

# Análise de polimorfismos em genes do metabolismo do folato como fatores de risco para os Transtornos do Espectro Autista



Bibiane Armiliato de Godoy<sup>1</sup>, Dânae Longo<sup>1</sup>, Pollyana Almeida Santos<sup>1</sup>,  
Ana Paula Carneiro Brandalize<sup>1</sup>, Lavínia Schuler-Faccini<sup>1</sup>

1 - Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

bibianegodoy@yahoo.com.br

## Introdução

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) formam um grupo heterogêneo de transtornos do desenvolvimento caracterizado pelo prejuízo na interação social e comunicação, e por padrões restritos de comportamentos e interesses. A prevalência na população é de ~1/300–1/500 e sua etiologia permanece desconhecida, sendo apontados como possíveis fatores de risco genes envolvidos no desenvolvimento fetal, bem como fatores ambientais presentes no período do desenvolvimento neurológico de indivíduos geneticamente suscetíveis. Entre os fatores genéticos cogitados, estão os genes polimórficos que codificam enzimas envolvidas no metabolismo do ácido fólico.

O folato é uma vitamina do complexo B que desempenha um papel importante no desenvolvimento neurológico, agindo como co-fator na manutenção e reparo do genoma, regulação da expressão gênica, metabolismo de aminoácidos, formação da mielina e síntese de neurotransmissores. O ácido fólico, obtido a partir da dieta, atua em dois ciclos: um envolvendo a biosíntese de DNA (guanina, adenina e timina), essencial à divisão celular, e outro, de metilação (ou metabolismo do carbono), essencial para o fornecimento de grupos metil para metiltransferases celulares. Entre os processos relacionados à metilação está o Ciclo da Metionina (Figura 1).

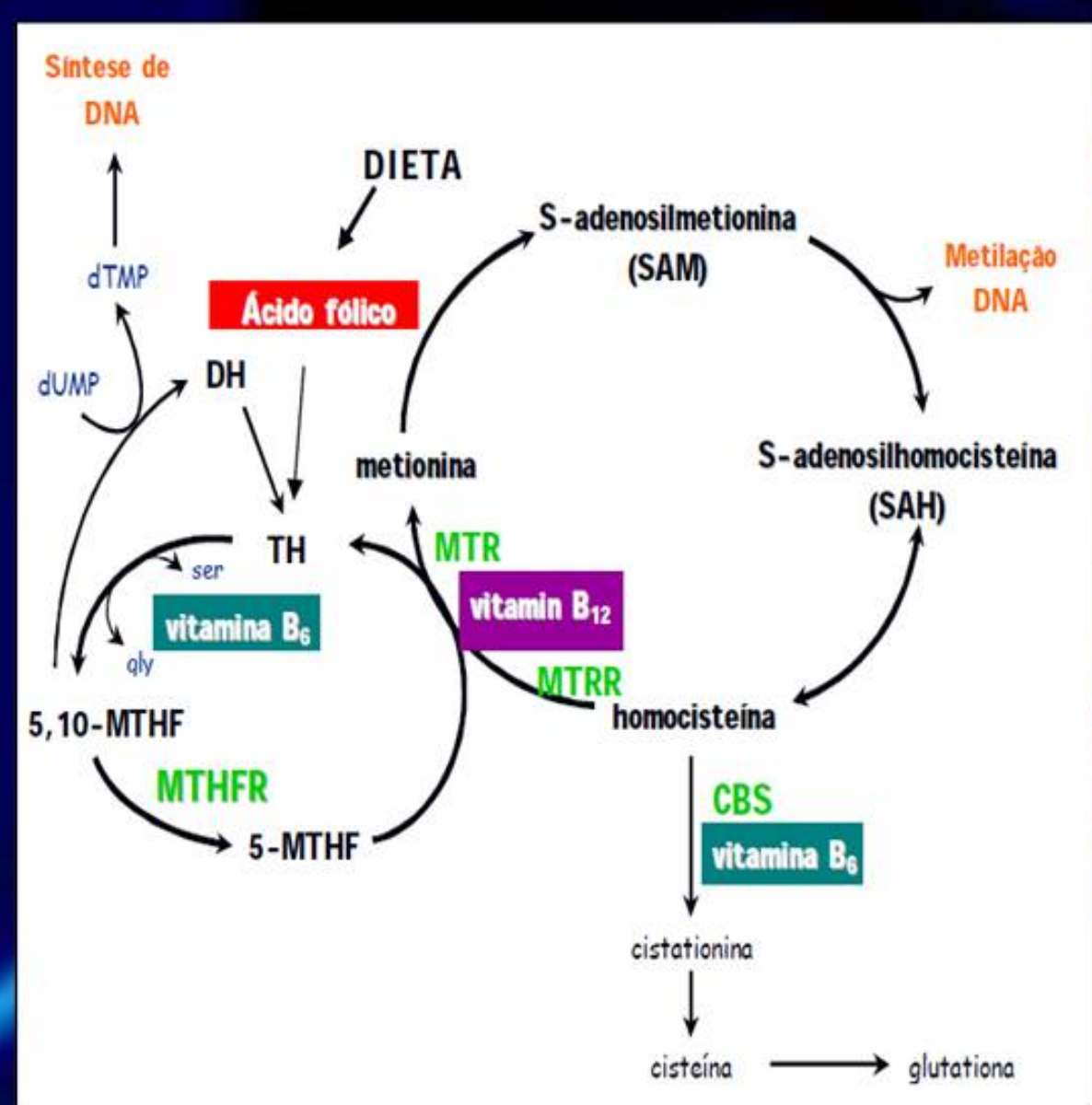


Figura 1: Representação esquemática do metabolismo do ácido fólico (Adaptado de Sharp & Little, 2004).

## Objetivo

O objetivo deste estudo é investigar os polimorfismos MTR A2756G, MTRR A66G, CBS 844ins68 e RFC-1 A80G, envolvidos no metabolismo do folato, e a suscetibilidade para os TEA em uma amostra do sul do Brasil.

## Métodos

A análise caso-controle envolveu 152 pacientes com diagnóstico prévio de TEA idiopático, avaliadas clinicamente e diagnosticadas de acordo

com os critérios do DSM-IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000) e/ou do questionário ASQ (*Autism Screening Questionnaire*), e 197 controles sem diagnóstico de TEA. O DNA genômico foi obtido de amostras de sangue periférico e a genotipagem foi realizada através de PCR, seguida de clivagem com enzima de restrição específica e posterior visualização dos fragmentos em gel de poliacrilamida ou agarose. Frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e as frequências genotípicas, com exceção daquelas estimadas para o sistema MTRR, estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

## Resultados

A frequência do alelo 66G do MTRR (53,3% em casos e 36,5% em controles), bem como o genótipo homozigoto GG (20,0% em casos e 6,0% em controles), foram significativamente maiores nos indivíduos com TEA ( $P=0,0002$ ;  $P=0,00005$ ) (Tabela 1). Quando comparados os genótipos GG vs. AA+AG, observa-se um risco três vezes maior para os indivíduos com genótipo homozigoto GG (OR:3,56; CI:1,34-9,96;  $P=0,0042$ ). Para os demais polimorfismos, não foram observadas diferenças significativas entre caso e controle.

Tabela 1: Distribuição das frequências genotípicas e alélicas referentes aos polimorfismos nos genes MTR, MTRR, CBS e RFC.

	Frequências genotípicas (%)			Valor P <sup>1</sup>	Frequências alélicas		Valor P <sup>1</sup>
MTR A2756G	AA	AG	GG		A	G	
Caso	92 (60)	56 (37)	4 (3)	0,39	0,79	0,81	0,48
Controle	67 (67)	29 (29)	4 (4)		0,21	0,19	
MTRR A66G	AA	AG	GG		A	G	
Caso	20 (13)	102 (67)	30 (20)	0,00005	0,47	0,53	0,0002
Controle	33 (33)	61 (61)	6 (6)		0,64	0,36	
CBS 844ins68	Ins -/-	Ins -/+	Ins +/+		Ins -	Ins +	
Caso	129 (85)	23 (15)	0 (0)	0,25	0,92	0,08	0,86
Controle	169 (86)	25 (13)	3 (1)		0,92	0,08	
RFC-1 A80G	AA	AG	GG		A	G	
Caso	30 (20)	83 (55)	38 (25)	0,55	0,47	0,53	0,54
Controle	26 (19)	68 (50)	42 (31)		0,44	0,56	

1- Valores P referentes a teste qui-quadrado

## Discussão

Nosso estudo é o primeiro a encontrar uma evidência de que o polimorfismo MTRR A66G representa um fator de risco para desenvolvimento de TEA. Esse resultado está de acordo com dados da literatura que sugerem alterações no metabolismo do folato como mecanismo envolvido na etiologia do autismo.