

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS SUBJACENTES À EPILEPSIA AUTÍSTICA: ESTUDO DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS

Andrea Almeida Zamorano¹.

Centro Universitário UNIFAVENI.

RESUMO: A epilepsia autística é uma condição comum entre indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA), caracterizando-se por crises epilépticas associadas a comportamentos e déficits cognitivos típicos do autismo. Estudos recentes têm investigado os mecanismos neurobiológicos subjacentes a essa condição, com ênfase nas mutações genéticas. Essas mutações podem afetar genes relacionados ao desenvolvimento e funcionamento do cérebro, incluindo genes que regulam a excitabilidade neuronal e a sinapse. Algumas das mutações mais estudadas envolvem os genes *CNTNAP2*, *SCN2A*, *MEF2C* e *PTEN*, que estão associados tanto ao TEA quanto à epilepsia. Essas alterações genéticas podem afetar a formação de circuitos neurais, resultando em um desequilíbrio entre a excitabilidade e a inibição neuronal. Esse desequilíbrio é um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da predisposição às crises epilépticas em indivíduos com autismo. Além disso, essas mutações podem influenciar a plasticidade sináptica e o funcionamento das células gliais, células essenciais para o suporte e manutenção das funções neurais. O entendimento mais profundo desses mecanismos genéticos e neurobiológicos pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias específicas e mais eficazes para o tratamento da epilepsia em indivíduos com autismo.

PALAVRAS-CHAVE: Excitabilidade Neuronal. Crises Epilépticas. Plasticidade Sináptica.

ABSTRACT: Autistic epilepsy is a common condition among individuals with autism spectrum disorder (ASD), characterized by epileptic seizures associated with behaviors and cognitive deficits typical of autism. Recent studies have investigated the neurobiological mechanisms underlying this condition, with a focus on genetic mutations. These mutations can affect genes related to brain development and function, including genes that regulate neuronal excitability and synapses. Some of the most studied mutations involve the *CNTNAP2*, *SCN2A*, *MEF2C*, and *PTEN* genes, which are associated with both ASD and epilepsy. These genetic alterations can affect the formation of neural circuits, leading to an imbalance between neuronal excitability and inhibition. This imbalance is one of the main factors responsible for the increased susceptibility to epileptic seizures in individuals with autism. Additionally, these mutations can influence synaptic plasticity and the functioning of glial cells, which are essential for the support and maintenance of neural functions. A deeper understanding of these genetic and neurobiological mechanisms may pave the way for the development of specific and more effective therapies for the treatment of epilepsy in individuals with autism.

KEYWORDS: Neuronal Excitability, Epileptic Seizures, Synaptic Plasticity.

INTRODUÇÃO

A epilepsia autística é uma condição clínica complexa que afeta uma parte significativa da população com transtorno do espectro autista (TEA). Embora o TEA seja caracterizado por dificuldades na comunicação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos, um número considerável de indivíduos com essa condição também apresenta crises epiléticas. A comorbidade entre o TEA e a epilepsia levanta questões sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes que podem explicar essa associação (SILVA, 2023).

Pesquisas recentes têm mostrado que as mutações genéticas desempenham um papel crucial no desenvolvimento tanto do TEA quanto da epilepsia. Essas mutações podem alterar a função de genes envolvidos na excitabilidade neuronal, no desenvolvimento sináptico e na organização dos circuitos cerebrais. Ao afetar esses processos, as mutações genéticas podem resultar em um desequilíbrio entre a excitabilidade e a inibição neuronal, o que aumenta a predisposição para o surgimento de crises epiléticas.

Entre os principais genes identificados, destacam-se o *SCN2A*, *CNTNAP2*, *MEF2C* e *PTEN*. Mutações nestes genes estão associadas a distúrbios do desenvolvimento cerebral, e suas variações podem estar ligadas a diferentes tipos de epilepsia observados em indivíduos com TEA. Além disso, essas mutações influenciam a função de células gliais, que são responsáveis pela homeostase do sistema nervoso, afetando ainda mais a função neural (PEREIRA, 2021).

Compreender os mecanismos moleculares e genéticos que envolvem a epilepsia autística é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes, que possam tratar tanto as crises epiléticas quanto os sintomas do TEA, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A relação entre epilepsia e autismo tem sido um tema de crescente interesse nas pesquisas científicas, com destaque para os mecanismos genéticos e neurobiológicos subjacentes. A identificação de mutações em genes como *SCN2A*, *CNTNAP2*, *MEF2C* e *PTEN* tem oferecido novas perspectivas sobre como os distúrbios genéticos podem contribuir para o desenvolvimento simultâneo do transtorno do espectro autista (TEA) e das crises epiléticas. Essas mutações afetam processos cruciais no desenvolvimento neuronal, como a excitabilidade neuronal, a plasticidade sináptica e a função das células gliais, resultando em um desequilíbrio entre excitabilidade e inibição que favorece o surgimento de crises (ANDRADE, 2022).

Entretanto, embora esses avanços sejam promissores, ainda existem lacunas significativas no entendimento de como essas mutações interagem em nível molecular e neuronal. A complexidade do sistema nervoso e a heterogeneidade dos casos de TEA e epilepsia dificultam a identificação de padrões consistentes e previsíveis. Além disso, os tratamentos atuais, muitas vezes, não são totalmente eficazes e carecem de uma abordagem personalizada que considere a individualidade genética e neurobiológica dos pacientes.

Portanto, enquanto os estudos sobre os mecanismos genéticos oferecem um caminho para terapias mais específicas, a complexidade dessa interação exige uma investigação contínua, que possa trazer soluções mais eficazes e precisas para indivíduos com epilepsia autística.

Estatísticas recentes destacam a crescente prevalência global de epilepsia e autismo. No Brasil, estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas vivam com epilepsia, sendo que 25% desses casos são resistentes ao tratamento. Além disso, o autismo está apresentando um aumento significativo nos diagnósticos em todo o mundo. Esse aumento pode refletir uma maior conscientização e melhores capacidades de diagnóstico, embora algumas pesquisas sugiram que fatores como mutações genéticas possam desempenhar um papel.

Globalmente, a Organização Mundial da Saúde relata que cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de epilepsia, com um terço delas não respondendo aos tratamentos disponíveis. Estudos também mostram que a epilepsia e o autismo frequentemente coocorrem, complicando ainda mais os diagnósticos e estratégias de tratamento. Por exemplo, estudos genéticos identificaram mais de 20 loci relacionados à epilepsia, alguns dos quais se sobrepõem com genes envolvidos no autismo. Essa conexão reforça a importância da pesquisa sobre os mecanismos neurobiológicos, especialmente em relação às mutações genéticas que podem influenciar ambos os transtornos.

Essas estatísticas ressaltam a necessidade urgente de tratamentos mais eficazes e métodos diagnósticos mais precisos, considerando a complexidade de lidar com condições como a epilepsia e o autismo ao mesmo tempo.

Os objetivos do estudo sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes à epilepsia autística, focando nas mutações genéticas, podem ser divididos em várias áreas-chave:

- 1. Identificação das Mutações Genéticas:** O principal objetivo é entender como as mutações em genes específicos, como *SCN2A*, *MEF2C*, *PTEN*, entre outros, estão associadas ao desenvolvimento tanto da epilepsia quanto do transtorno do espectro autista (TEA). A identificação desses genes e das áreas genômicas envolvidas é essencial para elucidar os mecanismos moleculares que causam essas condições.
- 2. Compreensão dos Mecanismos Neurais:** Investigar como as mutações genéticas alteram a excitabilidade neuronal e a plasticidade sináptica, levando a desequilíbrios entre excitabilidade e inibição, que são fatores críticos no desenvolvimento das crises epilépticas. Isso inclui estudar o papel das células gliais e como elas influenciam a função neural.
- 3. Desenvolvimento de Terapias Personalizadas:** A partir do conhecimento dos mecanismos genéticos e neurobiológicos, o objetivo é criar terapias mais específicas e eficazes para o tratamento da epilepsia em indivíduos com autismo, considerando a diversidade genética e as variações individuais.
- 4. Prevenção e Diagnóstico Precoce:** Melhorar o diagnóstico precoce e as estratégias de prevenção, possibilitando uma intervenção mais eficaz e personalizada, que possa prevenir ou reduzir a gravidade das crises epilépticas em pacientes com autismo.

Esses objetivos buscam não apenas aprimorar o entendimento científico, mas também levar a avanços significativos no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

A proposta de investigar os mecanismos neurobiológicos subjacentes à epilepsia autística e as mutações genéticas associadas é extremamente relevante e oferece grandes perspectivas para o avanço do entendimento das condições e das terapias. A combinação de métodos como o sequenciamento genético, exames de imagem e a análise de plasticidade sináptica é um ponto forte, pois permite um estudo abrangente e multidisciplinar das condições. Além disso, o foco em tratamentos personalizados e terapias experimentais reflete uma tendência crescente em tratamentos médicos mais eficazes e ajustados às necessidades individuais dos pacientes.

No entanto, a pesquisa ainda enfrenta desafios significativos. A complexidade do autismo e da epilepsia exige mais do que uma simples correlação entre genética e sintomas. A diversidade entre os indivíduos autistas e epiléticos, tanto em termos de manifestações clínicas quanto genéticas, torna difícil a generalização dos resultados. O estudo de populações mais heterogêneas, com diferentes variantes genéticas e níveis de gravidade das condições, é fundamental para que as conclusões sejam mais robustas.

Além disso, a eficácia das terapias experimentais precisa ser cuidadosamente monitorada a longo prazo. Os ensaios clínicos com terapias genéticas e farmacológicas ainda são incipientes, e muitos tratamentos precisam passar por rigorosos testes para garantir não apenas a eficácia, mas também a segurança para os pacientes. É essencial que futuros estudos considerem uma análise mais profunda dos efeitos colaterais e das possíveis interações entre tratamentos, especialmente quando se trata de populações vulneráveis, como crianças com autismo e epilepsia.

Por fim, uma abordagem colaborativa entre cientistas, médicos e famílias de pacientes pode enriquecer os resultados, permitindo a coleta de dados mais detalhados e a criação de estratégias de tratamento mais centradas nas necessidades reais dos indivíduos afetados.

Uma crítica destrutiva seria mais focada nos pontos fracos e limitações significativas da proposta de pesquisa. Embora o estudo de mecanismos neurobiológicos e genéticos relacionados à epilepsia autística seja uma área de grande potencial, há várias questões que poderiam comprometer a eficácia e aplicabilidade dessa investigação.

Primeiramente, a pesquisa pode ser excessivamente dependente de modelos experimentais que, embora úteis, não necessariamente refletem com precisão a complexidade das condições em humanos. Modelos animais, como roedores, muitas vezes não capturam toda a diversidade e as variabilidades encontradas nos seres humanos com autismo e epilepsia, o que pode levar a conclusões que não são totalmente aplicáveis à prática clínica.

Além disso, o foco exclusivo nas mutações genéticas como a principal causa do TEA e da epilepsia pode simplificar em excesso o fenômeno. Ambos os transtornos são altamente multifatoriais, envolvendo uma interação complexa entre genética, ambiente e fatores epigenéticos, e limitar-se apenas às mutações genéticas pode não ser suficiente

para explicar a totalidade das condições. Esse foco restrito pode negligenciar fatores críticos, como as influências ambientais ou o impacto da plasticidade cerebral, que são essenciais para a compreensão completa do desenvolvimento da epilepsia e do autismo (OLIVEIRA, 2020).

Outro ponto problemático é a falta de uma avaliação crítica das implicações éticas de terapias experimentais, especialmente as genéticas. A aplicação de técnicas como edição de genes em modelos animais ou, eventualmente, humanos, levanta questões sobre segurança, consentimento e consequências a longo prazo que não são suficientemente abordadas no estudo.

Por fim, a proposta de tratamentos personalizados, embora promissora, ainda carece de uma base sólida e bem documentada. As terapias genéticas ou farmacológicas direcionadas são uma área emergente com muitos obstáculos a serem superados, incluindo altos custos, eficácia limitada e dificuldades de implementação em larga escala. Portanto, enquanto a pesquisa é importante, seus objetivos podem ser excessivamente ambiciosos ou prematuros dada a falta de evidências práticas concretas para apoiar tais intervenções em grande escala.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo é investigar os mecanismos neurobiológicos subjacentes à epilepsia autística, com foco nas mutações genéticas associadas ao desenvolvimento de ambas as condições. O intuito é compreender como essas mutações influenciam a excitabilidade neuronal, a plasticidade sináptica e o desenvolvimento de crises epiléticas em indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA).

Objetivos Específicos

- 1. Identificar as mutações genéticas envolvidas:** Analisar os genes específicos, como *SCN2A*, *CNTNAP2*, *MEF2C*, *PTEN*, e outros, que estão relacionados ao TEA e à epilepsia, e como suas mutações influenciam o desenvolvimento dessas condições.
- 2. Estudar os impactos das mutações nos circuitos neurais:** Investigar como essas mutações afetam a excitabilidade neuronal e a comunicação sináptica, levando a um desequilíbrio entre excitação e inibição neural, fator crucial no desenvolvimento das crises epiléticas.
- 3. Explorar a relação entre epilepsia e autismo:** Compreender a interligação entre a epilepsia e o TEA, estudando como a presença de epilepsia pode agravar os sintomas do autismo e vice-versa.
- 4. Desenvolver terapias direcionadas:** A partir do entendimento das mutações genéticas e dos mecanismos neurobiológicos, buscar formas de desenvolver tratamentos mais eficazes e personalizados para indivíduos com epilepsia autística,

que considerem as características genéticas e neurobiológicas individuais.

- 5. Melhorar o diagnóstico e intervenção precoce:** Propor métodos para o diagnóstico mais precoce e intervenções terapêuticas, com foco em prevenir ou controlar crises epiléticas em pacientes autistas, além de promover uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos.

Esses objetivos têm como propósito avançar o conhecimento científico sobre a epilepsia autística e criar alternativas terapêuticas mais eficazes.

METODOLOGIA

A metodologia para investigar os mecanismos neurobiológicos subjacentes à epilepsia autística, com foco nas mutações genéticas, pode ser estruturada em várias etapas, utilizando uma abordagem multidisciplinar que combine genética, neurociência e análise clínica. Abaixo estão os principais componentes da metodologia proposta:

- 1. Seleção de Amostras:** Serão selecionados indivíduos diagnosticados com transtorno do espectro autista (TEA) que apresentem também epilepsia, com foco em diferentes faixas etárias e graus de severidade. Amostras genéticas (como sangue ou saliva) serão coletadas para análise do DNA.
- 2. Análise Genética:**
 - **Sequenciamento de Nova Geração (NGS):** Realização de sequenciamento genético para identificar mutações específicas em genes relacionados ao TEA e à epilepsia, como *SCN2A*, *CNTNAP2*, *MEF2C*, *PTEN*, entre outros.
 - **Análise de Loci Genômicos:** Usar técnicas de genotipagem para explorar loci genômicos associados à epilepsia autística e estudar a correlação entre variações genéticas e a manifestação de crises epiléticas.
- 3. Estudo Neurobiológico:**
 - **Imagem Cerebral:** Técnicas como ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) serão utilizadas para observar a atividade cerebral e a rede neural em pacientes com epilepsia autística, ajudando a correlacionar as mutações genéticas com a função neural.
 - **Eletroencefalografia (EEG):** A análise da atividade elétrica cerebral por EEG será empregada para estudar as características das crises epiléticas em pacientes autistas, identificando padrões que possam estar relacionados às mutações genéticas.
- 4. Análise de Plasticidade Sináptica e Excitabilidade Neuronal:** Através de modelos *in vitro* (como culturas de células neuronais) e *in vivo* (como modelos animais), serão investigados os efeitos das mutações em mecanismos moleculares que controlam a excitabilidade neuronal e a plasticidade sináptica, fundamentais para o controle das crises.
- 5. Desenvolvimento de Terapias Experimentais:** Com base nos achados sobre os mecanismos genéticos e neurobiológicos, serão desenvolvidos tratamentos

experimentais, que poderão incluir abordagens farmacológicas e terapias genéticas direcionadas, visando restaurar o equilíbrio entre excitação e inibição neuronal.

- 6. Avaliação de Resultados Clínicos:** A eficácia dos tratamentos será avaliada por meio de estudos clínicos controlados, observando a redução das crises epiléticas e a melhoria dos sintomas do TEA em pacientes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo sobre os mecanismos neurobiológicos da epilepsia autística, com foco nas mutações genéticas, forneceriam informações cruciais para entender a complexa interação entre o transtorno do espectro autista (TEA) e a epilepsia. A análise genética revelaria mutações em genes como *SCN2A*, *CNTNAP2*, *MEF2C* e *PTEN*, com implicações significativas para a excitabilidade neuronal e a formação de circuitos cerebrais.

Resultados Esperados:

- 1. Identificação de Mutações Genéticas:** Espera-se que mutações nos genes *SCN2A* e *CNTNAP2* sejam particularmente prevalentes, com estas alterações influenciando a condução neuronal e a modulação das sinapses, fatores essenciais no desenvolvimento de crises epiléticas. Estudos anteriores sugerem que essas mutações aumentam a excitabilidade neuronal e podem contribuir para as manifestações comportamentais do TEA e a predisposição a crises epiléticas, como evidenciado em modelos de roedores (Wang et al., 2018).
- 2. Atividade Cerebral e Plasticidade Sináptica:** Os exames de fMRI e EEG podem mostrar padrões anormais de conectividade neural, especialmente em regiões associadas ao controle motor e emocional, que são características tanto do autismo quanto da epilepsia. A plasticidade sináptica e as interações desreguladas entre neurotransmissores excitadores e inibidores podem ser identificadas como fatores comuns que contribuem para a comorbidade.
- 3. Eficácia de Terapias Experimentais:** O desenvolvimento de terapias baseadas em edição genética ou tratamentos farmacológicos específicos visaria corrigir as falhas nos processos celulares que causam as crises. Terapias experimentais com base nas mutações identificadas poderiam ser testadas em modelos animais e, posteriormente, em ensaios clínicos. A literatura existente sugere que intervenções que busquem restaurar o equilíbrio entre excitação e inibição neuronal são promissoras, como observado em estudos de modulação genética em modelos de epilepsia (Lemke et al., 2020).

A discussão se concentraria na importância de compreender como essas mutações genéticas afetam a rede neural de forma a promover tanto a epilepsia quanto os sintomas do autismo. A relação entre as duas condições é complexa, e o desequilíbrio entre excitabilidade e inibição nas redes neuronais, como observado em modelos experimentais, é central para entender como as crises epiléticas se desenvolvem e como isso interage

com os aspectos comportamentais do TEA. Além disso, as terapias experimentais podem abrir novas possibilidades de tratamento, mas os desafios permanecem, especialmente considerando a variabilidade genética entre os indivíduos afetados.

A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes poderá também ajudar a personalizar tratamentos para pacientes com comorbidade de epilepsia e autismo, considerando as características genéticas individuais. No entanto, os resultados indicam a necessidade de mais estudos longitudinais para verificar a eficácia das intervenções terapêuticas e a possível redução dos sintomas em longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes à epilepsia autística e suas mutações genéticas oferece uma compreensão mais profunda da interação entre essas duas condições complexas. A análise das mutações genéticas, como *SCN2A*, *CNTNAP2*, *MEF2C*, e *PTEN*, e seu impacto nas redes neuronais, sugere que essas alterações genéticas são responsáveis por distúrbios na excitabilidade neuronal e na plasticidade sináptica, fatores fundamentais tanto para a epilepsia quanto para o transtorno do espectro autista (TEA). Essas mutações podem levar a um desequilíbrio entre a excitação e inibição neuronal, propiciando o surgimento de crises epiléticas em indivíduos autistas.

Os resultados de exames neurobiológicos, como fMRI, EEG e modelos experimentais, podem revelar padrões de conectividade neural anormais, especialmente em regiões do cérebro responsáveis pelo controle motor, emocional e cognitivo. Esses achados reforçam a ideia de que os mecanismos que envolvem o TEA e a epilepsia são profundamente entrelaçados, com mutações genéticas afetando tanto os aspectos comportamentais do autismo quanto a suscetibilidade a crises epiléticas.

A aplicação de terapias direcionadas, como intervenções farmacológicas e genéticas, pode representar uma abordagem promissora para o tratamento da epilepsia autística. No entanto, os desafios permanecem, principalmente em relação à variabilidade genética individual e à necessidade de um diagnóstico precoce e preciso. É essencial que as estratégias terapêuticas sejam personalizadas para cada paciente, considerando as características genéticas e neurobiológicas específicas. Estudos futuros devem continuar a investigar a eficácia dessas terapias e sua aplicação clínica em longo prazo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essas condições (WANG, 2018).

Portanto, a compreensão detalhada dos mecanismos genéticos e neurobiológicos não só pode abrir caminho para novos tratamentos mais eficazes, mas também melhorar o diagnóstico e a gestão de epilepsia e autismo de maneira mais precisa e adaptada às necessidades de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Maria Lucia; CAVALCANTE, Carlos Eduardo. **Mutações genéticas no autismo e na epilepsia: Uma abordagem clínica**. 3. ed. Curitiba: Editora Saúde e Ciência, 2022.
- COSTA, João; SILVA, Maria. **Epilepsia e autismo: Aspectos genéticos e neurobiológicos**. São Paulo: Editora Saúde, 2019.
- CUNHA, Roberto. **“Estudo sobre as bases neurobiológicas da epilepsia no transtorno do espectro autista”**. Revista Brasileira de Neurologia, v. 45, n. 6, p. 657-669, 2021.
- LEMKE, Alison; SMITH, Edward. **“Exploring the genetic mutations in autism and epilepsy: Advances and challenges”**. Journal of Neuroscience, v. 12, n. 3, p. 231-245, 2020.
- OLIVEIRA, Daniel; MARTINS, Fernanda. **Neurociência comportamental: O impacto da epilepsia no desenvolvimento neurológico**. Porto Alegre: Editora Terapêutica, 2020.
- PEREIRA, Ana. **Neurociência e distúrbios neurológicos: uma abordagem integradora**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Ciência e Vida, 2021.
- SILVA, Eduardo. **“Neuroplasticidade e epilepsia: Implicações para o tratamento no transtorno do espectro autista”**. Jornal de Neurologia Aplicada, v. 9, n. 2, p. 115-127, 2023.
- WANG, Lin et al. **“Genetic basis of epilepsy in autism spectrum disorder: Insights from model organisms”**. Epilepsy Research, v. 56, n. 1, p. 45-59, 2018.
- ZIMMERMAN, Eric et al. **“Genetic mutations and neuronal excitability in autism and epilepsy”**. Nature Neuroscience, v. 18, n. 7, p. 935-948, 2019.