

ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO IL-1, IL-6, TGF- β E IFN- γ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.037-017>

Maraiza Alves de Oliveira

Mestrado em Ciências da Saúde Aplicadas
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe.

Renata Rocha da Silva

Mestrado em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe.

Veruska Moreira de Queiroz

Mestrado em Ciências da Nutrição
Universidade Federal de Sergipe.

Lucas Sousa Magalhães

Doutoramento em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Alagoas

Débora dos Santos Tavares

Doutoramento em Ciência dos Materiais-Biomateriais
Universidade Federal de Sergipe.

Camilla Natália Oliveira Santos

Doutoramento em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe

Rosana de Souza Siqueira Barreto

Doutoramento em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe

Priscila Lima dos Santos

Doutoramento em Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe.

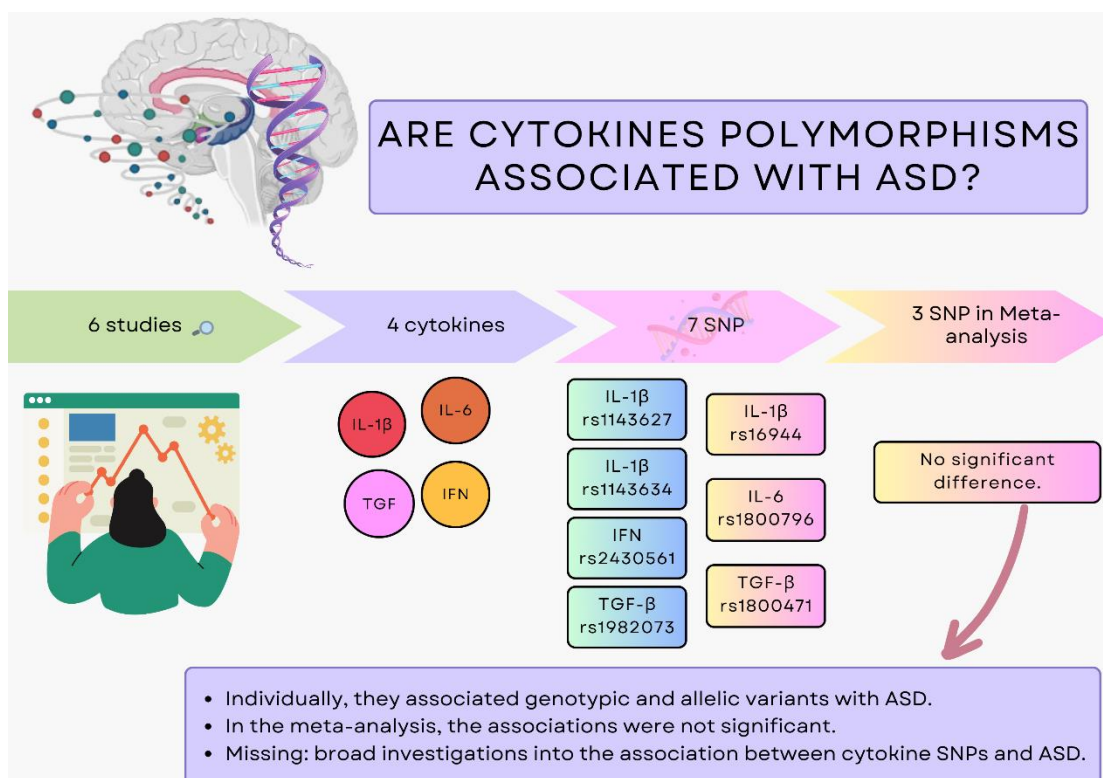
RESUMO

Os transtornos do espectro do autismo (TEA) constituem um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento com incidência crescente. Alterações citocinárias podem afetar a integridade do sistema nervoso central, contribuindo para neuroinflamação e sintomas comportamentais em pacientes com TEA. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) podem levar a distúrbios imunológicos como esse. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise para determinar se os SNPs de citocinas são mais comuns em indivíduos com TEA. Uma busca sistemática em sete bases de dados foi realizada em 19 de setembro de 2023. Odds ratios (ORs) foram usados na meta-análise para testar a associação entre cada SNP e TEA. Seis estudos foram incluídos. Quatro citocinas foram investigadas: interleucina-1 (IL-1), IL-6, fator de crescimento

transformador beta (TGF- β) e interferon- γ (IFN- γ). Embora alguns estudos isoladamente tenham associado variantes genóticas e alélicas ao TEA, os resultados combinados dos estudos não foram estatisticamente significativos na meta-análise. Nossa revisão sistemática destaca lacunas importantes e inspira novos estudos para investigar associações significativas entre variações genéticas em diferentes citocinas e o desenvolvimento de TEA.

Palavras-chave: Transtorno autístico. Polimorfismos de nucleotídeo único. Sintomas comportamentais. IL-1. IL-6. TGF. IFN- γ .

RESUMO GRÁFICO



1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento caracterizados por prejuízos na interação social, comunicação e padrões estereotipados de comportamento e interesses¹. A incidência tem aumentado significativamente nos últimos anos². Pelo menos uma em cada cem crianças em todo o mundo tem autismo³.

É um distúrbio multifatorial com etiologia associada a fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, como condições parentais e fatores intrauterinos e perinatais. Centenas de genes estão envolvidos no TEA, resultando em um espectro com diferentes fenótipos, incluindo déficits sociais e de linguagem, juntamente com vários subfenótipos associados⁴.

Distúrbios imunológicos, especialmente déficits de desenvolvimento neurológico, parecem ser proeminentes na patogênese do TEA, especialmente nos déficits de desenvolvimento neurológico⁵. As citocinas podem alterar a integridade funcional e estrutural do sistema nervoso central (SNC), contribuindo para a neuroinflamação e influenciando o comportamento⁶. Níveis alterados de citocinas, como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), TNF- β e interferon- γ (IFN- γ), foram encontrados em indivíduos com autismo⁷.

A IL-1 β , uma importante citocina pró-inflamatória, é expressa durante os estágios iniciais cruciais do desenvolvimento. No entanto, o aumento dos níveis de IL-6 em crianças autistas está positivamente correlacionado com a gravidade do autismo, anormalidades comportamentais e aumento da produção de IL-6⁸. IL-6 e IFN- γ estão relacionados ao neurodesenvolvimento. Níveis reduzidos contribuem para o desenvolvimento fisiológico normal, enquanto níveis elevados estão associados a processos neuroinflamatórios que podem causar anormalidades neurais⁹. O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) é considerado um regulador crucial do desenvolvimento do SNC. No entanto, estudos sugerem que há uma diminuição dos níveis de TGF- β 1 no soro de pacientes com autismo^{10,11}. Níveis mais baixos estão associados a piores sintomas comportamentais¹¹.

Compreender os fatores que aumentam a suscetibilidade ao TEA e seu desenvolvimento pode melhorar a qualidade de vida e o tratamento dos pacientes². Portanto, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes de citocinas podem modificar a transcrição genética e a secreção de citocinas¹², influenciando assim os sintomas comportamentais de pacientes com TEA. Estudos que avaliam alterações genéticas em pacientes com TEA analisam SNPs. No entanto, a relação entre SNPs do gene da citocina e o autismo não é clara¹³. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise para determinar se os SNPs de citocinas são mais comuns em indivíduos com TEA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática e meta-análise realizada e relatada seguindo a declaração Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)¹⁴ e as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)¹⁵.

2.1 PERGUNTA DA PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A questão norteadora da pesquisa foi "Os polimorfismos de citocinas inflamatórias são mais frequentes em crianças com TEA?" Para responder a essa pergunta, foram selecionados estudos de caso-controle que avaliaram a presença de polimorfismos em indivíduos neurotípicos (grupo controle) e em indivíduos com TEA (grupo). Foram excluídos desta revisão estudos de base familiar, editoriais, comentários e opiniões, artigos de reflexão, projetos, relatórios técnicos, revisões e artigos que não responderam à pergunta.

2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA DE DADOS

Uma pesquisa sistemática nas bases de dados Embase, PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct e Google Scholar foi realizada para identificar todas as publicações relevantes sem restrições de idioma. A estratégia de busca foi estruturada com os seguintes termos: (Interleucina OR Quimiocinas) AND ("Transtorno Autista" OU Autismo OU TEA) E ("Polimorfismo de Nucleotídeo Único" OU Polimorfismo OU variante OU gene variante).

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores (MAO e RRS) examinaram independentemente os resultados da pesquisa e identificaram estudos potencialmente relevantes com base nos títulos e resumos dos artigos. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e apenas os relevantes, consistentes com os critérios de elegibilidade, foram incluídos em nosso estudo. Quaisquer discordâncias foram resolvidas após discussão com um terceiro revisor (PLS). As listas de referências dos estudos recuperados foram consultadas para identificar estudos adicionais relevantes.

2.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração dos dados dos manuscritos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade, e os dados extraídos foram registrados em planilha. De cada artigo foram extraídas as seguintes informações: nome do(s) autor(es), ano de publicação, número total de sujeitos (casos/controles), país onde a pesquisa foi realizada e citocinas e SNPs. As contagens de genótipos e alelos para casos/controles, juntamente com os valores de p, são listadas.

2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)¹⁶ foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados. Dois revisores independentes (MAO e RSS) realizaram a avaliação da validade. Todas as discrepâncias foram resolvidas por discussão entre os dois revisores. A escala NOS baseia-se em três perspectivas: seleção dos grupos de estudo (máximo de uma estrela por cada coluna), comparabilidade dos grupos (máximo de duas estrelas) e exposição (máximo de uma estrela por cada coluna). Os estudos que receberam pontuação igual ou superior a 6 foram considerados de alta qualidade e incluídos na revisão.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram extraídos de artigos em texto completo em tabelas estruturadas contendo todas as variáveis descritivas e desfechos relevantes. Informações como autor, país e ano de estudo; número de casos, controles e polimorfismos estudados; e o valor de OR e p de cada grupo foi coletado.

Odds ratios (ORs) foram usados na meta-análise para testar a associação entre cada SNP e transtorno do espectro do autismo em estudos de caso-controle; intervalos de confiança de 95% foram incluídos e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Cinco modelos genéticos para cada SNP correspondentes aos modos de herança dominante, recessivo, homozigoto, heterozigoto e alélico foram investigados. A heterogeneidade foi avaliada por meio da estatística Q de Cochran baseada no qui-quadrado e do índice I². Quando foi detectada alta heterogeneidade ($p < 0,1$ para o teste Q ou $I^2 > 50\%$), o modelo de efeitos aleatórios foi empregado para metanálise; caso contrário, um modelo de efeitos fixos foi aplicado.

A análise de sensibilidade foi realizada excluindo estudos individuais das salas de cirurgia agrupadas e recalculando a significância estatística para avaliar a estabilidade dos achados e verificar se os tamanhos finais dos efeitos combinados foram afetados por uma única publicação. O teste qui-quadrado de Pearson foi aplicado para examinar o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) no grupo controle saudável. O EHW foi alcançado se $p > 0,05$. Para todas as análises, foi utilizado o software Review Manager versão 5.3 (Cochrane Collaboration, Copenhagen).

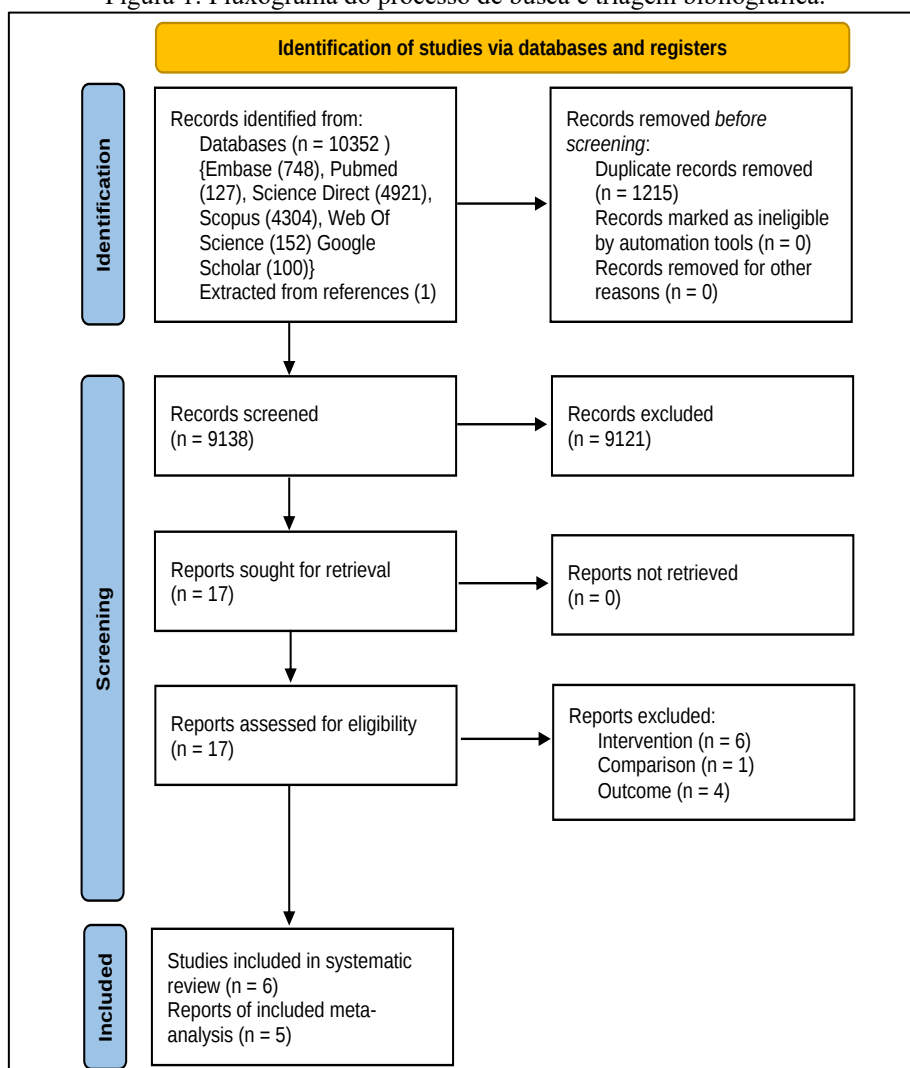
3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca rendeu 10.352 registros potencialmente relevantes. Destes, 748 foram recuperados do Embase, 127 do PubMed, 4.921 do Science Direct, 4.304 do Scopus, 152 do Web of Science e os 100 melhores do Google Scholar. Além disso, um artigo foi recuperado de uma referência. Após a análise dos títulos e resumos, 17 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade e 6 (seis)^{2,8,17-20}

foram incluídos na revisão. O fluxograma do processo de seleção dos estudos e os motivos específicos de exclusão estão detalhados na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de busca e triagem bibliográfica.



Os estudos selecionados foram publicados entre 2015 e 2022. Dois estudos foram realizados no Iraque^{18,20}, um na China², Egito⁸, Irã¹⁹ e um na Turquia¹⁷. As populações do estudo variaram entre 7419 e 3502 participantes. Estudos avaliaram polimorfismos em IL-1 β ^{2,8,17}, IL-6^{2,17}, IFN- γ ²⁰ e TGF- β ^{118,19}. A Tabela 1 resume as características dos estudos incluídos na revisão sistemática. A Tabela 2 mostra suas frequências genótípicas e alélicas.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Estudo (Ano)	País	Casos	Controle	Citocina	Polimorfismos estudados
Han et al (2021)	China	98	252	IL-1 β	16944
Han et al (2021)	China	98	252	IL-6	1800796
Kaleel et al (2020)	Iraque	94	100	IFN- γ	2430561
Khakzad et al (2015)	Irã	39	35	TGF- β 1	1982073
Khakzad et al (2015)	Irã	39	35	TGF- β 1	1800471
Saad et al (2020)	Egito	80	60	IL-1 β	16944
Saad et al (2020)	Egito	80	60	IL-1 β	1143627
Smail et al (2020)	Iraque	40	40	TGF- β 1	1982073
Smail et al (2020)	Iraque	40	40	TGF- β 1	1800471
Uyanik et al (2022)	Turquia	65	62	IL-1 β	1143634
Uyanik et al (2022)	Turquia	95	84	IL-6	1800796

Tabela 2. Frequências genotípicas e alélicas presentes nos estudos.

Estudar	Casos					Controle					HWE valor p
16944											
Han et al	A A	AG	GG	Um	G	AA	AG	GG	Um	G	
	28	51	19	107	89	67	140	45	274	230	0.0575
Saad et al	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	
	4	45	31	56	104	11	31	18	88	32	0.7124
1982073	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	
Khakzad et al	20	13	6	53	25	11	17	7	39	31	0.9259
Smail et al	11	25	4	47	33	13	21	6	47	33	0.5989
1800796											
Han et al	C C	CG	GG	C	G	CC	CG	GG	C	G	
	48	43	7	139	57	116	118	18	350	154	0.1008
	C C	CG	GG	C	G	CC	CG	GG	C	G	
Uyanik et al	56	36	3	148	42	61	21	2	143	25	0.941
1800471	G G	GC	CC	G	C	GG	GC	CC	G	C	
Khakzad et al	27	11	1	65	13	30	4	1	64	6	0.1091
Smail et al	32	6	2	70	10	16	18	6	50	30	0.8003
2430561											
Kaleel et al	TT	OBRIGADA	AA	T	Um	TT	OBRIGADA	AA	T	Um	
	19	3	72	22	75	15	52	33	67	85	0.4543
1143627	C C	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T	
Saad et al	20	35	25	84	76	14	27	19	66	54	0.4679
1143634	C C	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T	
Uyanik et al	30	34	1	94	36	37	18	7	92	32	0.0569

3.1.1 IL-1 β

Polimorfismos em IL-1 β foram investigados nos SNPs rs16944, rs1143627 e rs1143634. Saad et al. analisou o SNP rs16944 para IL-1 β -511 e detectou frequências significativamente mais altas de variantes genotípicas homozigóticas (CC), heterozigotas (TC) e alelo (C) no grupo TEA do que no

grupo controle (OR: 2,36, IC 95%: 1,06–5,18; OR: 2,04, IC 95%: 1,06–38; $p = 0,039$, respectivamente)⁸. Em contraste, Han et al. não relataram diferenças significativas nas frequências genóticas e alélicas dos polimorfismos entre os grupos TEA e controle ($p > 0,05$)².

No caso do polimorfismo rs1143634 investigado por Uyanik et al., o genótipo variante TT e o alelo T não foram associados ao TEA ($p > 0,05$), mas os portadores de TC foram associados a um risco aumentado de desenvolver TEA (OR: 2,330, IC 95%: 1,104–4,918; $p = 0,02$)¹⁷. Por outro lado, quando rs1143627 foi analisado para IL-1 β -31C/T, Saad et al. não relataram diferença significativa entre os grupos, nem para alelos nem para genótipos ($p > 0,05$)⁸.

3.1.2 IL-6

O polimorfismo de IL-6 foi investigado no SNP rs1800796 em dois estudos^{2,17}. O primeiro estudo não revelou diferenças significativas nas frequências genóticas e alélicas do polimorfismo IL-6-572C/G entre os grupos TEA e DT2. Em contraste, outro estudo associou portadores de GC a um risco aumentado de desenvolver TEA (OR: 1,867, IC 95%: 0,976–3,573; $p = 0,05$). No entanto, os autores também não relataram diferença significativa entre os grupos caso e controle para os alelos e outros genótipos¹⁷.

3.1.3 TGF- β

Dois estudos^{18,19} investigaram dois polimorfismos TGF- β , os SNPs rs1982073 e rs1800471. Ambos os estudos não detectaram associação significativa entre genótipos ou alelos e TEA ($p > 0,05$) quando o rs1982073 foi analisado. No entanto, quando analisado o rs1800471, os estudos apresentaram resultados diferentes. Enquanto um¹⁹ não diferiu significativamente, outro¹⁸ destacou uma frequência significativamente maior do alelo G no grupo de pacientes do que no grupo controle (OR: 4,200, IC 95%: 1,882–9,372; $p = 0,0003$) e uma associação significativa no modelo recessivo (GG vs. GC/CC: OR: 6,00, IC 95%: 2,206–16,32; $p = 0,0003$).

3.1.4 IFN- γ

rs2430561 de IFN- γ +874A/T foi analisado em apenas um estudo²⁰. Os autores relataram um maior número de alelos T ($p = 0,00$) no grupo controle e um maior número de genótipos AA no grupo TEA. No entanto, o trabalho não apresentou análises estatísticas do genótipo, dificultando a inferência de significância.

3.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS

Conforme ilustrado na Tabela 3, todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática tiveram boa qualidade metodológica geral, com escores da NOS variando de 6 a 7.

Tabela 3: Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática usando a escala de avaliação de qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos de caso-controle.

Estudar	Escolha				Comparabilidade	Exposição		
	1	2	3	4		1	2	3
Han et al	☆	-	☆	☆	☆☆	☆	☆	
Kaleel et al	☆	-	☆	☆	☆☆	☆	-	-
Khakzad et al	☆	-	-	☆	☆☆	☆	☆	-
Saad et al	☆	☆	-	☆	☆☆	☆	☆	-
Smail et al	☆	-	-	☆	☆☆	☆	☆	
Uyanik et al	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-

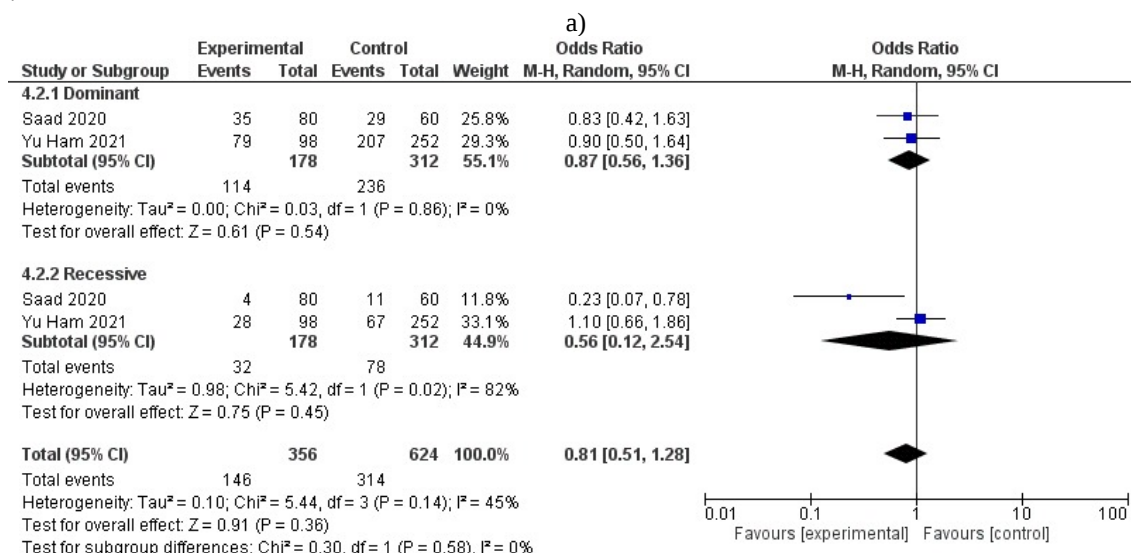
Seleção: 1. Definição adequada de caso; 2. Representatividade dos casos; 3. Seleção de controles; 4. Definição de controles. Comparabilidade: 1. Comparabilidade de casos e controles com base na concepção ou análise. Exposição: 1. Verificação da exposição; 2. O mesmo método de apuração para casos e controles; 3. Taxa de não resposta.

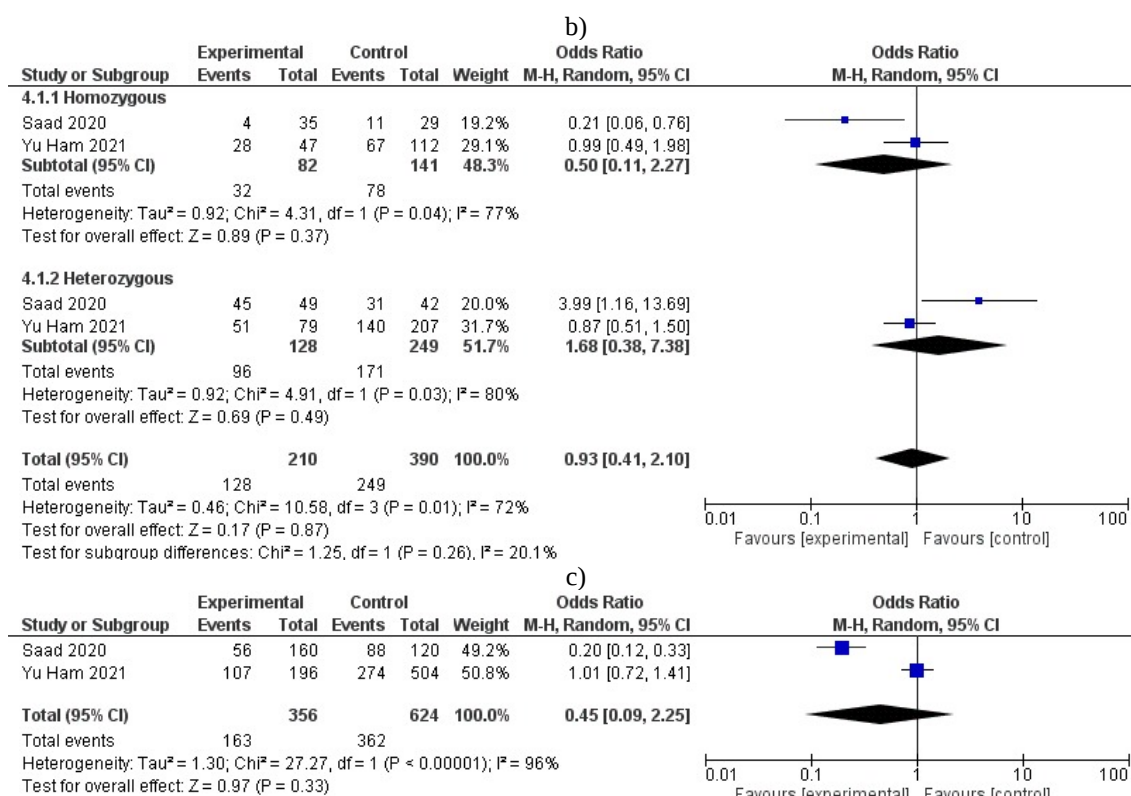
3.3 METANÁLISE

3.3.1 Polimorfismo RS16944

No geral, dois estudos^{2,8} envolvendo 178 casos e 312 controles saudáveis foram considerados elegíveis para inclusão na análise quantitativa da associação entre o SNP rs16944 e o transtorno do espectro autista. O OR combinado não revelou associações significativas entre o SNP rs16944 e os transtornos do espectro do autismo em todos os modelos de genótipo, incluindo o modelo dominante (OR 0,87, IC 95% 0,56-1,36, $P = 0,86$), modelo recessivo (OR 0,56, IC 95% 0,12-2,54, $P = 0,02$), modelo alélico (OR 0,45, IC 95% 0,09-2,25, $P = <00001$), modelo homozigoto (OR 0,5, IC 95% 0,11-2,27, $P = 0,04$) e modelo heterozigoto (OR 1,68, IC 95% 0,38-7,38, $P = 0,03$). As análises dos grupos de genótipos recessivos e heterozigotos revelaram um grau moderado de heterogeneidade (I^2 82%; I^2 80%, respectivamente) (Figura 2).

Figura 2: Odds ratios agrupados e intervalos de confiança de 95% para a associação entre o rs16944 e o desenvolvimento de TEA.



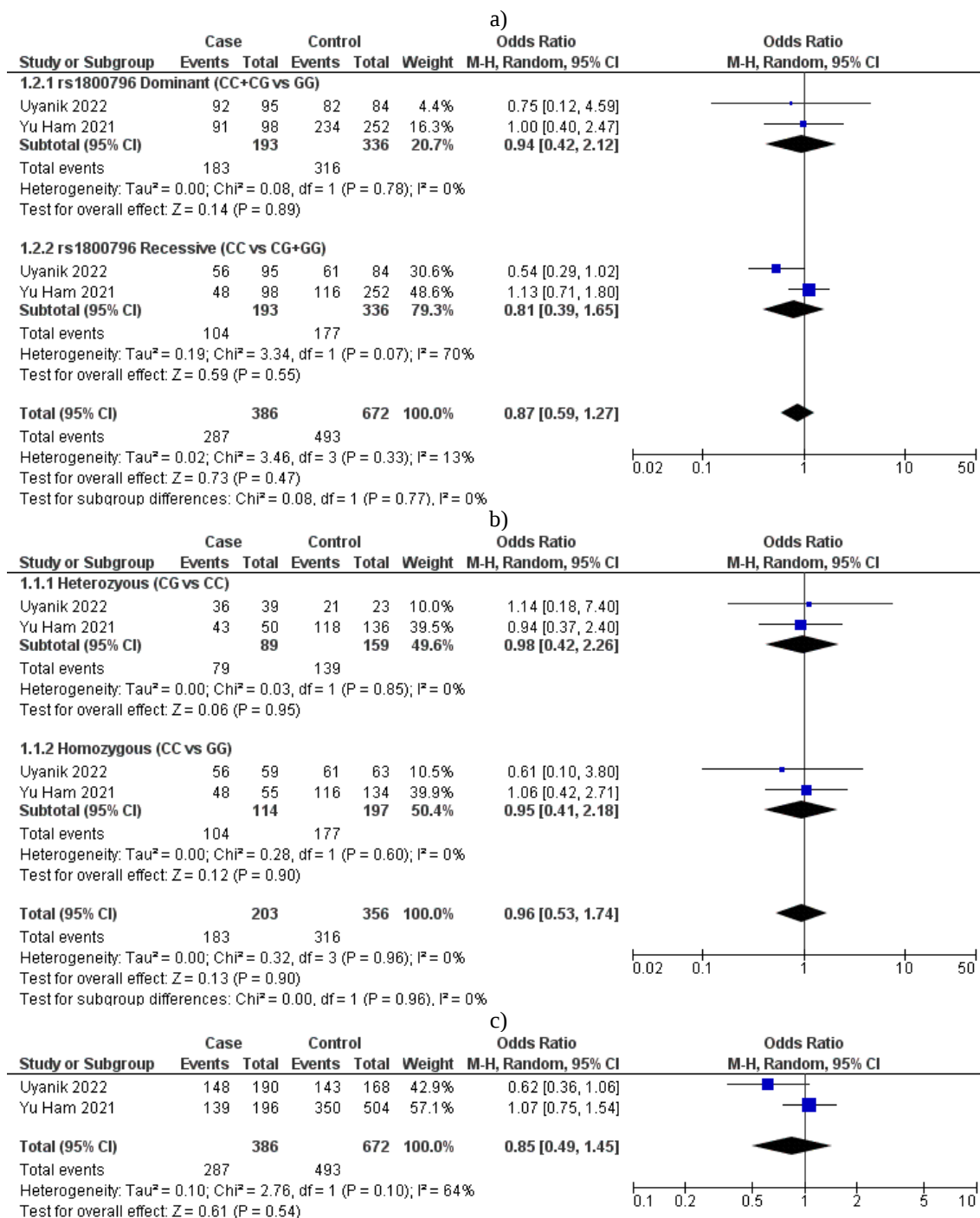


(a) Modelos dominantes e recessivos. (b) Modelos homozigotos e heterozigotos. (c) Modelo alélico.

3.3.2 Polimorfismo RS1800796

Dois estudos^{2,17} envolvendo 193 casos e 336 controles saudáveis foram considerados elegíveis e incluídos para análise quantitativa da associação entre o SNP rs1800796 da IL-6 e o TEA. O OR combinado não revelou associação significativa entre o SNP rs1800796 e o risco de desenvolver TEA em qualquer um dos modelos de genótipo, incluindo o modelo dominante (OR 0,94, IC 95% 0,42–2,12; $P = 0,78$), recessivo (OR 0,39–1,65, $P = 0,07$), alélico (OR 0,85, IC 95% 0,49–1,45, $P = 0,10$), homozigoto (OR 0,95, IC 95% 0,41–2,18, $P = 0,60$) e heterozigoto (OR 0,98, IC 95% 0,42–2,26, $P = 0,85$). As análises dos grupos genótipo recessivo e alelo revelaram um grau moderado de heterogeneidade (I^2 70%; I^2 64%, respectivamente) (Figura 3).

Figura 3: Razões de chances combinadas e intervalos de confiança de 95% para a associação entre o rs1800796 e o desenvolvimento de TEA.



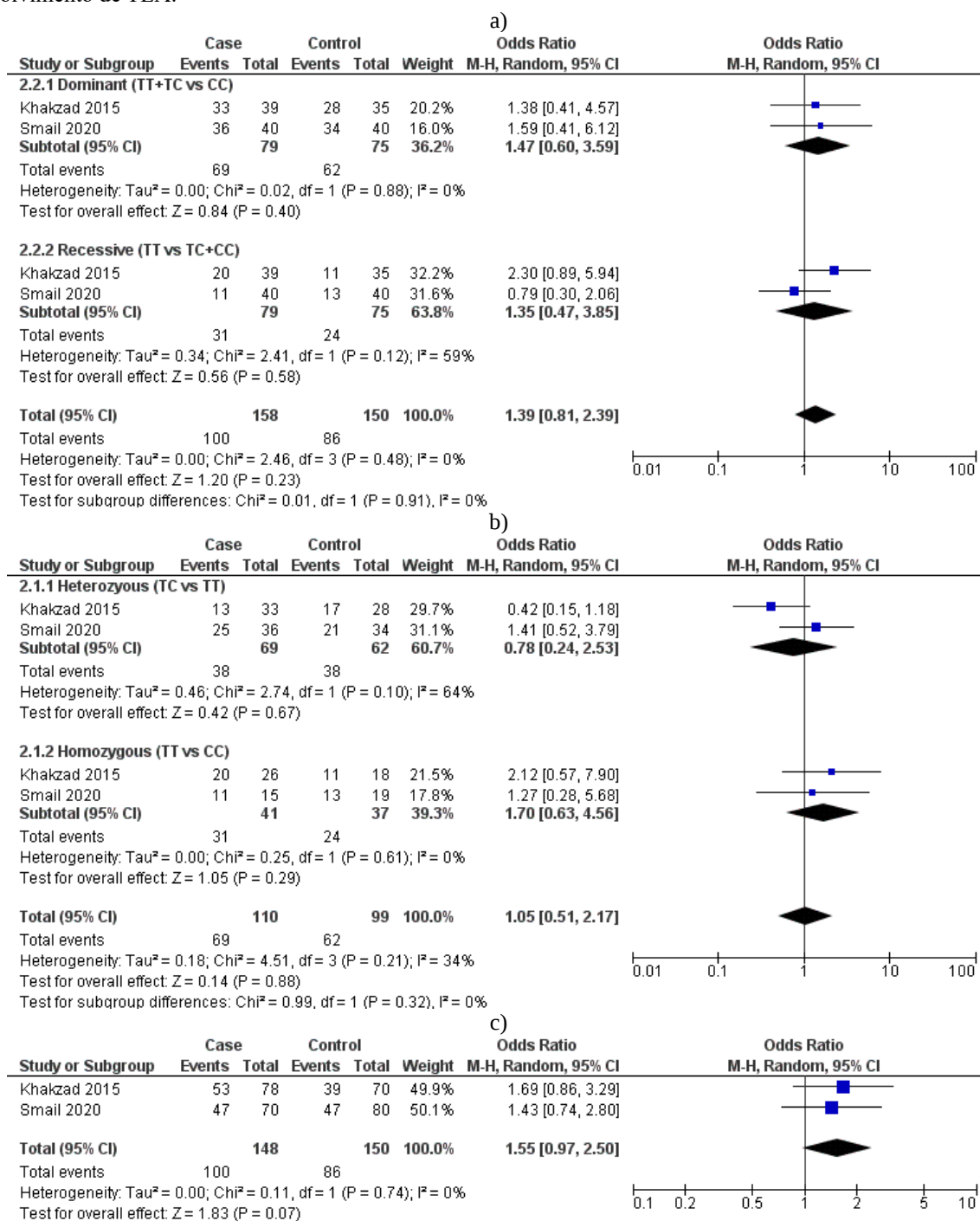
(a) Modelos dominantes e recessivos. (b) Modelos homozigotos e heterozigotos. (c) Modelo alélico.

3.3.3 Polimorfismos rs1982073 e rs1800471

Dois estudos^{18,19} envolvendo 79 casos e 75 controles saudáveis foram considerados elegíveis e incluídos para análise quantitativa da associação entre polimorfismos de TGF- β 1 e TEA. Não houve associação significativa entre o SNP rs1982073 e os pacientes com TEA em nenhum dos modelos analisados, incluindo o modelo dominante (OR 1,47, IC 95% 0,60-3,59, $P = 0,88$), modelo recessivo (OR 1,35, IC 95% 0,47-3,85, $P = 0,12$), modelo alélico (OR 1,55, IC 95% 0,97-2,50, $P = 0,74$), modelo homozigoto (OR 1,70, IC 95% 0,63-4,56, $P = 0,61$) e modelo heterozigoto (OR 0,78, IC 95% 0,24-2,

53, $P = 0,10$). As análises dos grupos de genótipos recessivos e heterozigotos revelaram um grau moderado de heterogeneidade (I^2 59%; I^2 64%, respectivamente) (Figura 4).

Figura 4: Razões de chances agrupadas e intervalos de confiança de 95% para a associação entre o rs1982073 e o desenvolvimento de TEA.

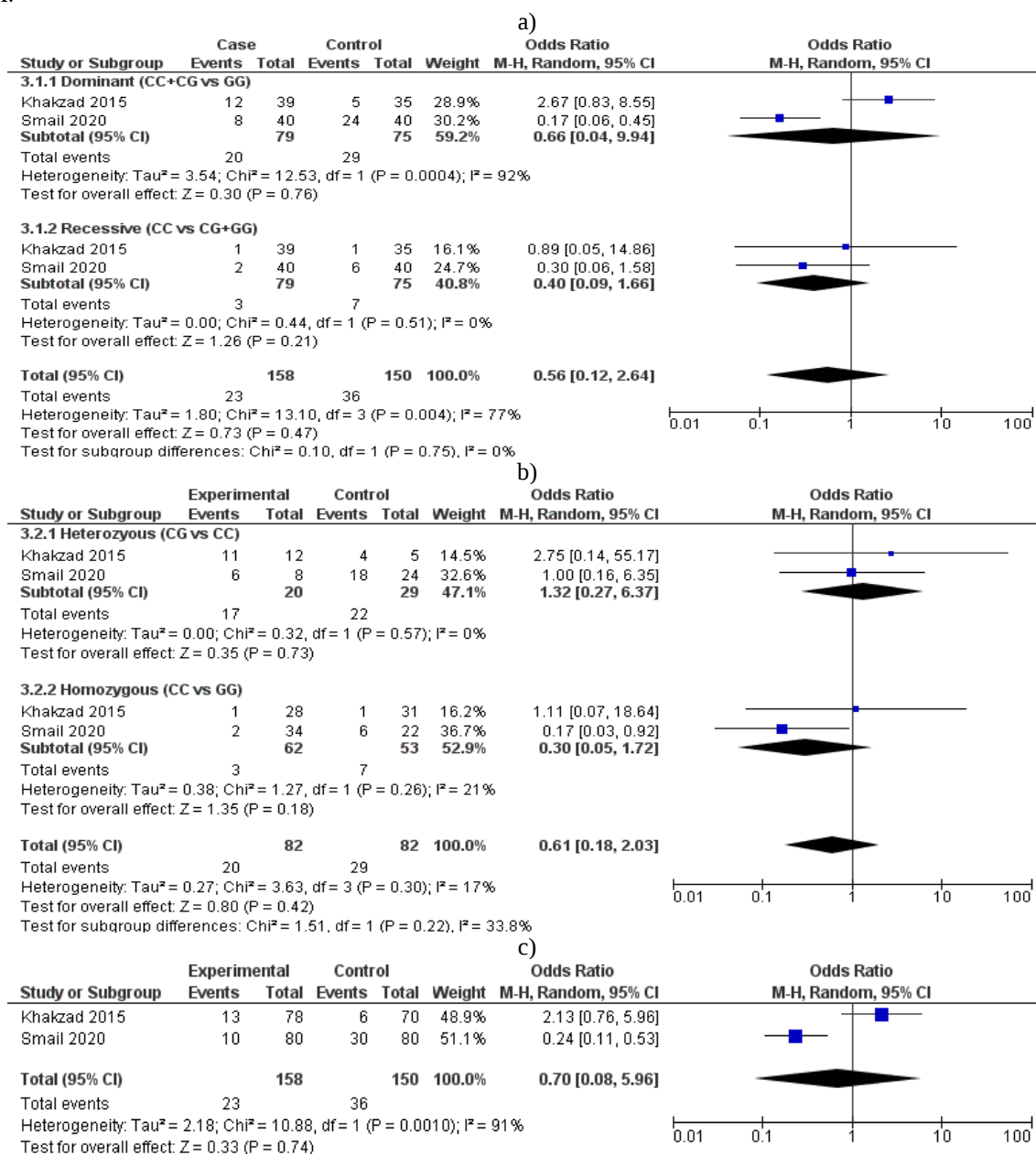


(a) Modelos dominantes e recessivos. (b) Modelos homozigotos e heterozigotos. (c) Modelo alélico.

Nossos resultados também não revelaram associações significativas entre o SNP rs1800471 e o risco de TEA em nenhum dos modelos genotípicos, incluindo o modelo dominante (OR 0,66, IC 95% 0,04–9,94, $P = 0,0004$), modelo recessivo (OR 0,40, IC 95% 0,09–1,66, $P = 0,51$), modelo alélico (OR 0,70, IC 95% 0,08–5,96, $P = 0,001$), modelo homozigoto (OR 0,30, IC 95% 0,05–1,72, $P = 0,26$)

e modelo heterozigoto (OR 1,32, IC 95% 0,27–6, 37, $P = 0,57$). As análises dos genótipos e grupos alélicos dominantes revelaram um alto grau de heterogeneidade (I^2 92%; I^2 91%, respectivamente) (Figura 5).

Figura 5: Odds ratios agrupados e intervalos de confiança de 95% para a associação entre o rs1800471 e o desenvolvimento de TEA.



(a) Modelos dominantes e recessivos. (b) Modelos homozigotos e heterozigotos. (c) Modelo alélico.

4 DISCUSSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise a examinar se os polimorfismos de citocinas inflamatórias são mais comuns em indivíduos com TEA. Nossos resultados indicam que, embora alguns estudos tenham associado variantes genóticas e alélicas ao TEA isoladamente, os resultados combinados dos estudos não foram estatisticamente significativos na

metanálise. Portanto, não é possível inferir se há associação entre os SNPs investigados e o TEA. Estudos que investigam essa questão são escassos, e os polimorfismos de muitas citocinas inflamatórias ainda não foram investigados. Consequentemente, esta revisão destaca grandes lacunas e pontos importantes que precisam ser explorados em pesquisas futuras.

As citocinas regulam o tipo e a magnitude da função imunológica, influenciando o neurodesenvolvimento^{21–23}. Essas moléculas requerem regulação adequada para manter um equilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatórias. Revisões sistemáticas recentes envolvendo estudos 1724 e 3825 mostraram que os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e IFN- γ estão aumentados em indivíduos com TEA, fornecendo evidências de ativação e desregulação inata. Por outro lado, outros estudos detectaram uma diminuição no nível de TGF- β 1, que tem atividade anti-inflamatória, em pacientes com autismo^{10,11,26–28}.

Níveis aumentados das citocinas IL-1 β e IL-6 estão associados a piores escores comportamentais²⁹. Da mesma forma, níveis mais baixos de TGF- β 1 têm sido associados a piores sintomas comportamentais¹¹ e à gravidade do autismo^{10,27,28}. Esses achados sugerem que há um estado pró-inflamatório contínuo em pacientes com TEA, onde distúrbios nas respostas imunes afetam os comportamentos centrais. Um dos fatores que podem influenciar esses distúrbios imunológicos é a presença de polimorfismos^{23,30}.

Os SNPs são a forma mais comum de variação genética no genoma humano e estão se tornando marcadores importantes no diagnóstico clínico e na pesquisa genética ^{31, 32}. Dentre os polimorfismos identificados nesta revisão, rs1800796 de IL-6 pode alterar os níveis circulantes dessa citocina por meio de interações complexas de acordo com o haplótipo³³. Por outro lado, o polimorfismo rs2430561 do IFN- γ está associado a uma diminuição na concentração de IFN- γ ²⁰. Os polimorfismos de IL-1 β rs16944, rs1143634 e rs1143627 que foram identificados na revisão estão associados ao aumento da expressão de citocinas^{34,35}. Enquanto o rs16944 está relacionado ao aumento da atividade transcricional³⁶, o rs1143627 está associado à redução da atividade do promotor, e o polimorfismo rs1143627 aumenta a ligação ao fator de transcrição³⁷.

Assim, polimorfismos funcionais de genes de citocinas são considerados fatores de risco para doença de Alzheimer (IL-10 rs1800871)³⁸, doença de Parkinson (IL-6 rs1800795)³⁹, câncer gástrico (TNF- α rs1799724, IL-8 rs2227532 e IL-10 rs1800872)⁴⁰ e transtorno bipolar (IL-1 rs1143627, rs16944, rs1143623 e rs12621220)⁴¹. Apesar de sua importância, os SNPs envolvem apenas um único tipo de interação genética e ambiental, especialmente em distúrbios complexos como o TEA. No entanto, estudos que explorem essa associação com o autismo ainda são escassos, e novas pesquisas podem contribuir para a compreensão do desenvolvimento desse transtorno.

A presente revisão revelou seis estudos que avaliaram sete SNPs de quatro citocinas diferentes. Embora alguns desses estudos tenham revelado uma associação entre variantes genóticas e autismo,

esta revisão não é capaz de provar tal associação. A escassez de estudos e o baixo número de participantes contribuíram para um grau moderado a alto de heterogeneidade entre os estudos, impossibilitando a obtenção de resultados conclusivos sobre essa hipótese. Portanto, considerando que as citocinas são importantes moduladores do comportamento e que os polimorfismos podem influenciar sua expressão, novos estudos investigando essas associações devem ser realizados.

5 CONCLUSÃO

Embora alguns estudos tenham associado variantes genóticas e alélicas apenas ao TEA, os resultados combinados desses estudos não foram estatisticamente significativos na meta-análise. Além disso, poucos estudos realizaram essas investigações; portanto, mais estudos são necessários para validar os resultados aqui apresentados. Nossa revisão sistemática destaca lacunas importantes e inspira novos estudos envolvendo populações maiores e diferentes grupos étnicos para investigar associações significativas entre variações genéticas em diferentes citocinas e o desenvolvimento de TEA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores leram e aprovaram o conteúdo e o manuscrito.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho contou com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Finanças 001.

REFERÊNCIAS

1. Belica, I., Janšáková, L., Celušáková, H., Kopčíková, M., Polónyiiová, K., Rašková, B., et al. (2023). Plasma cytokine concentrations of children with autism spectrum disorder and neurotypical siblings. **Cytokine**, **170**, 156333. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156333>
2. Han, Y., Xiong, W., Liu, J., Dai, W., Su, Y., Gao, L., et al. (2021). Associations of serum cytokine levels and interleukin-6-572C/G polymorphism with myelin damage in Chinese children with autism spectrum disorder. **Neuroscience**, **465**, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.04.006>
3. Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., et al. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. **Autism Research**, **15**(5), 778-790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
4. Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A. F., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., & Zavattari, P. (2020). An overview of the main genetic, epigenetic, and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. **International Journal of Molecular Sciences**, **21**(21), 8290. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
5. Meltzer, A., & Van de Water, J. (2017). The role of the immune system in autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacology**, **42**(1), 284-298. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.158>
6. Masi, A., Glozier, N., Dale, R., & Guastella, A. J. (2017). The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder. **Neuroscience Bulletin**, **33**(2), 194-204. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0103-8>
7. Xu, N., Li, X., & Zhong, Y. (2015). Inflammatory cytokines: Potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. **Mediators of Inflammation**, **2015**, 531518. <https://doi.org/10.1155/2015/531518>
8. Saad, K., Abdallah, A. M., Abdel-Rahman, A. A., Al-Atram, A. A., Abdel-Raheem, Y. F., Gad, E. F., et al. (2020). Polymorphism of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist genes in children with autism spectrum disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, **103**, 109999. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109999>
9. Majerczyk, D., Ayad, E. G., Brewton, K. L., Saing, P., & Hart, P. C. (2022). Systemic maternal inflammation promotes ASD via IL-6 and IFN- γ . **Bioscience Reports**, **42**(11), BSR20220713. <https://doi.org/10.1042/BSR20220713>
10. Yousefi, J., Khakzad, M. R., Hojati, M., Ebrahimi, S. A., Hosseinpour, M., & Akhondian, J. (2021). Is serum TGF- β 1 and TGF- β 2 levels correlated to children with autism intensity?. **Iranian Journal of Child Neurology**, **15**(2), 57-67. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v15i1.21826>
11. Ashwood, P., Enstrom, A., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R. L., Croen, L. A., et al. (2008). Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. **Journal of Neuroimmunology**, **204**(1-2), 149-153. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.07.006>
12. Rao, M., Wong, C., Kanetsky, P., Girndt, M., Stenvinkel, P., Reilly, M., & Raj, D. S. (2007). Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. **Kidney International**, **72**(5), 549-556. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002391>

13. Jiao, Y., Chen, R., Ke, X., Cheng, L., Chu, K., Lu, Z., & Herskovits, E. H. (2012). Single nucleotide polymorphisms predict symptom severity of autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 42*(6), 971-983. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1327-5>
14. Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. **JAMA**, 283*(15), 2008-2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
15. Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, 4*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
16. Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., et al. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. Retrieved from https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
17. Uyanik, K. C. P., Yigin, A. K., Dogangun, B., & Seven, M. (2022). Evaluation of IL1B rs1143634 and IL6 rs1800796 polymorphisms with autism spectrum disorder in the Turkish children. **Immunology and Investigations**, 51*(4), 766–777. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.187048>
18. Smail, S. W., Qadir, M. K., Rajab, M. F., Ismail, I. I., Taha, O. S., Shekha, M. S., et al. (2020). TGF- β 1 polymorphism is an inflammatory disease specifier in autism spectrum disorders? **Gene Reports**, 21*, 100843. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100843>
19. Khakzad, M. R., Salari, F., Javanbakht, M., Hojati, M., Varasteh, A., Sankian, et al. (2015). Transforming growth factor beta 1 869T/C and 915G/C polymorphisms and risk of autism spectrum disorders. **Reports of Biochemistry and Molecular Biology**, 3*(2), 82–88.
20. Kaleel, K. A., Ibraheim, W. N., & Almaliki, Q. N. T. (2020). INF- γ plasma level and polymorphism significance in autistic spectrum disorder: A controlled study in Basrah. **Journal of Biotechnology and Bioinformatics Research**, 2*(3), 1–5. <https://doi.org/10.47363/JBBR/2020>
21. Ransohoff, R. M., Schafer, D., Vincent, A., Blachère, N. E., & Bar-Or, A. (2015). Neuroinflammation: Ways in which the immune system affects the brain. **Neurotherapeutics**, 12*(4), 896–909. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0385-3>
22. Monet, M. C., & Quan, N. (2023). Complex neuroimmune involvement in neurodevelopment: A mini-review. **Journal of Inflammation Research**, 16*, 2979–2991. <https://doi.org/10.2147/JIR.S410562>
23. Ross, O. A., Walton, R., Hinkle, K. M., Graff-Radford, N., & Rea, I. M. (2018). Cytokine polymorphisms, immunosenescence, and neurodegeneration. In **Handbook of Immunosenescence** (pp. 1155–1172). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64597-1_33-1
24. Masi, A., Quintana, D. S., Glozier, N., Lloyd, A. R., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2015). Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, 20*(4), 440–446. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.59>
25. Saghazadeh, A., Ataenia, B., Keynejad, K., Abdolalizadeh, A., Hirbod-Mobarakeh, A., & Rezaei, N. (2019). A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. **Journal of Psychiatric Research**, 115*, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.019>
26. Okada, K., Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K. J., et al. (2007). Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 31*(1), 187–190. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.08.020>
27. El Gohary, T. M., Abd El Aziz, N., Darweesh, M., & Sadaa, E. S. (2015). Plasma level of transforming growth factor β 1 in children with autism spectrum disorder. **Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat, and Allied Sciences**, 16*(1), 69-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2014.12.002>

28. Hashim, H., Abdelrahman, H., Mohammed, D., & Karam, R. (2013). Association between plasma levels of transforming growth factor- β 1, IL-23, and IL-17 and the severity of autism in Egyptian children. *Research in Autism Spectrum Disorders, 7*(1), 199-204. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.08.007>
29. Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., & Van de Water, J. (2011). Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior, and Immunity, 25*(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>
30. Dutra, W. O., Moreira, P. R., Souza, P. E. A., Gollob, K. J., & Gomez, R. S. (2009). Implications of cytokine gene polymorphisms on the orchestration of the immune response: Lessons learned from oral diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews, 20*(3), 223-232. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.05.005>
31. Manaz, M., Karasakal, Ö. F., Özkan Oktay, E., & Karahan, M. (2023). In silico analysis of missense SNPs in GABRA1, GABRB1, and GABRB3 genes associated with some diseases in neurodevelopmental disorders. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 24*, 67. <https://doi.org/10.1186/s43042-023-00446-6>
32. Wu, K., Kong, F., Zhang, J., Tang, Y., Chen, Y., Chao, L., et al. (2023). Recent progress in single-nucleotide polymorphism biosensors. *Biosensors, 13*(9), 864. <https://doi.org/10.3390/bios13090864>
33. Rai, H., Collieran, R., Cassese, S., Joner, M., Kastrati, A., & Byrne, R. A. (2021). Association of interleukin 6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: A systematic review and meta-analysis. *Inflammation Research, 70*, 1075-1087. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01505-7>
34. Ma, X., Sun, L., Li, X., Xu, Y., & Zhang, Q. (2023). Polymorphism of IL-1B rs16944 (T/C) associated with serum levels of IL-1 β affects seizure susceptibility in ischemic stroke patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine, 32*(1), 23-29. <https://doi.org/10.17219/acem/152738>
35. Fang, Y., Xie, H., & Lin, Z. (2018). Association between IL-1 β +3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore), 97*(30), e11645. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011645>
36. Fu, L. Y., Qiu, X., Deng, Q. L., Huang, P., Pi, L., Xu, Y., et al. (2019). The IL-1B gene polymorphisms rs16944 and rs1143627 contribute to an increased risk of coronary artery lesions in southern Chinese children with Kawasaki disease. *Journal of Immunology Research, 2019*, 4730507. <https://doi.org/10.1155/2019/4730507>
37. Huang, H. Y., Yu, R. L., Tsai, W. F., Chuang, W. L., Huang, J. F., & Dai, C. Y. (2024). Impact of interleukin-1 β single nucleotide polymorphisms and depressive symptoms in individuals with chronic viral hepatitis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 40*(1), 94-104. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12776>
38. Magalhães, C. A., Carvalho, M. D. G., Sousa, L. P., Caramelli, P., & Gomes, K. B. (2017). Alzheimer's disease and cytokine IL-10 gene polymorphisms: Is there an association? *Arquivos de Neuropsiquiatria, 75*(9), 649-656. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170110>

39. Yi, M., Li, J., Jian, S., Li, B., Huang, Z., Shu, L., & Zhang, Y. (2023). Quantitative and causal analysis for inflammatory genes and the risk of Parkinson's disease. **Frontiers in Immunology, 14**, 1119315. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1119315>
40. de Oliveira, J. G., Rossi, A. F., Nizato, D. M., Cadamuro, A. C., Jorge, Y. C., Valsechi, M. C., et al. (2015). Influence of functional polymorphisms in TNF- α , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer. **Tumour Biology, 36**(12), 9159-9170. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3593-x>
41. Pu, X., Li, J., Ma, X., Yang, S., & Wang, L. (2021). The functional polymorphisms linked with interleukin-1 β gene expression are associated with bipolar disorder. **Psychiatric Genetics, 31**(2), 72-78. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000272>.