

PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
LARA SOUZA AMORIM

**O PAPEL DO GENE TCF25 NA NEUROBIOLOGIA DO AUTISMO:
EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS**

GOIÂNIA
2025

RESUMO

A base molecular do Transtorno do Espectro Autista (TEA) envolve uma elevada complexidade e heterogeneidade genética e fenotípica. Alterações genéticas, como condições monogênicas, microdeleções/duplicações (CNVs) e até alterações multifatoriais contribuem para o fenótipo do espectro autista e ressalta a importância da investigação individualizada para cada paciente. Atualmente, centenas de genes já estão descritos para formas de autismo que cursam inclusive com várias comorbidades. Por outro lado, alguns genes são ainda categorizados como genes candidatos, por não haver comprovações científicas consistentes quanto aos mecanismos moleculares, principalmente devido à carência de casos específicos. A necessidade de geração de dados atualizados a partir de exames genéticos como sequenciamento de exoma, CGH-array, associado ao uso de bases como OMIM, DECIPHER e SFARI se torna fundamental para correta compreensão da base etiológica do TEA. Neste sentido, levantamos o possível papel do gene TCF25 no TEA, baseado em um relato de Aconselhamento Genético que ilustra a relevância do diagnóstico precoce e da compreensão genética no manejo do TEA., combinando uma revisão de literatura com um estudo de caso de um paciente de 5 anos diagnosticado com TEA nível 1, sem atraso cognitivo ou de fala, mas com episódios de autoagressão e seletividade alimentar. A análise genética do paciente revelou uma microdeleção no cromossomo 16q24.3, afetando genes como TUBB3 (relacionado à neurogênese) e TCF25 (envolvido no desenvolvimento embrionário), cuja baixa expressão tem sido observada em células neurais de pacientes com TEA.

PALAVRAS CHAVES: Genética, TEA, Diagnóstico.

ABSTRACT

The molecular basis of Autism Spectrum Disorder (ASD) involves a high complexity and genetic and phenotypic heterogeneity. Genetic changes, such as monogenic conditions, microdeletions/duplications (CNVs) and even multifactorial changes contribute to the autistic spectrum phenotype and highlight the importance of individualized investigation for each patient. Currently, hundreds of genes are already described for forms of autism that even present with various comorbidities. On the other hand, some genes are still categorized as candidate genes, because there is no consistent scientific evidence regarding molecular mechanisms, mainly due to the lack of specific cases. The need to generate updated data from genetic tests such as exome sequencing, CGH-array, associated with the use of databases such as OMIM, DECIPHER and SFARI becomes fundamental for the correct understanding of the etiological basis of ASD. In this sense, we raised the possible role of the TCF25 gene in ASD, based on a Genetic Counseling report that illustrates the relevance of early diagnosis and genetic understanding in the management of ASD. , combining a literature review with a case study of a 5-year-old patient diagnosed with ASD level 1, without cognitive or speech retardation, but with episodes of self-harm and food selectivity. The patient's genetic analysis revealed a microdeletion in chromosome 16q24.3, affecting genes such as TUBB3 (related to neurogenesis) and TCF25 (involved in embryonic development), whose low expression has been observed in neural cells of patients with ASD.

KEYWORDS: Genetics, ASD, Diagnosis.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) foi descrito pela primeira vez em 1943, pelo médico psiquiatra Leo Kanner com a publicação de uma pesquisa que denominava “um distúrbio inato do contato afetivo”. Um ano depois, em 1944, Hans Asperger descreveu, após observar um grupo de crianças com idade entre 7 e 11 anos um quadro clínico com sintomas semelhantes ao de Kanner, mesmo sem ter havido nenhum contato entre eles, nesta época não havia muito conhecimento sobre a questão genética envolvida no TEA (SOUZA, 2011). Somente em 2013, o *DSM-5* passa a abrigar todas as subcategorias do autismo em um único diagnóstico: *Transtorno do Espectro Autista (TEA)*, os indivíduos agora são diagnosticados em um único espectro com diferentes níveis de gravidade, o qual passa a ser definido por dois critérios: as deficiências sociais e de comunicação e a presença de comportamentos repetitivos e estereotipados. O Transtorno do Espectro Autista (TEA) manifesta seu sintomas geralmente antes do terceiro ano de vida, o qual é caracterizado por gerar prejuízos na comunicação, dificuldade de interação social e pela presença de comportamento e/ou interesses repetitivos ou restritos para coisas ou pessoas, além disso, retira uma série de habilidades inatas ao ser humano, fazendo com que a pessoa desenvolva um comportamento atípico, os quais irão variar de acordo com o nível de suporte, sexo, comorbidades e sua básica genética (KERCHES, 2022).

Ademais, os primeiros sintomas normalmente envolvem atraso no desenvolvimento da linguagem, em geral acompanhado por ausência de interesse social ou interações sociais incomuns, padrões estranhos de brincadeiras e padrões incomuns de comunicação. Durante o segundo ano, comportamento estranhos e repetitivos e ausência de brincadeiras típicas se tornam mais evidentes, sempre será observado a frequência e a intensidade do comportamento. Vale ressaltar, que a frequência do autismo é de três a quatro vezes maior no sexo masculino do que no feminino, e, em média, a idade em que meninas é diagnosticada é mais tardia. Em amostras clínicas, pessoas com o sexo feminino têm mais propensão a apresentar transtorno do desenvolvimento intelectual concomitante, assim como epilepsia, sugerindo que meninas sem prejuízos intelectuais ou atrasos de linguagem podem não ter o transtorno identificado.

Outrossim, meninas com TEA podem ter melhor conversação recíproca e serem mais propensas a compartilharem interesses, a integrar os comportamentos verbais e não verbais e a modificar seus comportamentos dependendo da situação, apesar de terem dificuldades de compreensão social, podendo assim dizer, que pessoas do sexo feminino com TEA “mascaram” os sintomas, dificultando o diagnóstico, o qual pode ser realizado de forma tardia ou nunca feito, causando prejuízo na qualidade de vida do paciente (DSM-5, 2023).

A genética desenvolve um papel crucial no Transtorno do Espectro Autista (TEA) e nas síndromes autísticas, apresentando uma alta heterogeneidade fenotípica. É possível dividir os fatores genéticos em três categorias principais: alterações monogênicas (envolvem apenas um único gene), alterações cromossômicas (envolve alteração na estrutura/número de cromossomos) e as condições multifatoriais (envolve associação de diferentes genes e/ou fenômenos epigenéticos) (CHASTE, et al., 2022). A etiologia genética do autismo envolve muitos genes em diferentes cromossomos interagindo com efeito moderado, estudos de arrays gnômicos (ferramenta de diagnóstico genético, com maior densidade de sondas em regiões clinicamente relevantes, possibilitando a detecção de alterações que afetam total ou parcialmente uma região dos genes.) em pacientes com TEA idiopático, indicam Variação no Número de Cópias (CNVs), microdeleções e microduplicações, em até 20% dos casos, envolvendo: pacientes com deficiência intelectual, teste molecular X-Frágil negativo; ausência de complicações perinatais e ausência de alterações cerebrais investigadas por ressonância magnética; ausência de síndromes dismórficas conhecidas (ROBERTS et al., 2014).

O TEA idiopático pode ser explicado pela vulnerabilidade genética representada por variantes genômicas, associadas com fatores de riscos perinatais. Trabalhos mais recentes pontuam como mais aceitos: aumento da idade paterna e materna, prematuridade e baixo peso ao nascer; estresse materno gestacional. (TORJMAN e cols., 2014; GRABRUCKER, 2013). As alterações monogênicas são causadas comumente por mutações de novo, e representam um papel importante nos fenótipos do espectro autista. Alterações no gene MECP2 (causa síndrome de Rett), gene FMR1 (síndrome do X-frágil), gene PTEN, NLGN, NRXN e SHANK. O gene SHANK 3 é um dos principais conhecidos implicados na etiologia do TEA, o qual pode ocorrer vários tipos de mutações, como deleção da região 22q13.3 (Síndrome de Phelan-MC Dermid) e cromossomo em anel, microdeleção, detectada pelo método array, microduplicação, translocações, pequenas deleções interagências e mutações pontuais (DOURAND et al., 2007; BERKEL et al., 2012; SATO et al., 2012).

Por outro lado, já foram descritos mais de mil genes associados ao TEA, com diferentes frequências e relevâncias clínicas. Além do mais, várias alterações gênicas podem cursar com outras manifestações clínicas, como Deficiência Intelectual (DI), Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC), Epilepsia ou Esquizofrenia, entre outros. As alterações cromossômicas em estrutura ou número tendem a afetar dezenas e centenas de genes simultaneamente, devido os cromossomos serem unidades básicas do nosso material genético e portadores de genes, assim, levando a condições

sindrômicas, as quais podem ser identificadas no cariótipo. Entre os cromossomos que cursam comumente com o TEA, destacam-se as síndromes de Down, Di-George, Angelman e Prader-Willi. (FERNANDEZ et al., 2022).

Ademais, o modelo do copo descrito por Hoang *et al.* (2018), adaptado do modelo anterior da jarra, é o melhor modelo que exemplifica a causa multifatorial, no qual se pode perceber que genes de peso variável (forte e fracos) presentes nos pais que se combinam na prole, junto com diferentes fatores ambientais, poderiam resultar no “transbordar” fenotípico, que seria, na prática, ultrapassar os limites adaptativos, levando à manifestação do fenótipo autista. É importante destacar, que nem tudo que é congênito é genético, e nem tudo que é genético é herdável. Vários estudos já demonstram inúmeras alterações genéticas presentes em crianças com TEA que não estavam presentes nos pais, caracterizando mutações novas (de novo), com possível relação com idade parental. Para cada caso, deve-se fazer uma análise minuciosa e individualizada, com o objetivo de avaliar se o paciente apresenta uma alteração cromossômica, monogênica ou multifatorial, e se foi herdada (presente nos pais) ou se trata de uma alteração de novo, além de qualificar todos os fatores ambientais conhecidos na sua provável etiologia (FU et al., 2022).

Os exames genéticos solicitados devem normalmente rastrear a causa genética, buscando, inicialmente alterações maiores (cromossômicas) e, depois, afinando para alterações menores. Assim, é comum iniciar com exames de cariótipo, que avaliam alterações numéricas e estruturais dos cromossomos, que muitas vezes cursam com condição síndrômica. Quando o exame de cariótipo não apresenta alteração, é necessário realizar uma investigação de possíveis genes alterados para teste individual através da análise do DNA. Por exemplo, quando se trata de um paciente do sexo masculino com sinais clínicos de TEA, deficiência intelectual, face alongada, é recomendado solicitar um exame para o gene FMR1 por se tratar possivelmente da Síndrome do X-Frágil (SXF).

Além disso, quando não se há nenhuma suspeita etiológica, o aconselhamento genético torna-se fundamental na fase pré e pós-teste, para melhor esclarecimento e escolha do painel, considerando-se os aspectos clínicos relatados, e assim, rastrear uma possível alteração presente no paciente. Uma técnica com alta resolutividade é o sequenciamento de exoma por NGS (Sequenciamento de Nova Geração), que analisa as regiões codificadoras do paciente, analisando em torno de 20.000 genes. Apesar de ser um exame bastante informativo, este pode não apresentar alteração e, nesses casos, pode ser feito o sequenciamento completo de genoma, de maior custo e interpretação mais complexa, que permite avaliar as regiões não gênicas que

podem afetar a regulação de regiões gênicas envolvidas no autismo. Outra possibilidade é o CGH-array (Análise Cromossômica por Microarray), também conhecido como “chips de DNA”, este permite examinar microdeleções e microduplicações (não perceptíveis no exame de cariótipo), além de mutações pontuais em parte do genoma (GIGONZAC et al., 2022)

RELATO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Trata-se de um paciente com diagnóstico clínico de transtorno do espectro autista de nível 1. Os pais não são consanguíneos e tem um irmão gêmeo dizigótico, ambos hígidos. Apresenta déficits na comunicação e interação social, assim como padrões comportamentais alterados e estereotípias, porém sem atraso cognitivo ou intelectual, nem atraso de fala significativo. Também foram relatados episódios de autoagressão, crise de ausência e seletividade alimentar.

Frente ao quadro clínico e para resolutividade etiológica, foi realizada uma Análise Cromossômica por Microarray (SNP-array), na qual foi relatada uma microdeleção de aproximadamente 384Kb, classificada como VUS, na região cromossômica 16q24.3 (ISCN 2020: arr [GRCh38] 16q24.3(89719480_90103687) x1). Na referida região, de acordo com o OMIM, estão presentes os seguintes genes mórbidos:

GENE	CLÍNICA	OMIM	HERANÇA
FANCA	Anemia de Fanconi	227650	HAR
MC1R	Pigmentação da pele/cabelo/olhos Melanoma Maligno Albinismo Analgesia do agonista do receptor Kappa-opóide	266300 613099 203200 613098	HAR
GAS8	Disquiesia ciliar primária	616726	HAR
TUBB3	Displasia Cotical Fibrose dos músculos extraoculares congênitos	614039 600638	HAD

De todos os genes mórbidos apresentados no exame, o TUBB3 (Tubulina beta classe III) é o único de padrão Autossômico Dominante (HAD), sendo um gene responsável por codificação de proteínas beta tubulina, as quais são uma das duas principais famílias de proteínas que se heterodimerizam e se reúnem para formar microtúbulos. Esta proteína é expressa principalmente em neurônios e pode estar envolvida na neurogênese e na orientação e manutenção de axônios. Mutações nesse gene podem causar fibrose congênita dos músculos extraoculares tipo 3 (NCBI) e foram recentemente demonstradas que a mutação do gene

TUBB3 está associado a várias síndromes neurológicas, incluindo, malformação do desenvolvimento cortical e defeitos de migração neuronal. (*et al.* Tischfield MA. 2010).

Posteriormente, foi realizado pelo serviço de aconselhamento genético uma pesquisa pela plataforma de análise genômica do DECIPHER e foi encontrado adicionalmente o gene TCF25 deletado. Este gene não é categorizado como gene mórbido pelo OMIM e não está listado no banco de dados do SFARI em associação ao TEA, até a última revisão em início de 2025 (figura 1).

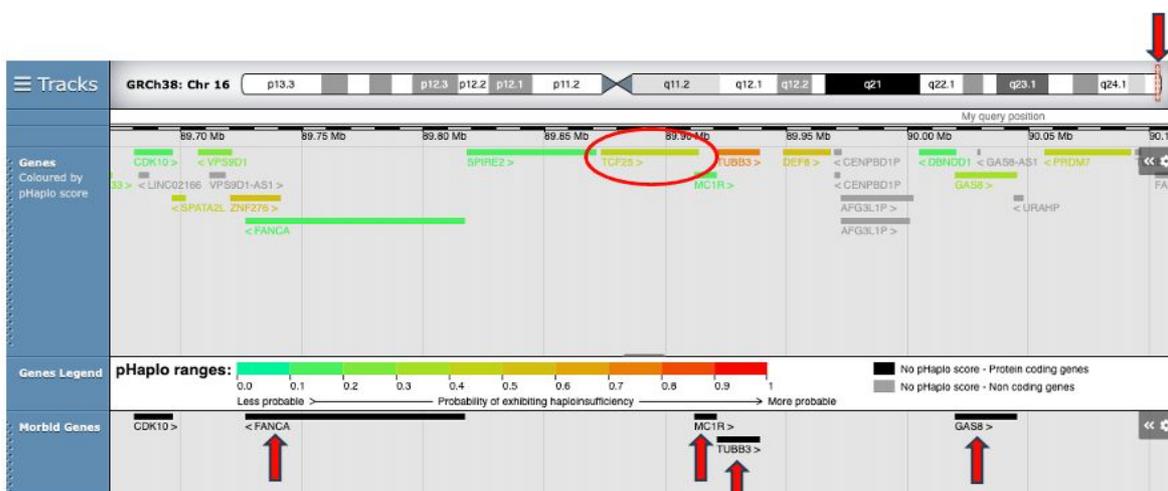


Figura 1: Genome Browser – DECIPHER (acesso em 02/2025)

DISCUSSÃO

O gene TCF25 (Fator de Transcrição 25), é um membro da família de fatores de transcrição hélice-alça-hélice-básica (Bhlh) que são importantes no desenvolvimento embrionário (NCBI). Apesar do gene TCF25 não estar relatado no SFARI GENE, outros genes correlatos, como o TCF7L2, TCF4 e TCF20, estão envolvidos no Espectro Autista Idiopático. Para aprofundar o papel do TCF25, foi realizada uma busca bibliográfica sobre uma possível relação entre o gene TCF25 e o autismo, devido ao diagnóstico clínico do paciente e por não apresentar resultado conclusivo no exame genético.

Em um estudo de Velmeshev *et al.* (2019), publicado pela revista Research, foi analisada a expressão gênica em massa de pacientes com Transtorno do Espectro Autista, apesar da heterogeneidade clínica e genética. Nesse estudo, foi realizado o sequenciamento de RNA de núcleo único do tecido cortical de pacientes com TEA para identificar alterações transcriptômicas associadas ao autismo em tipos de células específicas. Nas amostras coletadas

dos pacientes, nenhum caso foi diagnosticado com deficiência intelectual; no entanto, metade dos casos apresentava histórico de convulsões (comorbidade comum no espectro autista).

Uma conclusão importante foi a identificação de alterações na expressão de genes reguladores de neurônios L2/3 e L4, como STXIA, SYN2 e NRXN1, bem como redução significativa dos fatores de transcrição TCF25, SOX5 e RBFOX3, os quais são cruciais para o desenvolvimento do cérebro. Assim, a pesquisa demonstrou que pacientes com TEA apresentaram baixa expressão do fator de transcrição TCF25 em células neurais L2/3 e ainda menor em células L4 (Figura 2).

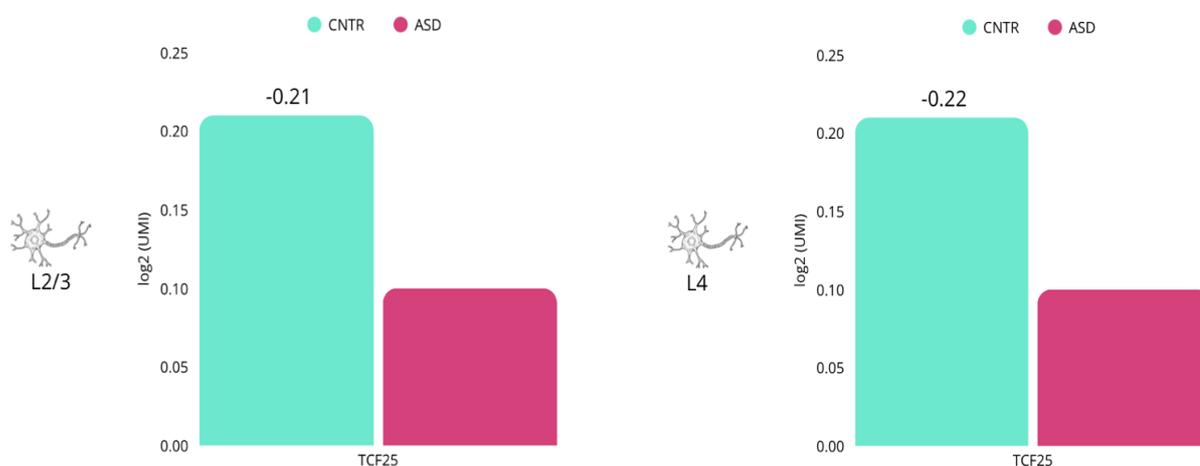


Figura 2, adaptada de (Velmeshev *et al.*, 2019)

Pelos resultados apresentados pelos autores, ainda não seria possível inferir causalidade da redução de TCF25 no TEA, mas indica os primeiros indícios dessa relação. No contexto do paciente relatado, a deleção de uma cópia do gene TCF25 poderia igualmente levar a uma redução quantitativa do TCF25, mimetizando o achado e resultados encontrados.

CONCLUSÃO

Foi encontrada uma alteração genética no gene TUBB3 (deleção), que está associada á displasia cortical complexa com outras malformações cerebrais (OMIM 614039), que pode ter relação em parte do quadro clínico do paciente. Adicionalmente, foi encontrada uma deleção do gene TCF25, não relatada no exame realizado. Em termos do aconselhamento genético e compreensão dos possíveis fatores causais, é importante destacar que os avanços do conhecimento científico vêm sendo construídos progressivamente e a identificação de possíveis genes candidatos se torna fundamental, visto que podem ter relação causal com o quadro

clínico. Assim, destacamos a importância de os exames genéticos relatarem todos os genes alterados, mesmo que ainda não categorizados, sendo que novos estudos se tornam fundamentais para melhor compreensão de mecanismos moleculares envolvidos no gene TCF25 e seu possível envolvimento no Transtorno do Espectro do Autismo.

REFERÊNCIAS

ZANOLLA TA, FOCK RA, PERRONE E, GARCIA AC, PEREZ AB, BRUNONI D. Causas genéticas, epigenéticas e ambientais do transtorno do espectro autista. ISSN. 2015;15(2):29-42.

COUTINHO JV, BOSSO RM. Autismo e genética: uma revisão de literatura. ITPAC. 2015;8(1):4.

TORRES NG, RODRIGUEZ RM, NAVARRO MA, GARCIA JS, CERRO SG, AYUSO MI, MENEZES AG, MIR AM, VEGUILLA MR, FACORRO BC. Exploring genetic testing requests, genetic alterations and clinical associations in a cohort of children with autism spectrum disorder. Springer. 2024.

OZTENEKECIOGLU B, MAVIS M, OSUM M, KALKAN R. Genetic and epigenetic alterations ins autism spectrum disorder. Thieme open access. 2021; 8:144-148.

ALMEIDA LD, LIRA TV, VIEIRA VH, PACHECO MO. A utilização do sequenciamento do exoma para diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista (TEA) não sindrômico: uma revisão bibliográfica. ACiS. 2023;11(4):31-41.

BUTLER AG. The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations. MDPI. 2023; 14:677.

KOWALNIK BW, NOWAKOWSKA BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder – current evidence in the field. Springer. 2019; 60:37-47.

NAZARÉ DQ. Contexto histórico do autismo: dos diferentes modelos explicativos ao movimento da neurodiversidade. Universidade de Brasília – FE. 2023; Brasília.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

MENNER, M.J.; WAREEN, Z.; WILLIAMS, A. R.; et al. Prevalence and characteristics os autism spectrum disorder among children aged 8 years – States, 2020. Surveillance Summaries, March 24, 2023 / 72(2); 1-14 – CDC.

KERCHES, D. Autismo ao longo da vida. São Paulo: Literare Books Internacional, 2022.

BASSI AKZ, LOPES PPC, SILVA MO, SILVA SKT. Condições sociodemográficas de adultos saudáveis no desenvolvimento do acidente vascular encefálico. Saber Científico, Porto Velho. 2018;7(1):34-47.

RONALD A, HOEKSTRA RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet. 2011; 156B (3):255-74. Review.

BRITO, A. et al. Autism spectrum disorders and disease modeling using stem cells. *Cell And Tissue Research.*, [S.L.], v. 371, n. 1, p.153-160, set. 2017.

SOLOVEVA, N. V. et al. Dichotomous classification of autism spectrum disorders: syndromal and non-syndromal forms. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii Im. S.s. Korsakova.*, [S.L.], v. 118, n. 4, p. 107- 112, 2018.

GALIANA-SIMAL, A. et al. Towards a future molecular diagnosis of autism: Recent advances in biomarkers research from saliva samples. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, [s.l.], v. 67, n., p.1-5, 12 mar. 2018.

TISCHFIELD MA, BARIS HN, WU C, et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. *Cell*. 2010;140(1):74-87. doi:10.1016/j.cell.2009.12.011