos desempenham um papel crucial em várias funções cognitivas e sociais, incluindo empatia, imitação, aprendizagem por observação e teoria da mente (a capacidade de compreender os estados mentais dos outros). Através da ativação dos neurônios espelhos, o indivíduo é capaz de compreender e simular internamente as ações e experiências dos outros, permitindo uma maior capacidade de interação social e aprendizado social (Kerche-Silva, 2020).

Conforme relata a autora esses neurônios possuem a capacidade única de ativar tanto durante a execução de uma ação quanto durante a observação da mesma ação realizada por outra pessoa. Essa capacidade permite que os neurônios espelhos "espelhem" as ações observadas, gerando uma representação interna da ação executada por outra pessoa. Essa representação interna é pensada para ser fundamental para a compreensão de ações, intenções e emoções dos outros, bem como para a imitação e a aprendizagem social.

Além de um estímulo visual explícito (observação de uma ação), esses neurônios também podem ser estimulados por eventos que têm apenas uma conexão indireta com uma determinada ação. Por exemplo, a partir de um som habitualmente associado a uma ação, como o som de uma casca de amendoim se quebrando, ou através da dedução implícita da continuidade de uma ação, como quando um macaco observa o movimento de uma mão em direção a um objeto que está oculto por um obstáculo colocado depois que o objeto foi apresentado ao animal (Geremias, 2017; Khalil, 2018).

Ainda de acordo com os autores, não são apenas as ações manuais que podem ativar os neurônios espelho. Por exemplo, existem neurônios que são ativados quando o primata realiza e/ou observa ações relacionadas à boca, como lamber, morder ou mastigar alimentos. Além disso, na mesma área onde esses neurônios são encontrados, há uma pequena porcentagem de células que disparam quando o macaco observa o experimentador realizando ações faciais comunicativas em sua frente.

Sabendo disso os neurônios espelho foram associados a várias modalidades do comportamento humano: imitação, teoria da mente, aprendizado de novas habilidades e leitura da intenção em outros humanos e a sua disfunção poderia estar envolvida com a gênese do autismo. Além disso, considerando que a capacidade humana de abstrair intenção a partir da observação de consciência é considerada crucial na transmissão de cultura. A descoberta dos neurônios-espelho é de importância fundamental para compreender-se o que faz o ser humano diferente, em termos cognitivos (Geremias, 2017; Khalil, 2018).

De acordo com os autores as crianças com autismo têm grande dificuldade para se expressar, compreender e imitar sentimentos como medo, alegria ou tristeza. Por isso se fecham num mundo particular e acabam desenvolvendo sérios problemas de socialização e aprendizado. Esse comportamento relacionado ao autista reflete um quadro compatível com a falha do sistema de neurônios-espelho.

O entendimento de ações (essencial para a tomada de atitude em situações de perigo), a imitação (extremamente importante para os processos de aprendizagem) e a empatia (a tendência em sentir o mesmo que uma pessoa na mesma situação sente, a qual é fundamental na construção dos relacionamentos) são funções atribuídas aos neurônios-espelho e são exatamente essas funções que se encontram alteradas em indivíduos autistas (Raposo, 2015).

No contexto do autismo, o estudo dos autores mencionados tem sugerido que estes neurônios podem estar disfuncionais, contribuindo para os déficits sociais e de comunicação observados nos indivíduos afetados pelo transtorno. Diversas teorias têm sido propostas para explicar as alterações nos neurônios espelhos no autismo, incluindo a hipótese do "déficit de espelhamento" e a hipótese da "superação sensorial"

A hipótese do "déficit de espelhamento" sugere que os neurônios espelhos nos indivíduos com autismo apresentam uma menor ativação ou conectividade anormal, resultando em uma dificuldade em compreender e imitar as ações dos outros. Por outro lado, a hipótese da "superação sensorial" propõe que os neurônios espelhos nos indivíduos com autismo podem estar hiperativos, levando a uma sobrecarga sensorial e dificuldade em filtrar informações sociais relevantes (Raposo, 2015).

Ainda na definição do autor os neurônios-espelho são considerados importantes para a compreensão da ação, empatia, imitação e aprendizado social. Eles desempenham um papel fundamental na capacidade dos seres humanos de compreender as intenções e emoções dos outros, bem como na aprendizagem por meio da observação e imitação de comportamentos. Acredita-se que esses neurônios tenham implicações importantes para várias áreas, incluindo psicologia, neurociência social, desenvolvimento cognitivo e até mesmo terapias para transtornos como autismo e esquizofrenia.

Tendo em vista este aspecto existem alguns genes que desempenham um papel fundamental na formação e estabilização das conexões entre os neurônios em pessoas com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Esses genes foram associados a alterações nos neurônios espelhos, com estudos revelando mutações neles em uma proporção considerável de indivíduos autistas. Isso sugere que eles desempenham um papel crucial na origem e desenvolvimento do transtorno (Arberas, 2019; Boccuto, 2013; Liu, 2013,).

Nesse contexto de acordo com autores mencionados, os mecanismos como a sinalização neuronal, a plasticidade sináptica, a regulação da expressão gênica e o desenvolvimento cerebral, são afetados por essas alterações genéticas. Essas descobertas têm implicações significativas para o diagnóstico precoce, estratificação de pacientes, prognóstico e desenvolvimento de terapias personalizadas. Abordagens terapêuticas emergentes, como a terapia gênica e a terapia com moduladores de vias biológicas específicas, baseadas nas evidências genéticas disponíveis, representam uma promissora fronteira na busca por tratamentos mais eficazes para o autismo.

Influências Genéticas e Epigenéticas no Autismo

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por uma condição neurobiológica complexa que afeta o desenvolvimento cerebral, comportamento e interações sociais. Sua fisiopatologia envolve uma interação multifatorial de causas genéticas, ambientais e neurobiológicas. Estudos sugerem uma base genética significativa para o autismo, com múltiplos genes contribuindo para a suscetibilidade, embora não haja um único gene causador. Alterações neurobiológicas também são observadas, incluindo diferenças na estrutura e função cerebral, conectividade neural alterada e anormalidades em regiões associadas ao processamento social e emocional (Ribeiro, 2013).

Uma teoria importante sugere que o autismo resulta de uma desregulação no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central, incluindo desequilíbrios nos sistemas de neurotransmissores e alterações na plasticidade cerebral. Além disso, fatores ambientais, como exposição a toxinas, complicações durante a gravidez e infecções maternas, podem influenciar o risco de autismo em indivíduos geneticamente suscetíveis (Masini, 2020; Kerche-Silva, 2020).

Segundo os autores as características clínicas do autismo variam amplamente, mas podem incluir dificuldades na comunicação, tanto verbal quanto não verbal, problemas na interação social e compreensão das emoções dos outros, comportamentos repetitivos, sensibilidades sensoriais incomuns e resistência a mudanças na rotina. A compreensão contínua da fisiopatologia do autismo é crucial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas e abordagens que melhorem a qualidade de vida das pessoas afetadas.

Uma das principais vias genéticas que sugerem relação do autismo com os neurônios espelhos é a via da ocitocina, um importante neuro-hormônio envolvido na regulação social e emocional. Estudos têm identificado variantes genéticas nos receptores de ocitocina, como o gene OXTR, que podem estar relacionadas aos déficits sociais observados no autismo (Freitas, 2017; Khalil, 2018).

Além disso, mais genes como SHANK3, NLGN3 e NLGN4 e FOXP2 estão envolvidos na formação e estabilização das sinapses neuronais, têm sido associados a alterações nos neurônios espelhos em indivíduos com autismo. Segundo os estudos dos autores foram identificadas mutações nesses genes em uma proporção significativa de indivíduos com esta condição, sugerindo um papel crucial na patologia do transtorno (Arberas, 2019; Boccuto, 2013; Coelho, 2012).

O quadro abaixo demonstra alguns dos principais genes envolvidos na fisiopatologia do autismo e alterações neurais segundo os dados dos autores:

Quadro 2. Principais genes envolvidos na patogênese do autismo e suas características:

Principais Genes Associados ao TEA		
GENE	Características Fenotípicas	Referência
OXTR	Dificuldade em habilidades sociais, sensibilidade ao estresse e suscetibilidade a transtornos psiquiátricos.	FREITAS, 2017
SHANK2	Deficiência Intelectual e Comportamento Repetitivo	MASSINI, 2020 LIU, 2013
SHANK3	Dismorfismo Leve, hipotonia, deficiência intelectual não verbal.	BOCUTTO, 2013 SANABRIA, 2021 LIU, 2013
NLGN3 E NLGN4	Hipersensibilidade sensorial e deficiência intelectual	BOCCUTO, 2013 LIU, 2013
FOXP2	Deficiência intelectual e dispraxia verbal	SANABRIA, 2013

Fonte: acervo dos autores, 2024

De acordo com os autores as características fenotípicas associadas a mutações no gene OXTR podem variar dependendo da natureza específica da mutação, sua localização no gene e outros fatores genéticos e ambientais. No entanto, os estudos sugeriram que certas variantes genéticas do OXTR podem estar associadas a diferenças em habilidades sociais, empatia, comportamento interpessoal e sensibilidade ao estresse social (Freitas, 2017).

Os genes SHANK2 e SHANK3 são membros da família de genes Shank, que codificam proteínas de ancoragem na membrana pos-sináptica de sinapses excitatórias no cérebro. Essas proteínas desempenham um papel fundamental na organização e função das sinapses, mediando a

transmissão sináptica e a plasticidade neuronal. Mutações nos genes SHANK2 e SHANK3 têm sido associadas a vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o autismo (Liu, 2013).

Segundo o autor a disfunção destes genes está associada a uma série de características observadas em pacientes com autismo, incluindo déficits na interação social, comunicação verbal e não verbal, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, bem como alterações sensoriais. Além disso, nos estudos conduzidos pelo autor foram relatadas comorbidades frequentes, como deficiência intelectual, ansiedade, disfunções sensoriais e TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade), nos indivíduos com mutações nestes genes.

Conforme o quadro 2 os genes NLGN3 e NLGN4 são membros da família de proteínas neuroliginas. Essas proteínas desempenham um papel fundamental na formação e estabilização das sinapses neuronais, as junções entre os neurônios que permitem a comunicação entre eles. As neuroliginas estão localizadas na membrana celular dos neurônios pós-sinápticos, onde interagem com proteínas pré-sinápticas, como as neurexinas, nas terminações nervosas pré-sinápticas (Liu, 2013).

A interação entre as neuroliginas e as neurexinas desencadeia uma série de eventos moleculares que contribuem para a formação, organização e estabilização das sinapses. Esses eventos incluem a adesão celular, a organização de proteínas especializadas na região sináptica e a regulação da atividade sináptica (Liu, 2013).

Ainda segundo o autor a Mutação ou disfunção em genes como NLGN3 e NLGN4 têm sido associadas a distúrbios do neurodesenvolvimento, como o autismo e a síndrome de Asperger. Essas descobertas destacam a importância dessas proteínas na função cerebral normal e na patogênese de certas condições neuropsiquiátricas.

Já o gene FOXP2 é conhecido por desempenhar um papel crucial no desenvolvimento da linguagem em humanos e em alguns outros mamíferos. FOXP2 é uma sigla para "forkhead box P2", e é um gene regulador transcrito que codifica uma proteína chamada de fator de transcrição (Sanabria, 2021).

Segundo a autora acredita-se que o gene FOXP2 esteja envolvido na regulação da expressão de outros genes durante o desenvolvimento do sistema nervoso central, especialmente em áreas relacionadas à linguagem e comunicação. Os estudos da autora mostraram que mutações no gene FOXP2 podem estar associadas a distúrbios da fala e da linguagem, como a síndrome da dispraxia verbal (SDV), uma condição caracterizada por dificuldades na produção e compreensão da fala.

Para a autora o estudo do gene FOXP2 tem sido fundamental para compreender os mecanismos genéticos subjacentes à linguagem humana e aos distúrbios relacionados à fala e à linguagem, oferecendo insights valiosos sobre a evolução e a base biológica da comunicação verbal.

Nesse contexto, a compreensão dessas alterações genéticas possui relação direta com os neurônios espelhos, pois desvendam os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao transtorno. Essas modificações podem impactar a conectividade neuronal, a função sináptica e a plasticidade cerebral, afetando a capacidade de compreensão e imitação social dos indivíduos com esta patologia (Masini, 2020; Sanabria, 2021).

As influências do ambiente afetam o organismo e podem ser examinadas usando indicadores de exposição, susceptibilidade e efeito. Uma ampla gama de descobertas clínicas tem motivado a

investigação dos efeitos ambientais no autismo. Entre essas descobertas, destacam-se as alterações nas funções imunológicas resultantes da exposição a substâncias estranhas que causam imunotoxicidade, infecções pré-natais, estresse pré-natal e comprometimento das barreiras cerebrais devido à presença de células imunes (Masini, 2020; Kerche-Silva, 2020).

Segundo Kerche-Silva, (2020) a transferência de anticorpos da mãe para o feto através da placenta é um mecanismo amplamente conhecido para a proteção imunológica do feto. No entanto, o cérebro do feto ainda se encontra em desenvolvimento e não possui uma barreira hematoencefálica completamente formada, o que torna o desenvolvimento cerebral vulnerável a substâncias provenientes do sangue materno. A exposição intrauterina do feto aos anticorpos maternos tem sido identificada como um importante desencadeador de anormalidades no desenvolvimento do cérebro. Evidências sugerem que anticorpos como os anti-DNA, anti-receptores N-metil-D-aspartato e outros anticorpos reativos presentes em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico são neurotóxicos para o desenvolvimento cerebral.

No entendimento da autora acredita-se que a ligação entre distúrbios autoimunes maternos e perturbações do espectro do autismo (PEAs) seja mediada pela transferência de anticorpos imunoglobulina G (IgG) para o feto. Esses anticorpos mostram reatividade a proteínas presentes tanto na mãe quanto no feto, e foi observado que essa reatividade é específica de gênero. Esses anticorpos teriam uma maior afinidade pelo cérebro feminino, resultando na morte de neurônios no neocórtex fetal e, conseqüentemente, levando a um maior número de recém-nascidos do sexo masculino com déficits cognitivos. Além disso, os fetos do sexo feminino que são levados a termo também apresentariam deficiências cognitivas e de interação social mais graves.

No que diz respeito aos anticorpos maternos, a ativação do sistema imunológico causada por infecções maternas durante períodos específicos da gestação pode contribuir para um aumento no risco de perturbações do espectro do autismo (PEAs) em recém-nascidos. De acordo com os dados coletados pela autora a associação entre infecções maternas e PEAs foi inicialmente observada durante a pandemia de Rubéola em 1964, quando a incidência de crianças autistas aumentou de 0,05% para 8-13% (Kerche-Silva, 2020).

Conforme destaca a autora, vários estudos também associaram a PEAs a infecções parasitárias e bacterianas, incluindo toxoplasmose, sífilis, varicela, citomegalovírus e herpes. Consistentemente com a ideia de maior atividade imunológica, alguns estudos têm identificado níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no líquido amniótico de mães cujos filhos possuem autismo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo visou proporcionar uma análise aprofundada sobre o papel dos neurônios-espelho na cognição social, considerando não apenas suas bases neurobiológicas, mas também suas interações complexas com fatores genéticos e ambientais. Ao revisitar a literatura científica, foi possível analisar os avanços significativos alcançados desde a descoberta inicial desses neurônios em primatas até sua relevância para os seres humanos.

Neste contexto, ficou evidente que esse grupo de células desempenha um papel crucial na compreensão das ações, empatia, imitação e aprendizado social. Sua capacidade de refletir a atividade

neural associada à ação, tanto durante sua execução quanto durante sua observação. Assim sugere-se que esses neurônios são fundamentais para a compreensão das intenções, emoções e motivações.

Além disso, foi discutida as relações genéticas e ambientais do autismo com os neurônios-espelho. Os estudos mencionados neste trabalho têm sugerido que variações genéticas podem modular a atividade destes neurônios, afetando assim a cognição social e o comportamento humano. Da mesma forma, fatores ambientais, como experiências sociais precoces e exposição a estímulos sociais, podem moldar o desenvolvimento e a plasticidade destas células.

No entanto, embora os estudos tenham avançado significativamente na compreensão deste tema, muitas questões permanecem em aberto. Futuras pesquisas devem se concentrar em investigar mais profundamente os mecanismos subjacentes à função destes neurônios, bem como elucidar as interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e neurais.

Por fim, a temática destacada neste trabalho representa uma área promissora de estudo na neurociência, com amplas implicações para a compreensão da cognição social e o desenvolvimento humano. Espera-se que este estudo estimule novas pesquisas interdisciplinares e avanços na área, promovendo uma compreensão mais completa dos processos subjacentes à cognição social e ao comportamento humano.

REFERÊNCIAS

1. ARBERAS, Claudia; RUGGIERI, Víctor. Autismo: Aspectos genéticos y biológicos. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 79, n. 1, p. 16-21, 2019.
2. BOCCUTO, Luigi et al. Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 3, p. 310-316, 2013.
3. COELHO, Joana Isabel Neto. **Genética molecular das Perturbações do Espectro do Autismo: Análise de variantes estruturais**. 2012. Tese de Doutorado. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (Portugal).
4. DA SILVA RAPOSO, Cecília Coimbra; FREIRE, Carlos Henrique Resende; LACERDA, Aline Mendes. O cérebro autista e sua relação com os neurônios-espelho. **Revista Humanae**, v. 9, n. 2, 2015.
5. DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
6. EVANGELHO, Victor Gustavo Oliveira et al. Autismo no Brasil: uma revisão sobre estudos em neurogenética. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-20, 2021.
7. FREITAS, Arianne Miranda; BRUNONI, Décio; MUSSOLINI, Juliana Lopes. Transtorno do espectro autista: estudo de uma série de casos com alterações genéticas. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 17, n. 2, 2017.
8. GEREMIAS, Ariel Oliveira; ABREU, Margarete Aparecida Broleze; ROMANO, Luis Henrique. Autismo e neurônio-espelho. **Revista Saúde em foco**, v. 9, n. 1, p. 171-176, 2017.
9. GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2022.

10. HU, Valerie W.; DEVLIN, Christine A.; DEBSKI, Jessica J. Asd phenotype—genotype associations in concordant and discordant monozygotic and dizygotic twins stratified by severity of autistic traits. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 15, p. 3804, 2019.
11. KANZI, Aquillah M. et al. Next generation sequencing and bioinformatics analysis of family genetic inheritance. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 544162, 2020.
12. KERCHE-SILVA, Leandra Ernst; CAMPAROTO, Marjori Leiva; RODRIGUES, Felipe Viegas. As alterações genéticas e a neurofisiologia do autismo. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 15, n. 1, p. 40-56, 2020.
13. KHALIL, Radwa et al. social decision making in autism: On the impact of mirror neurons, motor control, and imitative behaviors. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 24, n. 8, p. 669-676, 2018.
14. LIU, Yanyan et al. Lack of association between NLGN3, NLGN4, SHANK2 and SHANK3 gene variants and autism spectrum disorder in a Chinese population. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e56639, 2013.
15. Manual de Orientação: Transtorno do Espectro do Autismo. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, 2019.
16. MASINI, Elena et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 8290, 2020.
17. RIBEIRO, Cintia Marques. **Estudo de genes candidatos aos transtornos do espectro autista**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
18. SANABRIA-BARRADAS, Beatriz et al. The pathogenesis of autism spectrum disorder. **Revista mexicana de neurociência**, v. 22, n. 6, p. 248-255, 2021.
19. SANDIN, Sven et al. The familial risk of autism. **Jama**, v. 311, n. 17, p. 1770-1777, 2014.