



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

IAGO LINS SALES DE SOUSA

***CNTNAP 2* e sua relação com o transtorno do espectro autista:
uma revisão**

BRASÍLIA, 2021



**Universidade de
Brasília**

Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB

Curso de Farmácia

Iago Lins Sales de Sousa

***CNTNAP 2* e sua relação com o transtorno do espectro autista: uma revisão**

Monografia de Conclusão de
Curso apresentada como
requisito parcial para
obtenção do grau de
Farmacêutica, Faculdade de
Ceilândia, Universidade de
Brasília,

Orientadora: Prof^a. Esp. Aline Ribeiro Barros
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2021



IAGO LINS SALES DE SOUSA

CNTNAP 2 e sua relação com o transtorno do espectro autista: uma revisão

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Esp. Aline
Ribeiro Barros (Universidade de
Brasília - FCE)

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Izabel Cristina
Rodrigues da Silva (Universidade de
Brasília – FCE)

Caroline Ferreira Fratelli
(Universidade de Brasília)

Gabriel Moura
Alves Seixas
(Universidade
de Brasília)

BRASÍLIA, 2021



SUMÁRIO

Lista de quadros.....	6
Lista de tabelas.....	7
Resumo.....	8
Abstract.....	9
1 Introdução.....	10
2 Referencial teórico.....	10
2.1 Trastorno do espectro autista (TEA).....	10
2.2 Diagnóstico.....	11
2.3 Causas prováveis.....	12
2.4 Polimorfismo.....	13
2.5 Polimorfismo CNTNAP2.....	13
2.6 Estruturas cerebrais.....	14
2.7 Principais doenças.....	15
3 Justificativa.....	16
4 Objetivo.....	16
4.1 Objetivo geral.....	16
4.2 Objetivo específico.....	16
5 Referencia.....	16
Artigo.....	22
Resumo.....	23
Abstract.....	23
Introdução.....	23
Materiais e métodos.....	25
Resultados.....	26
Discursão.....	27



Conclusão.....	28
Referencia.....	29



QUADRO

QUADRO 1 Níveis de gravidade para transtorno do espectro autista.....10



LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Tabela de comparação dos artigos selecionados.....25



Resumo

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno, de causa multifatorial e complexa, que geralmente tem seus primeiros sinais apresentados antes dos 3 anos porém, há relatos de manifestação tardia. Em relação ao diagnóstico mais preciso, a criança deve apresentar uma série de sintomas e para um diagnóstico mais preciso ele é dividido em 3 níveis com diferentes graus de sintomas. A causa ainda é indeterminada, podendo ter causas ambientais e genéticas. Nas causas genéticas destacam-se os polimorfismos genéticos, entre eles o do gene o *CNTNAP2*, foco desse trabalho além do TEA o polimorfismo do *CNTNAP2* também pode estar associado a outras doenças, como esquizofrenia e epilepsia. O presente estudo realizou uma pesquisa na literatura por artigos que associam o polimorfismo do *CNTNAP2* com o TEA, e fez uma comparação dos resultados das pesquisas. Para essa comparação foi selecionado 9 artigos, porém um foi descartado por não ser open access, nos quais seis estudos apresentaram resultado positivo de relevância estatística ($p < 0,05$).

Palavras-chave: *CNTNAP2*, polymorphism e autism.



ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a disorder, of multifactorial and complex cause, which usually has its first signs presented before the age of 3 years, however, there are reports of late manifestation. To be diagnosed with ASD the child must have a series of symptoms and for a more accurate diagnosis it is divided into 3 levels with different degrees of symptoms. The cause is still undetermined, and may have environmental and genetic causes. In genetic causes, genetic polymorphisms stand out, among them that of the *CNTNAP2* gene, the focus of this work in addition to TEA, the *CNTNAP2* polymorphism may also be associated with other diseases, such as schizophrenia and epilepsy. The present study carried out a literature search for articles that associate the *CNTNAP2* polymorphism with TEA, and made a comparison of the research results. For this comparison, 10 articles were selected, but one was discarded because it was not available for free, in which six studies showed a positive result of statistical relevance ($p < 0.05$).

Keywords: *CNTNAP2*, polymorphism and autism.



1 Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno neuropsiquiátrico do desenvolvimento, com uma prevalência estimada em cerca de 1% (WHALLEY *et al.*, 2011) que é altamente hereditário, que indica ter um forte componente genético, de início precoce (SAMPATH *et al.*, 2013), caracterizado por deficiência em três áreas principais de desenvolvimento, que incluem defeitos na comunicação verbal e não verbal, interação social e a presença de múltiplos movimentos motores repetitivos com interesses limitados ou incomuns (ALSALEHI *et al.*, 2020). O diagnóstico é baseado na observação desses traços característicos (ASHWIN *et al.*, 2006).

Um das causas prováveis do TEA é o polimorfismo genético (HALLMAYER *et al.*, 2011) e um dos genes associados é o gene semelhante a proteína 2 associado a contactina (CNTNAP2) que é um dos maiores genes dos mamíferos (NAKABAYASHI *et al.*, 2001). O *CNTNAP2* é altamente expresso no cérebro e na medula espinal durante o desenvolvimento, ele codifica a contactina associada a proteína 2 (Caspr2) que é uma proteína de andaime transmembrana neural que se agrupa a canais de K⁺ na região justaposta dos nós de Ranvier em axônios mielinizados e acredita-se que contribua para migração (POLIAK *et al.*, 2003).

Camundongos sem *CNTNAP2* mostram semelhança com os déficits centrais das funções cognitivas e comportamentais e desregulação seletiva da conectividade em áreas pré-frontais integrativas que são vistas em pacientes com TEA, significando seu papel vital no desenvolvimento do cérebro (LISKA *et al.*, 2018), o que corrobora para hipótese de que o polimorfismo do *CNTNAP2* seja um provável do TEA (KHALID *et al.*, 2020).

2 Referencial teórico

2.1 Transtorno do espectro autista (TEA)

O TEA acomete cerca de 1% da população mundial e afeta mais meninos do que meninas (provavelmente devido a uma resistência genética por parte das meninas),

quatro vezes mais, levando hipótese de ter alguma relação direta com o sexo (STEIN *et al*, 2011).

Para receber o nome “transtorno” a enfermidade deve se enquadrar em alguns aspectos, que são: deve ser uma perturbação clinicamente significativa na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo que reflete em uma disfunção no indivíduo (DSM-5, 2014, p.20). O TEA se enquadra perfeitamente nesse requisito, pois ele causa uma perturbação cognitiva, embora nem todo paciente com TEA apresente deficiência cognitiva, causa uma perturbação nas habilidades sociais e no comportamento (BRIGANDI *et al*, 2015).

2.2 Diagnóstico

De acordo com a com a quinta edição do manual do manual de doenças mentais (DSM-V), para ser diagnosticado TEA o paciente deve apresentar uma série de sintomas como: Déficit na reciprocidade socioemocional, nos comportamentos não verbais usados para interações sociais (não fazer contato visual e ausência de expressões faciais são exemplos) e para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Para o diagnóstico da gravidade o manual diz que se baseia em prejuízos na comunicação social e padrões restritivos e no uso de um quadro de gravidade (quadro apresentado abaixo). Esses sintomas devem trazer algum prejuízo significativo na vida do paciente, socialmente, profissionalmente ou em alguma outra área para ser considerados com sintomas de fato (DSM-5, 2014, p.267).

QUADRO 1 Níveis de gravidade para transtorno do espectro autista.

Nível de gravidade	Comunicação social	Comportamentos restritos e repetitivos
Nível 3 “Exigindo apoio muito substancial”	Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves no funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa com fala inteligível de poucas palavras que raramente inicia as interações e , quando o faz,	Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritivos e repetitivos interferem acentuadamente em todas as esferas. Grande sofrimento e dificuldade para mudar o foco.



	tem abordagens incomuns apenas para satisfazer necessidade e reage somente a abordagens sociais muito diretas.	
Nível 2 “Exigindo apoio substancial”	Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; limitação em dar início a interações sociais e repostas reduzida ou anormal a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa que fala falas simples, cuja a interação se limite a interesses especiais reduzidos e que apresenta comunicação não verbal acentuadamente estranha.	Inflexibilidade do comportamento, dificuldade em lidar com mudanças ou outros comportamentos restritos e repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador causal e interferem no funcionamento em uma variedade de contextos. Sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou ações.
Nível 1 “Exigindo apoio”	Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso de aberturas sociais dos outros. Pode aparecer apresentar interesse reduzido por interações sociais. Por exemplo, uma pessoa que consegue falar frases completas e envolver-se na comunicação, embora apresente falhas na conservação com outros e cujas tentativas de fazer amigos são estranhas e comumente malsucedidas.	Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência.

(DSM-5, 2014, p.52)

2.3 Causas prováveis

Os casos esclarecidos variam de 10 a 25% (SIERRA *et al*, 2015), essas estatísticas nos mostra a importância de estudos mais complexos e elaborados para que possamos alcançar uma porcentagem maior de esclarecimento.

Estudos apontam que o TEA apresenta tanto causas ambientais, como uso de medicamentos durante gestação e causas genéticas, sendo a grande maioria dos casos de TEA hereditários (OLIVEIRA., 2017), outras prováveis causas são a exposição in útero da prole a infecção viral ou bacteriana, que pode levar a falhas no desenvolvimento cerebral fetal inicial (ARNDT, STODGELL, RODIER, 2015) e infecções pré-natais, depende muito provavelmente do estado imunológico individual



da mãe e do feto, isso foi confirmado quando uma associação substancial com TEA foi encontrada nas alergias e doenças autoimunes da mãe (LLOYD-FOX *et al*, 2013).

Dentre as causas genéticas podemos apontar os polimorfismos genéticos, diversos polimorfismos parecem estar relacionados com o TEA, os estudos recentes indicam que várias variantes genéticas combinadas ao mesmo tempo são capazes de produzir um fenótipo semelhante ao fenótipo autístico. Polimorfismos genéticos são definidos como a existência de ao menos dois alelos em determinado gene com uma frequência superior a 1% da população (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

2.4 Polimorfismo.

O polimorfismo genético varia entre as espécies e dentro dos genomas, e tem implicações importantes para a evolução e conservação das espécies. Os determinantes desta variação têm sido mal compreendidos, mas os dados genômicos populacionais de uma ampla gama de organismos agora tornam possível delinear os processos evolutivos subjacentes, notadamente como a variação no tamanho efetivo da população (N_e) governa a diversidade genética (ELLEGREN e GALTIER., 2016).

Alguns polimorfismos genéticos, chamados polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), constituem 90% das variações encontradas no genoma humano. Esses tipos de polimorfismos podem se apresentar na região codificante ou na região reguladora do gene, o que poderia introduzir mudanças na sequência de aminoácidos da proteína codificada ou na taxa de produção da proteína codificada (SALAZAR-PELAÉZ *et al.*, 2012).

2.5 Polimorfismo *CNTNAP2*

O gene semelhante à proteína 2 associado à contactina (*CNTNAP2*) está localizado no braço longo do cromossomo 7, região 2, sub banda 3. Ele faz parte da família das neuroxinas, que são proteínas pré- sinápticas que fazem a ligação entre a glia e o neurônio (ZARE; MASHAYEKHI; BIDABADI., 2017) a troca de bases nitrogenadas (A por T) faz com o que essa proteína seja codificada com defeito, causando um problema na adesão do neurônio com glia (CANALI *et al.*, 2018). Ela



codifica a glicoproteína tipo 2 associada a Contactina (Caspr2), que atuam como moléculas de adesão de células no sistema nervoso central (STAIN., 2011). A Caspr2 é uma proteína de andaime transmembrana neural que se agrupa a canais de K⁺ na região justaposta dos nós de Ranvier em axônios mielinizados e acredita-se que contribua para migração (POLIAK et al., 2003).

A supressão desse gene, *in vitro*, causa alterações sinápticas com diminuição dos déficits de inibição e excitabilidade axonal nas fatias agudas do hipocampo, o que sugere que mutações causadas no *CNTNAP 2* podem estar ligadas a comportamentos anormais, alterando a neurotransmissão sináptica, a condutividade funcional e a atividade da rede neural (ANDERSON et al, 2012a, JURGENSEN e CASTILLO, 2015b, SCOTT et al, 2019c).

Acredita-se que as variações genéticas que acometem o gene *CNTNAP2* sejam umas das causas para o TEA, pois um grande número de variantes raras de mutações de sentidos heterozigoto *CNTNAP 2* foi identificado em pacientes portadores de TEA. Porém, sua grande maioria é herdada de um pai que não apresenta TEA, fazendo com o que se questione o significado clínico. (CANALI et al., 2018).

Em 2011 Whalley e seus colaboradores por meio de um estudo da SNP rs7794745 do gene *CNTNAP2* demonstraram que o genótipo TT estava relacionando com alterações no desenvolvimento da linguagem em indivíduos não autistas. No ano anterior Tan e colaboradores relataram que pessoas sem TEA portadoras do genótipo TT (rs7794745) apresentavam redução no volume da massa cinzenta e branca em certas regiões cerebrais, sendo que redução de massa cinzenta na região frontal foi mais acentuada em indivíduos no sexo masculino.

2.6 Estruturas cerebrais

As células da glia tem uma grande importância para o desenvolvimento e para estruturação das redes neurais locais (DIETZ, 2019). As macroglia, que incluem oligodentocitos (HOZ, 2015), células progenitoras gliais (HILL, 2014), astrócitos (VERKHRASTSKY, 2018) e microgliais (SCHAFER, 2012) contribuem para a



modulação e sincronização da atividade neural. Assim elas influenciam no processamento da informação e na plasticidade estrutural e funcional das redes neurais. Juntos, esses papéis funcionais, a evolução da complexidade dos astrócitos com a filogenia e aparecimento de distúrbios psiquiátricos sugere uma forte ligação entre a patologia glial e doenças psiquiátricas (BERNSTEIN, 2014).

Celulas de Shwann mielinizadas e oligodentritos se encontram embaixo do axônio em segmentos separados pelos nódulos de Ranvier. Esse arranjo permite o movimento saltatório dos impulsos nervosos de nó a nó e, portanto, a propagação eficiente e rápida dos potenciais de ação. (POLIAK et al, 2003). A região nodal nos axônios subjacentes é organizada em vários domínios distintos, cada um dos quais contém um conjunto único de canais iônicos, moléculas de adesão celular e proteínas adaptadoras citoplasmáticas (ARROYO e SCHERER, 2000; PELES e SALAZAR; 2000). Os nós de Ranvier são delimitados pelos paranodos, onde junções septadas especializadas são formadas entre o axônio e a célula mielinizante (ROSENBLUTH, 1995). Na região justaparanodal, os canais de K + colocalizam e se associam fisicamente com Caspr2, um membro da superfamília das neurexinas (POLIAK et al, 1999). No sistema nervoso periférico (SNP), os canais de Caspr2 e K + também são encontrados ao longo dos internódios em duas vertentes que flanqueiam uma linha central de Caspr no justamesaxon e logo abaixo das incisuras de Schmidt-Lanterman (ARROYO et al, 1999 ; POLIAK et al, 2001).

2.7 Principais doenças relacionadas

A síndrome da epilepsia focal da displasia cortical (CDFE) foi à primeira enfermidade a ser associada à mutação do *CNTNAP2*, uma doença recessiva que apresenta algumas características do TEA (TOMAS, 2018) e houve relatos na literatura da sua associação com o Alzheimer (ROSS et al, 2017).

Outras doenças relacionadas ao polimorfismo do *CNTNAP2* são dislexia, atraso na fala, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDHA), epilepsia, esquizofrenia e deficiência intelectual (RODENAS-CUADRADO, HO, VERNES, 2014).



3 Justificativa

O TEA uma doença que teve um aumento considerável nos últimos anos (SUN *et al*, 2013), o que leva a duas opções, ou o numero e casos realmente aumentou (referente a causa da doença) ou ele só está sendo mais diagnosticado. E os estudos que buscam achar uma causa definitiva do TEA ficam cada vez mais importantes. Outra questão e a financeira, TEA é considerado como tendo um impacto funcional e financeiro substancial sobre os indivíduos afetados e suas famílias (KNAPP, ROMEO, BEECHAM., 2009).

4 Objetivo

4.1 Objetivo geral

Verificar a associação do gene semelhante à proteína 2 associado à contactina (*CNTNAP2*) com o transtorno do espectro autista (TEA) com base em pesquisas na literatura.

4.2 Objetivo específico

- Associar a presença do polimorfismo do *CNTNAP2* a crianças diagnosticadas com autismo.

5. Referências bibliográficas

ABRAHAMS, B. S.; GESCHWIND, D H. Connecting Genes to Brain in the Autism Spectrum Disorders. *Archives of Neurology*, v. 67, n. 4, p. 395.

AlSalehi SM, Alhifthy EH *Clinical Child Neurology*. Springer International Publishing; Cham, Suíça: 2020. Autism Spectrum Disorder.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. Porto Alegre: Artmed, 2014.



Anderson GR, Galfin T, Xu W, Aoto J, Malenka RC e Sudhof TC (2012). A triagem do gene do autismo candidato identifica papel crítico para a molécula de adesão celular CASPR2 na arborização dendrítica e no desenvolvimento da coluna vertebral. Proc. Natl. Acad. Sci, EUA:109, 18120-18125.

Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, Teslovich TM, West K, Ikeda M, Rea A, Guy M, Lin S, Cook EH, Chakravarti A: A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. American Journal of Medical Genetics. 2008, 82:160–164. Baio, Jon et al. “Prevalence of Autism Spectrum Disorder Entre Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, Estados Unidos, 2014.” Relatório semanal de morbidade e mortalidade. Resumos de vigilância (Washington, DC: 2002) vol. 67,6 1-23. 27 de abril de 2018

Arroyo, E.J., and S.S. Scherer. 2000. On the molecular architecture of myelinated fibers. Histochem. Cell Biol.

Ashwin C, Chapman E, Colle L, Baron-Cohen S. 2006. Impaired recognition of negative basic emotions in autism: A test of the amygdala theory. Soc Neurosci

BARON-COHEN, Simon et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. British Journal Of Psychiatry, [s.l.], v. 194, n. 6, p.500-509, jun. 2009. Royal College of Psychiatrists.

Bernstein H-G, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. Schizophrenia research. 2015;161

BRIGANDI, Sarah et al. Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. International Journal Of Molecular Sciences, [s.l.], v. 16, n. 12, p.10061-10076, 4 maios 2015.

Bukowski K, Woźniak K. Polimorfizm genów kodujących białka naprawy DNA a zawodowe i środowiskowe narażenie na ołów, arsen i pestycydy [Polymorphism of



genes encoding proteins of DNA repair vs. occupational and environmental exposure to lead, arsenic and pesticides]. *Med Pr.* 2018 Mar 9;69(2):225-235. Polish. doi: 10.13075/mp.5893.00595. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29035403.

Canali, G., Garcia, M., Hivert, B., Pinatel, D., Goullancourt, A., Oguievetskaia, K., Goutebroze, L. (2018). As variantes genéticas no CNTNAP2 relacionado ao autismo prejudicam o crescimento axonal dos neurônios corticais. *Human Molecular Genetics*, 27/11, 1941–1954.

Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):272-281

Ellegren H, Galtier N. Determinants of genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2016 Jul;17(7):422-33. doi: 10.1038/nrg.2016.58. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27265362.

GRIESI-OLIVEIRA, Karina; SERTIÉ, Andréa Laurato. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein (São Paulo)*, [s.l.], v. 15, n. 2, p.233-238, jun. 2017.

Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N (2011) Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*

Hill RA, Nishiyama A. NG2 cells (polydendrocytes): listeners to the neural network with diverse properties. *Glia.* August 2014

Hoz L, Simons M. The emerging functions of oligodendrocytes in regulating neuronal network behaviour. *Bioessays.* January 2015

IAKOUICHEVA, Lilia M.; MUOTRI, Alysson R.; SEBAT, Jonathan. Getting to the Cores of Autism. *Cell*, [s.l.], v. 178, n. 6, p.1287-1298, set. 2019. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, Kim YK, Lee H, Song DH, Grinker RR. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry.* 2011 Sep;168(9):904-12



Knapp M, Romeo R, Beecham J. Economic cost of autism in the UK. *Autism*. 2009 May;13

Liska A., Bertero A., Gomolka R., Sabbioni M., Galbusera A., Barsotti N., Panzeri S., Scattoni M.L., Pasqualetti M., Gozzi A. Homozygous loss of Autism-risk gene CNTNAP2 results in reduced local and long-range prefrontal functional connectivity. *Cereb. Cortex*. 2018;28:1141–1153

Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE, Charman T, Murphy D, Johnson MH. Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. *Proc Biol Sci*. 2013 Mar 13;280(1758):20123026.

Nakabayashi K, Scherer SW. The human contactin-associated protein-like 2 gene (CNTN AP2) spans over 2 Mb of DNA at chromosome 7q35. *Genomics* 2001.

NASCIMENTO, Patrícia Pereira do. Polimorfismos dos genes ADA e CNTNAP2 em indivíduos com Transtornos do Espectro do Autismo. 2014. 89 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, 2014.

OLSHEN, A. B. et al. Circular binary segmentation for the analysis of array-based DNA copy number data. *Biostatistics*, Oxford University, v. 5, n. 4, p.557-572, 1 out. 2004.

Organização Mundial da Saúde-OMS. Classificação Internacional de Doenças CID-10. Revisão. 8ª ed. (Tradução do Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português). São Paulo: Editora Universidade de São Paulo; 2000.

Peles, E., and J.L. Salzer. 2000. Molecular domains of myelinated axons. *Curr. Opin. Neurobiol*

Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1.



Poliak, S., L. Gollan, R. Martinez, A. Custer, S. Einheber, J.L. Salzer, J.S. Trimmer, P. Shrager, and E. Peles. 1999. Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K⁺ channels. *Neuron*. 24:1037–1047.

Rodenas-Cuadrado P, Ho J, Vernes SC. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):171-178. doi:10.1038/ejhg.2013.100

Rosenbluth, J. 1995. Glial membranes and axoglial junctions. *Neuroglia*. H. Kettenmann and B.R. Ransom, editors. Oxford University Press, New York.

SALAZAR-PELAÉZ, Lina María et al. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia. *Archives of Oral Research*, v. 8, n. 1, 2012.

Sampath S, Bhat S, Gupta S, O'Connor A, West AB, Arking DE, et al. (2013) Defining the Contribution of CNTNAP2 to Autism Susceptibility. *PLoS ONE* 8(10): e77906.

Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012

STEIN, M.B. et al. A common genetic variant in the neurexin superfamily member *CNTNAP2* is associated with increased risk for selective mutism and social anxiety-related traits. *Biology Psychiatry*, v. 69, n. 9, p. 825–831, 2011.

Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, Gottlieb S, Dobrin SE, Parod JM, Stephan DA e Morton DH (2006). Epilepsia focal sintomática recessiva e proteína do tipo mutante associada à contactina 2 . *N. Engl. J. Med.* 354 , 1370–1377.

SUN, Xiang et al. Autism prevalence in China is comparable to Western prevalence. *Molecular Autism*, [s.l.], v. 10, n. 1, p.327-354, 28 fev. 2019.



Tan GC, Doke TF, Ashburner J, Wood NW, Frackowiak RS: Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *Neuroimage* 2010, 53:1030–104.

Wang C, Aleksic B, Ozaki N. Glia-related genes and their contribution to schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2015

Whalley HC, O'Connell G, Sussmann JE, Peel A, Stanfield AC, Hayiou-Thomas ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J: Genetic Variation in CNTNAP2 Alters Brain Function During Linguistic Processing in Healthy Individuals. *American Journal of Medical Genetics* 2011, 156B: 941-948.

Whalley HC, O'Connell G, Sussmann JE, Peel A, Stanfield AC, Hayiou-Thomas ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J. Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011 Dec;156B(8):941-8. doi: 10.1002/ajmg.b.31241. Epub 2011 Oct 10. PMID: 2198750

ZARE, Sahar; MASHAYEKHI, Farhad; BIDABADI, Elham. The association of CNTNAP2 rs7794745 gene polymorphism and autism in Iranian population. *Journal Of Clinical Neuroscience*, [s.l.], v. 39, p.189-192, maio 2017. Elsevier BV



ARTIGO

***CNTNAP 2 and its relationship with autism spectrum disorder:
a review***

Iago L. S. de Sousa^a; Aline R. Barros^a;

Izabel Cristina R. da Silva^{a*}

^aPharmacy, University of Brasília, Brasília, Brazil;

Izabel Cristina Rodrigues da Silva. Campus Universitário, s/n, Centro
Metropolitano. Postal Code: 72220-275. Brasília, Federal District , Brazil.
belbiomedica@gmail.com

*corresponding author



RESUMO

O transtorno do espectro autista é um transtorno hereditário e heterogêneo que não possui suas causas totalmente elucidadas, podendo ter causas ambientais e genéticas. Dentre as causas genéticas a causa mais provável é o polimorfismo genético e um dos genes mais promissores é o *CNTNAP2*, que o foco deste trabalho. Para o desenvolvimento dessa revisão a pesquisa foi feita através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), os termos foram *CNTNAP2* “polymorphism” e “autism”. Foram selecionados 10 artigos dos quais foram retirados nome do autor, título do artigo, ano da publicação, tipo de estudo, resultado, valor de p, odds ratio (quando calculado) e número de amostras. A análise dos resultados dos artigos, em sua maioria, mostrou um resultado estatístico relevante entre a associação do polimorfismo do *CNTNAP2* e o TEA, tendo quatro com valor de $P < 0,05$, um com valor de $P < 0,001$ e quatro com valor de $P > 0,05$, aumentando os indícios da relação de que polimorfismo do *CNTNAP2* está associado ao TEA. Essa diferença no valor pode estar relacionada à quantidade de amostras analisadas pelos artigos, indicando que são necessários estudos mais abrangentes e com uma quantidade de amostras analisadas maiores.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a hereditary and heterogeneous disorder that does not have its causes fully elucidated, and may have environmental and genetic causes. Among the genetic causes, the most likely cause is genetic polymorphism and one of the most promising genes is *CNTNAP2*, which is the focus of this work. For the development of this review the research was done through the Virtual Health Library (VHL), the terms were *CNTNAP2* "polymorphism" and "autism". 10 articles were selected from which the author's name, article title, year of publication, type of study, result, p-value, odds ratio (when calculated) and number of samples were taken. The analysis of the results of the articles, for the most part, showed a relevant statistical result between the association of the *CNTNAP2* polymorphism and the TEA, with four with a value of $P < 0.05$, one with a value of $P < 0.001$ and four with a value of $P > 0.05$, increasing the evidence of the relationship that *CNTNAP2* polymorphism is associated



with ASD. This difference in value may be related to the number of samples analyzed by the articles, indicating that more comprehensive studies are needed and with a larger number of samples analyzed.

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento altamente hereditário, de início precoce, caracterizado por três áreas de anormalidade: prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação e padrões restritos e repetitivos de interesse ou comportamento [1,2]. O TEA é um transtorno heterogêneo e refletindo isso o termo vem sendo utilizado para descrever uma apresentação mais ampla, bem como um diagnóstico específico, o diagnóstico do TEA pode ser feito por vários profissionais da saúde (médicos pediatras, psiquiatras ou psicólogos), de preferência com contribuições de outras áreas [3]. Uma das causas prováveis do TEA é o polimorfismo genético, o gene semelhante à proteína 2 associado à contactina (*CNTNAP2*) é um forte candidato a causa provável [4]. Outra hipótese para a causa do TEA é fatores ambientais, como idade parental avançada [5], curto intervalo entre a gravidez, diabetes mellitus gestacional e traumas durante o nascimento, particularmente hipóxia [6].

O *CNTNAP2* é altamente expresso nos lóbulos frontal e temporal no cérebro humano em desenvolvimento e no córtex frontal do cérebro adulto [7]. Estudos funcionais indicam que *CNTNAP2* estava envolvido na estilização de dendritos, migração de neurônios e conectividade de circuitos neurais específicos [8]. A interrupção do *CNTNAP2* em camundongos mostrou comportamentos estereotipados bem parecidos com os sintomas do TEA, tais como anomalias de interação sociais e comunicativas [9-11]. Corroborando ainda mais a hipótese de que o polimorfismo do *CNTNAP2* possa ser uma das causas do autismo.

Variantes comuns e raras do *CNTNAP2* foram mostradas como fator na suscetibilidade para o TEA [12,13]. Uma das variantes não codificantes em *CNTNAP2* é rs7794745 que está localizado no intron 2 [14]. Outra variante não codificante do



CNTNAP2 que tem suscetibilidade com TEA é rs15044775 que se localiza na base 5' do *CNTNAP2* [5]

Uma revisão de 2012 encomendada pela OMS estimou que a prevalência global do TEA fosse de cerca de 1%, [15] com uma revisão mais recente foi estimada a prevalência de 1,5% em países desenvolvidos com uma proporção homem; mulher 3-4:1 [16]. Em 2010, 1 em cada 68 crianças nos EUA foi documentado como afetado, com 1 em 42 meninos e 1 em 189 meninas com diagnóstico de TEA [17], o que indica que autismo também tem uma forte ligação ao sexo.

Esta revisão foi feita para fornecer uma avaliação abrangente entre o polimorfismo no gene *CNTNAP2* e a presença de TEA.

Materiais e métodos

Estratégias de pesquisa A pesquisa bibliográfica foi feita através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que utiliza como base de dados fontes como LILACS, MEDLINE. E diretamente na base de dados PUBMED, no dia 16.03.2021. Os termos utilizados na pesquisa foram “ *CNTNAP2 polymorphism*” e “ *autism*” usando o AND; Foram pesquisadas publicações dos últimos dez anos. Não houve restrição quanto ao idioma da publicação. Após exclusão de artigos duplicados a pesquisa retornou um total de 19 publicações

Crterios de inclusão e exclusão Foram incluídos nessa revisão: (1) artigos publicados nos últimos 10 anos (2) artigos que versam sobre a relação entre o gene *CNTNAP2* e o autismo. Foram excluídas dessa revisão: (1) Artigos do tipo meta análise ou revisões, (2) Artigos com dados insuficientes ou incompletos, (3) artigos que relacionavam *CNTNAP2* a outras condições de saúde. Ao todo foram selecionados 10 artigos para compor a presente revisão.

Extrações de dados

Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos de forma independente de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para todos os estudos as seguintes



informações foram recolhidas: Autores, título do artigo, ano de publicação, tipo de estudo, resultado e o valor de p, odds ratio (quando calculado) e número de amostras.

Resultados

Características do estudo

Dos nove estudos selecionados nove trouxeram a associação do polimorfismo de nucleotídeo único intrônico (SNP) rs7794775 da CNTNAP2, um estudo trouxe o SNP rs150447075 [5]. As características gerais dos estudos incluídos nessa revisão estão resumidas na Tabela 1.

Resultados da revisão integrativa

Quatro estudos tiveram resultado estatístico relevante quanto à associação do polimorfismo da CNTNAP2 e o TEA ([4], [2], [5], [19] e [7]), um obteve forte evidência estatística([20]) e quatro não obtiveram resultado estatístico relevante ([18], [9], [21] e [22]).

TABELA 1 Tabela de comparação dos artigos selecionados

Autores	Título	Ano	Tipo de estudo	Nacionalidade	Valor de P	Odds ratio	Amostra
Murray B. Stein et.al ^[18]	A Common Genetic Variant in the Neurexin Superfamily Member CNTNAP2 Is Associated with Increased Risk for Selective Mutism and Social Anxiety-Related Traits	2011	Caso controle	Canadense	P=0,33	_____	N=106 (autistas) N=1028 (saudáveis)
Srirangan Sampath et.al ^[2]	Defining the Contribution of CNTNAP2 to Autism Susceptibility	2013	GWAS	Americana	P=0,013	_____	Multiplex N=1287 amostras de Simplex N=317
AG Chiocchetti et. Al ^[5]	Variants of the CNTNAP2 5' promoter as risk factors for autism spectrum disorders: a genetic and functional approach	2014	Coorte	Alemã	P=0,005*	_____	N=592 (autistas)
Anna Maria Werling et. Al ^[19]	CNTNAP2 gene in high functioning autism: no association according to family and meta-analysis approaches	2015	Caso controle	Alemã	P=0,025	1,54	N=105 (autistas) N=133 (saudáveis)



Autores	Título	Ano	Tipo de estudo	Nacionalidade	Valor de P	Odds ratio	Amostra
Sahar Zare et. Al ^[20]	The association of CNTNAP2 rs7794745 gene polymorphism and autism in Iranian population	2017	Caso controle	Iraniana	P=0,0001	0,01	N=200 (autistas) N=260 (saudáveis)
Silva Kourtian et. Al ^[9]	Candidate Genes for Inherited Autism Susceptibility in the Lebanese Population	2017	Caso controle	Libanesa	P=0,10	————	N=37 (autistas) N=100 (saudáveis)
Lars A. Ross et. Al ^[21]	Common variation in the autism risk gene CNTNAP2, brain structural connectivity and multisensory speech integration	2017	Caso controle	Americana	p=0,85	————	N=58 (saudáveis) AA=25(sem risco) AT=25(risco) TT=8(risco)
Tian Zhang et. Al ^[22]	Association between CNTNAP2 Polymorphisms and Autism: A Family-Based Study in the Chinese Han Population and a Meta-analysis Combined with GWAS Data of Psychiatric Genomics Consortium	2019	coorte	Chinesa	P=0,82	————	N=640 (autistas)
Madiha Khalid et. Al ^[7]	Genetic Risk of Autism Spectrum Disorder in a Pakistani Population	2020	Caso controle	Paquistanesa	P=0,017	1,68	N=93 (autistas) N=93 (saudáveis)

P<0,05; AA= sem risco; AT e TT=risco.

Discussão

O número de casos diagnosticados de TEA teve um aumento nos últimos anos, em 2012 os casos globais diagnosticados de autismo eram de 1% e em pesquisas mais recentes esse número subiu para 1,5% [15,16] e refletindo isso os números de pesquisas, como essa, com o foco de achar a causa do TEA aumentaram. Quanto ao número de aumentos de casos, não se sabe se os números de casos aumentaram de fato ou se o TEA abrangeu outras enfermidades diagnosticadas de outras formas, como o transtorno de ansiedade social [18].

O *CNTNAP2* vem sendo alvo de muitas pesquisas, pois ele além de ser relacionado ao TEA ele vem sendo relacionado a outras enfermidades, como por exemplo, síndrome da epilepsia focal da displasia cortical (CDFE) [23], Alzheimer [24], dislexia, atraso na fala, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDHA), epilepsia, esquizofrenia, deficiência intelectual [25] e mutismo seletivo [18].



O foco desse estudo foi, em sua maioria, o polimorfismo do tipo SNP rs7794745, mas outros estudos já realizaram pesquisas focadas em outras SNPs, que é o caso do artigo do Chiocchetti AG e colaboradores [5] que utilizou a SNP rs150447075 (que também faz parte dessa revisão).

Mesmo que a maioria dos artigos selecionados e analisados tiveram valores de com diferencial estatístico positivo não é certo confirmar que o polimorfismo do gene estudado seja realmente a causa do TEA, na revisão realizada por Claudio Tomas e colaboradores [26] a conclusão foi que o polimorfismo do *CNTNAP2* não está relacionado com o TEA e com outras doenças (TDAH, esquizofrenia entre outras).

Essa variação nos resultados de valor de p provavelmente está ligada ao número de amostras dos estudos, pois alguns artigos apresentaram uma diferença bem grande nos números de amostras, comparando o artigo Murray B. Stein et.al[18], que teve um total de 1134 amostras (incluindo casos e controle) com o artigo Sahar Zare et. Al[20], que teve um total de 460 amostras (incluindo caso e controle), pode-se observar uma diferença quanto ao valor de p encontrado, mostrando que a quantidade de amostras analisadas altera o resultado da associação entre o polimorfismo do *CNTNAP2* e o TEA. Essas divergências de resultados indicam que são necessários mais estudos abrangentes sobre o assunto.

O presente estudo teve como limitação o número de artigos a serem analisados.

Conclusão

No presente estudo podemos notar uma inferimos que possivelmente há uma associação entre o polimorfismo do *CNTNAP2* e o TEA, pois a maioria dos estudos analisados apresentaram resultados estatísticos relevantes quanto a essa associação. Como base na pesquisa da literatura podemos chegar à conclusão que o TEA tem grande possibilidade de ter causa genética e que o polimorfismo do *CNTNAP2* é um forte candidato a responsável por esse transtorno, porém outros estudos são necessários para chegar à conclusão final.

Interesses competitivos



Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referencias

- [1] American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais , (4ª ed.). American Psychiatric Association Press, Inc: Washington, DC, 1994.
- [2] Sampath S, Bhat S, Gupta S, O'Connor A, West AB, Arking DE, et al. (2013) Defining the Contribution of CNTNAP2 to Autism Susceptibility. PLoS ONE 8(10): e77906
- [3] Lord, C., Brugha, T.S., Charman, T. et al. Autism spectrum disorder. Nat Rev Dis Primers 6, 5 (2020).
- [4] Whalley HC, O'Connell G, Sussmann JE, Peel A, Stanfield AC, Hayiou-Thomas ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J. Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011 Dec;156B(8):941-8. doi: 10.1002/ajmg.b.31241. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21987501.
- [5] Chiocchetti AG, Kopp M, Waltes R, Haslinger D, Duketis E, Jarczok TA, Poustka F, Voran A, Graab U, Meyer J, Klauck SM, Fulda S, Freitag CM. Variants of the CNTNAP2 5' promoter as risk factors for autism spectrum disorders: a genetic and functional approach. Mol Psychiatry. 2015 July
- [6] Modabbernia, A., Velthorst, E. & Reichenberg, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Mol. Autism 8, 13 (2017)
- [7] Zhang T, Zhang J, Wang Z, Jia M, Lu T, Wang H, Yue W, Zhang D, Li J, Wang L. Association between CNTNAP2 polymorphisms and autism: A family-based study in the chinese han population and a meta-analysis combined with GWAS data of psychiatric genomics consortium. Autism Res. 2019



- [8] Gao, R., Piguel, N. H., Melendez-Zaidi, A. E., Martin-de-Saavedra, M. D., Yoon, S., Forrest, M. P., ... Penzes, P. (2018). CNTNAP2 stabilizes interneuron dendritic arbors through CASK. *Molecular Psychiatry*, 23(9), 1832–1850.
- [9] Brumback, A. C., Ellwood, I. T., Kjaerby, C., Iafrati, J., Robinson, S., Lee, A. T., Sohal, V. S. (2018). Identifying specific prefrontal neurons that contribute to autism-associated abnormalities in physiology and social behavior. *Molecular Psychiatry*, 23(10), 2078–2089.
- [10] Penagarikano, O., Abrahams, B. S., Herman, E. I., Winden, K. D., Gdalyahu, A., Dong, H., ... Geschwind, D. H. (2011). Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell*, 147(1), 235 - 246.
- [11] Scott, R., Sanchez-Aguilera, A., van Elst, K., Lim, L., Dehorter, N., Bae, S. E., ... Marin, O. (2019). Loss of CNTNAP2 causes axonal excitability deficits, developmental delay in cortical myelination, and abnormal stereotyped motor behavior. *Cerebral Cortex*, 29(2), 586–597.
- [12] Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, et al. Linkage, association, and gene expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2008;82:150–9.
- [13] Bakkaloglu B, O’Roak BJ, Louvi A, et al. Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2008;82:165–73.
- [14] Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, et al. A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *Am J Hum Genet* 2008;82:160–4.



- [15] Meldrum, D., & Charman, T. (2006). Prevalência de doenças do espectro do autismo em uma coorte populacional de crianças em Tamisa do Sul: The Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*, 368 (9531), 210–215
- [16] Volkmar, FR, Lord, C., Bailey, A., Schultz, RT, & Klin, A. (2004). Autismo e transtornos invasivos do desenvolvimento. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45 (1), 135-170.
- [17] Kourtian, S., Soueid, J., Makhoul, N. et al. Candidate Genes for Inherited Autism Susceptibility in the Lebanese Population. *Sci Rep* 7, 45336 (2017).
- [18] Stein MB, Yang BZ, Chavira DA, Hitchcock CA, Sung SC, Shipon-Blum E, Gelernter J. A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 is associated with increased risk for selective mutism and social anxiety-related traits. *Biol Psychiatry*. 2011 May
- [19] Werling AM, Bobrowski E, Taurines R, Gundelfinger R, Romanos M, Grünblatt E, Walitza S. CNTNAP2 gene in high functioning autism: no association according to family and meta-analysis approaches. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Mar
- [20] Zare S, Mashayekhi F, Bidabadi E. The association of CNTNAP2 rs7794745 gene polymorphism and autism in Iranian population. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017 May
- [21] Ross LA, Del Bene VA, Molholm S, Woo YJ, Andrade GN, Abrahams BS, Foxe JJ. Common variation in the autism risk gene CNTNAP2, brain structural connectivity and multisensory speech integration. *Brain Lang*. 2017 Nov
- [22] Zhang T, Zhang J, Wang Z, Jia M, Lu T, Wang H, Yue W, Zhang D, Li J, Wang L. Association between CNTNAP2 polymorphisms and autism: A family-based study in the Chinese Han population and a meta-analysis combined with GWAS data of psychiatric genomics consortium. *Autism Res*. 2019 April
- [23] Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, Teslovich TM, West K, Ikeda M, Rea A, Guy M, Lin S, Cook EH, Chakravarti A: A common genetic variant in the neurexin



superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. American Journal of Medical Genetics. 2008, 82:160–164. Baio, Jon et al. “Prevalence of Autism Spectrum Disorder Entre Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, Estados Unidos, 2014.” Relatório semanal de morbidade e mortalidade. Resumos de vigilância (Washington, DC: 2002) vol. 67,6 1-23. 27 de abril de 2018

[24] IAKOUCHEVA, Lilia M.; MUOTRI, Alysson R.; SEBAT, Jonathan. Getting to the Cores of Autism. Cell, [s.l.], v. 178, n. 6, p.1287-1298, set. 2019. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, Kim YK, Lee H, Song DH, Grinker RR. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. Am J Psychiatry. 2011 Sep;168(9):904-12

[25] Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE, Charman T, Murphy D, Johnson MH. Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. Proc Biol Sci. 2013 Mar 13;280(1758):20123026

[26] Toma C, Pierce KD, Shaw AD, et al. Comprehensive cross-disorder analyses of CNTNAP2 suggest it is unlikely to be a primary risk gene for psychiatric disorders. PLoS Genet. 2018



Anexo 1 – Normas da revista para publicação.

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade contínua, é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts, além de ser integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado em inglês e português, com resumo em português e espanhol.

TAXA DE PUBLICAÇÃO

O JBPML tem mais de 71 anos de história. Desde 1950, com pausas mínimas na publicação, a revista se compromete a publicar artigos de excelência na área médica diagnóstica. Para que possamos dar continuidade ao trabalho que temos executado com tanta dedicação, a partir de 2021, passaremos a cobrar uma taxa de publicação dos artigos no valor de R\$ 500,00 (quinhentos reais). O processo será realizado por meio do Contrato de Licença de Uso Oneroso de Obra – enviado ao autor após a aprovação final do artigo –, juntamente com as instruções para pagamento da taxa de publicação.

ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.



ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho enviado deverá ser acompanhado de cópia do comprovante de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (exceto dados de domínio público).

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1996).

As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão.

Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

RESPONSABILIDADE DA AUTORIA E CONFLITO DE INTERESSES

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), atualizada em 2013, a autoria deve ser validada para: a) concepção e projeto do trabalho ou aquisição, análise e interpretação dos dados; b) redação inicial do artigo ou revisão crítica do seu conteúdo; c) aprovação final da versão para publicação; d) responsabilidade para todos os aspectos do trabalho, garantindo que questões relacionadas com acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e analisadas. Todos os autores listados no artigo devem preencher os quatro critérios de validação de autoria para serem designados como tal. Os participantes do trabalho que não preencherem os quatro critérios devem ser incluídos na seção de Agradecimentos



(Acknowledgements). O autor principal deve especificar a contribuição de cada um nas diferentes etapas do estudo.

Do mesmo modo, o autor principal deve declarar ou negar a existência de possíveis conflitos de interesse. Caso exista algum conflito, ele deve ser especificado como nota no final do artigo.

TITULAÇÃO

O nome dos autores deverá ser referido da seguinte forma: primeiro nome e último sobrenome serão grafados por extenso e nomes intermediários serão abreviados. Acrescentar após o nome de cada autor seu respectivo ORCID. Deve-se inserir nos créditos apenas a Instituição onde cada autor atua. O nome da instituição será grafado em português ou no idioma do país sede da instituição, relacionado por número ao nome dos autores correspondentes.

RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais e artigos de revisão; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves).

Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês.

AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.



ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências.

Arte na ciência

Nesta seção, serão aceitas manifestações artísticas relacionadas com a ciência e documentações científicas que possam ser consideradas como arte. Incluem-se, mas não esgotam as possibilidades, textos literários, poemas, fotografias, quadros e figuras.



Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização

São trabalhos descritivos e interpretativos com base na literatura recente sobre a situação global em que se encontram determinados assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, mas deve haver um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase "para publicação".



REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. (links para pesquisa: 1. <https://usp.br/sddarquivos/arquivos/vancouver.pdf>. 2. <http://www.abenmt.org.br/VancouverNormas-2017.pdf>. 3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

•• Artigos de periódicos (um só autor)

Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.

•• Artigos de periódicos (até seis autores)

Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.



- Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. Braz J Med Biol Res. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.

- Artigo de periódico on-line

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.

- Livros no todo (dois autores)

Eyre HJ, Lange DP. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.

- Capítulos ou parte de livro editado por outro autor

Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.

- Parte de livro em meio eletrônico

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). Entendendo o meio ambiente. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.

- Evento em meio eletrônico

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European



Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

•• Tese ou dissertação

Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

•• Citações no texto

Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

TABELAS E FIGURAS

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png.



ABREVIACÕES E NOMES DE MEDICAMENTOS

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

CONTATO COM A SECRETARIA DO JBPML

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

Tel.: +55 (21) 3077-1400

e-mail: jbpml@sbpc.org.br

COMO SUBMETER UM ARTIGO AO JPBML

1. Entre em www.jbpml.org.br.
2. Se você já é cadastrado, digite seu login e sua senha e clique no botão "Entrar no SGP".

Se ainda não é cadastrado, clique em "Quero me Cadastrar".

3. Primeiro passo: no campo "Informe seu Email", cadastre o e-mail que será usado para receber os avisos e as informações do Sistema de Gestão de Publicações (SGP).

Clique em "Continuar cadastro".

4. Segundo passo: preencha os campos do cadastro. Atenção: os campos marcados com * são obrigatórios.



Clique em "Continuar cadastro". Aparecerá a mensagem "Seu cadastro no SGP foi concluído com sucesso". Um e-mail com o login e a senha informados será enviado para seu endereço cadastrado.

Nesta mesma página, clique em "Voltar".

5. Você será encaminhado à página inicial do SGP, com login e senha. Nesta página, digite o login e a senha que você cadastrou e clique em "Entrar no SGP".

Obs.: o login e a senha estão no e-mail que o SGP lhe enviou no final do seu cadastro.

6. Na página de abertura do SGP aparece uma mensagem informando se está é a primeira vez que você acessa o sistema. Caso contrário, a mensagem informa quantas vezes você já o acessou, data e hora do último acesso e que seu acesso é com nível de autor.

7. Observe o menu do lado esquerdo da tela. Se você ainda não submeteu nenhum artigo pelo SGP, todos os itens do menu estarão indicados com quantidade "zero".

8. Para submeter um artigo, clique em "Submeter novo artigo para Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial".

9. Janela "Passo 1": informar a classificação do artigo (manuscrito):

- Arte na ciência
- Artigos de atualização
- Artigos de revisão
- Artigos originais
- Cartas aos editores
- Comunicações breves
- Relatos de caso

Clique na opção correspondente à classificação do artigo. Por exemplo: Artigo original.

10. Janela "Passo 2": anexar imagens e/ou gráficos usados no artigo. Todas as imagens e/ou gráficos devem estar em um dos seguintes formatos: jpg, gif, png, pdf ou tif

Após anexar imagens/gráficos, clique em "Enviar imagens". Caso o artigo não tenha imagens, clique em "Não necessito enviar imagens".

11. Nesta janela o autor pode conferir as imagens que enviou e enviar outras, se desejar. Caso não tenha enviado imagens, aparecerá a mensagem "Nenhuma imagem foi enviada pelo autor".

Clique em "Próximo".

12. Janela "Passo 3": inserir/editar/excluir novos coautores. Para cada novo coautor, os campos "Nome", "Titulação", "Cargo" e, opcionalmente, CPF (pedido para posteriormente gerar o termo de Copyright, que garante os direitos autorais) devem ser preenchidos.

A ordem de importância dos autores pode ser alterada clicando nas setas amarelas (para cima ou para baixo). O primeiro nome será considerado o autor principal, e os demais, coautores. Após inserir/editar/excluir novos coautores, clique em "Gravar" e em "Próximo".

Se não houver novos coautores, clique em "Próximo".

13. Janela "Passo 4": preencher com o título do artigo e os descritores (palavras-chave ou key words). Essas informações devem ser escritas na língua nativa do autor (por exemplo, português ou espanhol) e em inglês.

Clique em "Próximo".



14. Janela "Passo 5": preencher com o resumo (abstract). O autor também pode incluir informações adicionais, como nome da instituição, nome e endereço para correspondência e se recebeu suporte financeiro. Também é possível redigir uma Carta ao Editor contendo informações adicionais que considere importantes. Somente o editor terá acesso a esta carta. Clique em "Próximo".
15. Janela "Passo 6": redigir o artigo propriamente dito. É fornecido um editor de texto com os comandos necessários para formatação. É possível "colar" um texto já escrito e formatado em MS Word. Clicar em "Próximo".
16. Janela "Passo 7": transferência de declaração de direitos autorais (Copyright Transfer Statement). Aceitar o termo de transferência por meio do sistema. Clicar em "Próximo".
17. Janela "Passo 8": formato de visualização do artigo (html ou pdf). Nesta janela, o autor decide se vai submeter o artigo ou excluí-lo e desistir de fazê-lo.
18. Janela "Concluído": indica que você terminou o processo de submissão do artigo.
19. Você receberá um e-mail comunicando que o artigo foi submetido a avaliação.



Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

LL759c Lins, Iago
CNTNAP 2 e sua relação com o transtorno do espectro
autista: uma revisão / Iago LINS; orientador Aline
Ribeiro; co-orientador Izabel Cristina Rodrigues. --
Brasília, 2021.
44 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2021.

1. Polimorfismo genético. 2. Transtorno do espectro
autista. 3. CNTNAP2. I. Ribeiro, Aline, orient. II.
Rodrigues, Izabel Cristina, co-orient. III. Título.