

IMPORTÂNCIA DE VARIANTES EM *EBF3* NA ETIOLOGIA E VARIABILIDADE CLÍNICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Mayla Cristine Fortunata Silva¹; Marla Mendes^{2,3}; Cláudia Costa⁴; Bruno Guimarães Marcarini⁴; Gabriele Campos⁴; Débora Bertola⁴; Maíra Trancozo¹; Stephen Scherer^{2,3}; Flávia Imbroisi Valle Errera¹ e Maria Rita Passos-Bueno⁴

¹Universidade Federal do Espírito Santo - UFES; ²Universidade de Toronto - UofT; ³Centro de Genômica Aplicada. Hospital SickKids; ⁴Centro de Pesquisa e Estudo do Genoma Humano e Células Tronco - USP; ⁵Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM UFES.

INTRODUÇÃO

Transtorno do Espectro Autista (TEA)



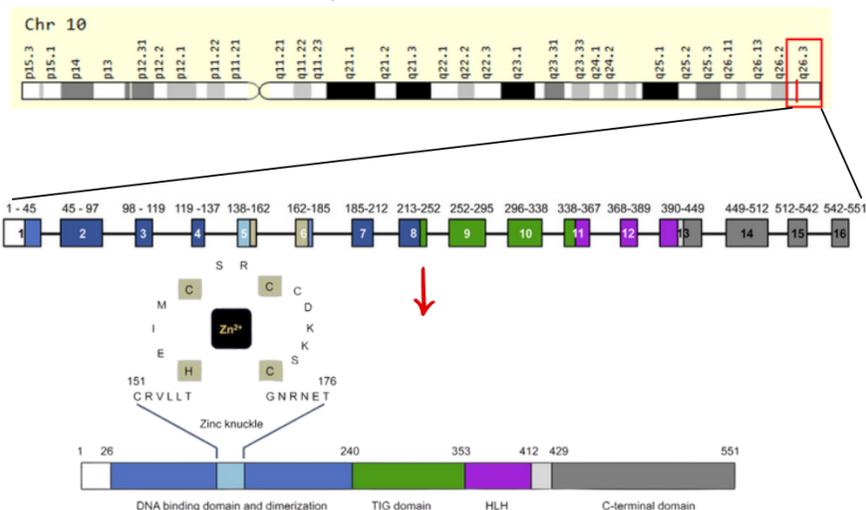
O TEA apresenta alta herdabilidade (64-92%) e base genética complexa. Pode ocorrer de forma síndrômica, como na Síndrome de HADDs, causada por mutações heterozigotas no gene *EBF3*.

Funções do *EBF3*

- Diferenciação de Células B;
- Desenvolvimento ósseo;
- Neurogênese;
- Supressão Tumoral;
- Regulação de genes.



Figura 01- Localização cromossômica do gene *EBF3* e domínios funcionais proteicos do *EBF3*



OBJETIVO

Analisar variantes no gene *EBF3* em pacientes com TEA esporádico (*simplex*) e familiar (*multiplex*).

METODOLOGIA



Critérios de inclusão:

- Apresentar variante em *EBF3*;
- Fenótipo de TEA síndrômico ou não síndrômico;
- Histórico familiar conhecido.

Amostra:

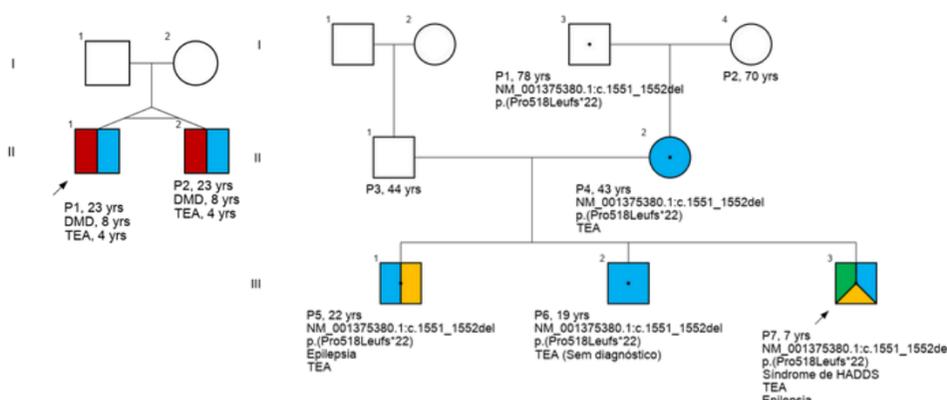
- 2 famílias brasileiras;
- 1.670 pacientes dos bancos de dados internacionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificadas duas variantes em duas famílias brasileiras com TEA e 878 variantes em 677 pacientes com histórico familiar conhecido nos bancos de dados internacionais.

Foram priorizadas variantes com maior potencial patogênico dentre as *nonsenses* e *frameshifts*.

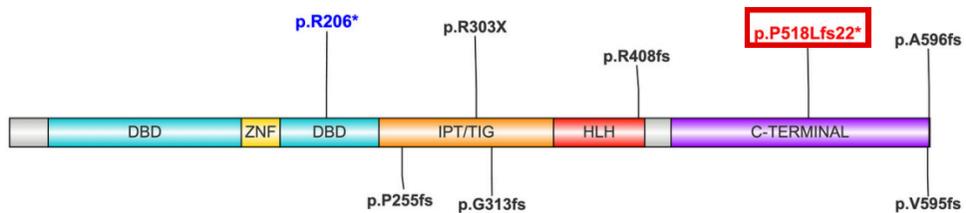
Figura 02- Heredogramas das famílias brasileiras.



Variantes frameshifts e *nonsense* das famílias brasileiras e dos bancos de dados internacionais

Variante	Tipo	Exon/Intron	Simplex ou multiplex	Indivíduos (sexo) com a variante	Banco de dados
c.1222 de C p. R408fs	Del	Exon 13	Simp	1 (M)	SPARK
1551_1552 del: p.P518Lfs*22	Del	Exon 14	Multi	5 (M) e 2 (F)	SPARK/Genoma USP
c.1786delG:p. A596fs	Del	Exon 16/Intron	Simp	5 (M) e 1 (F)	SPARK
c.764dupC: p. P255fs	Ins	Exon 8/Intron	Simp	1 (M)	SPARK
c.937_938 insT: p.G313fs	Ins	Exon 10	Simp	1 (M)	SPARK
c.1783_1784insC :p.V595fs	Ins	Exon 16/Intron	Simp	5 (M) e 1 (F)	SPARK
c.907C>T: p. R303*	Sem sentido (<i>nonsense</i>)	Exon 10	Simp	1 (F)	SPARK
c.616C>T p. R206*	Sem sentido (<i>nonsense</i>)	Exon 7	Multi	2 (M)	Genoma USP

Figura 03 - Representação esquemática do gene *EBF3* e variantes das famílias brasileiras e dos bancos internacionais.



- 7/880 (0,8%) variantes foram classificadas como patogênicas (P) ou provavelmente patogênicas (PP);
- Dos casos com variantes P ou PP, 16 são do sexo masculino e 8 do sexo feminino (2:1);
- 1/3 dos casos são *multiplex*;
- A variante c.1551_1552 del: p.P518Lfs*22 está presente em uma família brasileira e em um caso internacional.

CONCLUSÃO

A maioria das variantes patogênicas identificadas que podem levar a proteínas truncadas ou ao mecanismo de decaimento de *mRNA* mediado por mutação sem sentido estão na região C-terminal, envolvida na estabilização da ligação do *EBF3* ao DNA alvo. Alterações nesse mecanismo estão associadas a transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo TEA. Esses achados reforçam a importância de *EBF3* na etiologia do TEA, com potencial impacto na variabilidade clínica e implicações para o diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

