

Correlação entre a idade paterna, nova mutação genética e autismo/esquizofrenia infantil

Ligia Tunes Ribas*
Maria Claudia Cunha**

Kong A, Frigge ML, Masson G, et.al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 2012; 488:471-475.

Pesquisadores da Faculdade de Medicina de Iceland/Islândia publicaram este estudo em que concluem que a idade avançada do pai é fator causal de uma nova mutação genética (denominada de *novo*) associada a quadros de autismo e esquizofrenia.

A publicação, no prestigiado periódico *Nature*, é parte de um projeto de sequenciamento genético, com foco nas mutações em Poliformismo de Nucleotídeo Único (SNP), e investigação restrita aos cromossomos autossômicos. Foram sequenciados 78 triádes (mãe, pai e filho) e os pesquisadores observaram que a incidência de mutação genética aumentava de acordo com a idade do pai, ou seja, quanto maior a idade paterna, maior a ocorrência das mutações. No processo de sequenciação, a idade materna foi correlacionada com a do pai e, também estava associada ao número de mutações. No entanto, quando a idade paterna e materna foram inseridas em conjunto em um procedimento estatístico de regressão múltipla, a idade do pai manteve-se altamente significante, o que não ocorreu com a da mãe.

O material genético do grupo analisado foi composto por 78 filhos probandos(***) : 44 apresentaram Transtorno do Espectro Autístico, 21 esquizofrênicos e 13 incluídos por apresentarem indivíduos portadores dessas patologias em várias gerações anteriores.

Os pesquisadores concluíram que quando a idade do pai ultrapassa os 30 anos, a taxa de mutações de *novo* aumenta proporcionalmente. Salientaram que essa mutação é determinada pela idade paterna no momento da concepção da criança, e sofre um aumento de aproximadamente duas chances de ocorrência a cada ano completado pelo pai. Tal modelo exponencial estima que as mutações paternas dobrem a cada 16,5 anos.

Os autores citam outros dois estudos cujas taxas dessas mutações, e os fatores que as influenciaram, foram foco de investigações genéticas anteriores. Contudo, criticam o tamanho da amostra de genoma para sequenciação considerando-a pequena para abordar a diversidade da taxa de mutação de forma adequada. Por essa razão, desenvolveram o artigo ora resenhado com o devido ajuste metodológico.

*Fonoaudióloga. Mestranda em Fonoaudiologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). **Fonoaudióloga. Professora Titular da Faculdade de Ciências Humanas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). *** Probando: é um termo usado em genética médica e noutros campos da medicina para designar um indivíduo particular (pessoa ou animal) que estiver sendo estudado ou reportado na literatura científica. Quando uma doença genética é diagnosticada pela primeira vez numa determinada família, o indivíduo diagnosticado é o probando (caso índice). Assim, o probando é o primeiro membro da família afetada que procura atendimento médico para tratamento genético.

Em relação ao primeiro estudo ⁽¹⁾, os autores destacam as idéias de Haldane (1947), que propôs que os genes masculinos podem ser mais mutagênicos do que os femininos. No segundo estudo ⁽²⁾, os resultados também apontaram a correlação entre autismo e a mutação de *novo*.

Tais achados complementares, segundo os autores, reforçam a associação entre idade e pré disposição genética paterna para a mutação de novo e a ocorrência de autismo e esquizofrenia nos filhos.

Dada a relevância contemporânea de se desvendar os enigmas que rondam o diagnóstico das psicoses, especialmente o autismo, a conclusão do estudo em análise sugere um indicador de risco a ser considerado/ investigado nas intervenções junto a esses casos clínicos na área da saúde.

Referências bibliográficas

1. Conrad DF. et.al. Variation in genome-wide mutation rates within and between human families. *Nature Genet.* 2011; 43: 712–714.
2. Sanders SJ. et.al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012; 485: 237–241.

Endereço para correspondência

Ligia Tunes Ribas
Rua Apeninos, 990. Paraíso. São Paulo
CEP 041040-10

E-mail: ligiatunesribas@gmail.com