



UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Curso de Psicologia

Natália Sant'Anna da Silva

Ralf Alves de Souza

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira

**Influências ambientais nas manifestações fenotípicas de duas
síndromes genéticas: estudo de revisão narrativa.**

São Paulo

2019

Natália Sant'Anna da Silva

Ralf Alves de Souza

Influências ambientais nas manifestações fenotípicas de duas síndromes genéticas: estudo de revisão narrativa.

“Os homens agem sobre o mundo, modificam-no e, por sua vez são modificados pelas consequências de sua ação” (Skinner, 1957/1978, p. 15).

Trabalho apresentado a Profa.
Dra. Maria Cristina T. V. Teixeira,
como requisito parcial para o
Trabalho de Conclusão de Curso
II (TCC-II).

São Paulo

2019

INFLUÊNCIAS AMBIENTAIS NAS MANIFESTAÇÕES FENOTÍPICAS DE DUAS SÍNDROMES GENÉTICAS: ESTUDO DE REVISÃO NARRATIVA.

Natália Sant'Anna da Silva
Ralf Alves de Souza
Maria Cristina T. V. Teixeira

Introdução: Epigenética refere-se às mudanças reversíveis e herdáveis no genoma funcional; processos epigenéticos subjacentes aos efeitos do gene e ambiente, onde há influências bidirecionais. Algumas doenças genéticas humanas têm sido alvo de estudos com abordagem epigenética, como Síndromes de Williams (SW) e Prader-Willi (SPW); a SW é ocasionada pela microdeleção de aproximadamente 25 genes da região 11.23 do cromossomo 7, incluindo o da elastina; a SPW é uma doença genética decorrente da falta de expressão de genes da região cromossômica 15q11-q13 paterna que sofrem imprinting genômico. Assim, é necessário levantar estudos que verificam a influência ambiental relacionada às alterações na expressão gênica desses indivíduos. **Objetivo:** identificar principais áreas de estudos transculturais que avaliam influências ambientais nas manifestações fenotípicas em SW e SPW. **Método:** revisão narrativa, efetuada por 2 pesquisadores de modo independente, com mesmos procedimentos em relação as bases de dado, palavras chave, idioma e operadores booleanos; após as buscas, os títulos e resumos de todos os artigos foram lidos e analisados, selecionando-se os que atendiam aos critérios de inclusão. **Resultados:** as áreas predominantes dos artigos foram ciências biológicas - genética humana e médica, identificadas 4 vezes, seguida de ciências humanas - psicologia fisiológica, cognitiva e social, identificadas 3 vezes nos 7 artigos. Quatro dos artigos discutem o fenótipo comportamental-cognitivo como padrão característico de anormalidades motoras, cognitivas, linguísticas e sociais que se associam de forma compatível com um determinado transtorno biológico. Dentre esses estudos, 2 deles abordam um desenho transcultural, apresentam a importância do ambiente no desenvolvimento de características fenotípicas da SW; os resultados mostraram padrões comportamentais e de linguagem similares, muito provavelmente explicado pelos determinantes genéticos. Os estudos mostraram que, independentemente da cultura na SW, mostrou-se afetações similares e diferentes (provavelmente associado a algum grau de influência ambiental). **Conclusão:** Para que estudos possam se aproximar a elucidação de aspectos bidirecionais, deverão contemplar variáveis comportamentais complexas dos fenótipos dessas síndromes, bem como as neurofisiológicas. Apesar do amplo período definido para o levantamento, os estudos identificados não permitem plenamente concluir sobre estes aspectos; embora todos tenham uma abordagem que contempla a influência ambiental sobre o genótipo.

Palavras-chave: Epigenética Comportamental, Síndrome de Prader Willi, Síndrome de Williams

Contato: mctvteixeira@gmail.com, natsants@hotmail.com, ralf0804@hotmail.com

Introdução

O comportamento humano é multideterminado segundo B. F. Skinner, obedecendo três níveis de seleção, sendo eles: filogenético (1º), ontogenético (2º) e cultural (3º). O primeiro nível de seleção está intimamente ligado aos conceitos de Charles Darwin sobre a seleção natural (as espécies se adaptam de acordo com as necessidades advindas do ambiente), sendo as características fisiológicas e anatômicas da espécie, relações comportamentais específicas inatas, processos de aprendizagem/sensibilidade a estímulos, dentre outros. (BORGES, CASSAS & COLS.,2012, P.83-85).

O segundo se relaciona com o história de aprendizagem do organismo, a partir do reforçamento (consequência que aumenta a probabilidade de uma classe de respostas/ações ocorrer diante de determinado estímulo), no qual as ações do indivíduo alteram o ambiente e o ambiente retroage sobre o sujeito; já o terceiro nível, refere-se a cultura, onde a subjetividade humana é construída através da comunidade verbal (valores morais, costumes, padrões de relacionamento, modos de comportar-se na sociedade). (BORGES, CASSAS & COLS.,2012, P.83-85).

De acordo com as proposições de B. F. Skinner, o ambiente possui efeito seletivo sobre o desenvolvimento do sujeito; por exemplo, o reforçamento exerce controle ambiental sobre a ontogênese, assim como o princípio da seleção natural sobre a filogênese (DONAHOE, 1984). A partir desses conceitos balizadores, pode-se introduzir conceitos componentes do constructo de epigenética, como fenótipo, genótipo, expressão gênica e os mecanismos epigenéticos.

Para Mayr (2001), o fenótipo é um termo referente ao conjunto de características morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e comportamentais por meio das quais podemos distinguir os sujeitos dentro de uma mesma espécie. A variabilidade de fenótipos, ou seja, de características, tem origem durante o desenvolvimento do zigoto, desde a fecundação do óvulo até a idade adulta; é resultado da interação do genótipo (herdado dos genitores - constituição genética) e do ambiente. Segundo Feinberg e colaboradores (2004), a terminologia 'Epigenética' significa "adição à informação genética codificada no DNA", ou seja, há mudanças na expressão gênica, mas sem alterar a sequência do DNA; também é usado para definir mudanças que ocorrem na expressão gênica sem alteração na sequência do código genético (JIRTLE; SKINNER, 2007). Existem mecanismos

epigenéticos como: metilação do DNA, imprinting genômico, silenciamento de genes, dentre outros; essas modificações químicas ocorrem de maneira constante na vida do indivíduo são feitas e desfeitas durante toda a vida do indivíduo (JIRTLE; SKINNER, 2007).

As alterações epigenéticas podem ser herdadas transgeracionalmente (atravessa várias gerações); também podem ser herdadas mitoticamente em células somáticas, assim, o ambiente afeta o epigenoma podendo produzir efeitos sobre a expressão gênica por um longo período de tempo (JIRTLE; SKINNER, 2007). O epigenoma está susceptível à desregulação por fatores ambientais durante a gestação, desenvolvimento neonatal, puberdade e idade adulta (ISSA, 2000).

Para exemplificar, utiliza-se o exemplo com gêmeos univitelinos, que em função de acontecimentos vivenciados no decorrer dos anos, modifica/impacta no perfil epigenético de cada um; por exemplo, se cada um dos gêmeos apresentar estilos de vida dispares em relação a alimentação, práticas de atividades físicas, dentre outros fatores, é possível identificar por diagnóstico molecular as mudanças químicas em determinados genes; assim, cada sujeito terá mudanças epigenéticas diferentes, sofrendo alterações nas funções dos genes (MACHADO, 2010). Partindo desse pressuposto, a epigenética evidencia que mesmo em genes com sequências iguais, há influência do ambiente na expressão gênica, modificando o funcionamento do organismo (FANTAPPIE, 2013).

Com isso, é válido o conhecimento sobre síndromes genéticas conhecidas e bem descritas na literatura científica, como as síndromes de Williams e Prader-Willi, visto que são reconhecidos/identificados os padrões comportamentais e cognitivos dos sujeitos portadores de tais síndromes.

A Epigenética é um termo utilizado para explicar mudanças reversíveis e, ao mesmo tempo herdáveis no genoma funcional que não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA (ácido desoxirribonucleico). Dada a abrangência do termo o mesmo pode incluir o estudo de padrões de expressão passados para descendentes, mudanças de expressão espaço temporal de genes durante a diferenciação de um tipo de célula e o estudo de mecanismos sobre o impacto de fatores ambientais na forma de expressão dos genes (PITROU, 2015). Estudos recentes nessa área têm focado nas doenças humanas.

Existem alguns processos de alterações epigenéticas que correspondem a um conjunto de mecanismos que promovem a regulação da expressão gênica por

modificações químicas como a metilação do DNA e da cromatina, modificação das histonas e RNAs (ácido ribonucléico) não codificadores; resultando em mudanças fenotípicas sem alterar a sequência de bases do DNA genômico (COSTA & PACHECO, 2013).

O termo Epigenética tem origem grega, o prefixo *epi* significa “acima ou sobre algo”. A epigenética se difere dos demais mecanismos genéticos, por agir em distâncias não previstas maiores do que um único gene, possibilidade de ser reversível e o posicionamento. Ela estuda como os padrões de expressão são passados para os descendentes, sendo de suma importância em diversas áreas de pesquisa, como agricultura, biologia e doenças humanas (MULLER et al., 2008; SALVATO et al.). Ao longo da vida essas modificações químicas ocorrem de maneira constante devido a diversos fatores, como impacto do ambiente e estilo de vida (COSTA; PACHECO, 2013).

Algumas das doenças genéticas humanas que têm sido alvo de estudos com abordagem epigenética, como as Síndromes de Williams (SW) e de Prader-Willi (SPW), na tentativa de estabelecer a influência de fatores ambientais no desenvolvimento e curso das síndromes.

A síndrome de Williams é uma desordem genética associada a DI (Deficiência Intelectual), ocasionada pela microdeleção de aproximadamente 25 a 28 genes da região 11.23 do cromossomo 7, sendo reconhecida como região 7q11.23 (OSBORNE, MERVIS, 2007; ANTONELL, DEL CAMPO, FLORES, 2006), incluindo o gene da elastina; sendo a incidência estimada de 1:20.000 nascidos vivos e com prevalência de 1 a cada 7.500 nascidos vivos (SCHUBERT, 2009; ANTONELL, et al., 2006); assim, a síndrome está classificada como doença rara (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As características clínico-médicas são dismorfismos faciais, alterações no gene da elastina (causa da Estenose Aórtica Supravalar, bem como outras arteriopatias), irregularidades no tecido conjuntivo, hipercalcemia infantil, deficiência no crescimento (HONJO, 2012). A fim de que se realize o diagnóstico, são necessários testes genéticos para verificar se há deleção na denominada Região Crítica da Síndrome de Williams-Beuren (WBSCR) (MORRIS, COLEEN, 2013), sendo utilizados os métodos de Hibridização Fluorescence in Situ Hybridization - FISH e o Multiplex Ligation-Dependent probe amplification - MLPA® (HONJO, 2012; SARPAL, BUCHSBAUM,

KOHN, KIPPENHAN, MERVIS, MORRIS, MEYER- LINDENBERG, BERMAN, 2008).

As principais manifestações do fenótipo cognitivo-comportamental de pessoas com SW são déficits em habilidades cognitivas, de aprendizagem, comunicação e linguagem. Nos indicadores do desenvolvimento neurocognitivo, reportam-se diferentes níveis de DI, podendo haver casos sem rebaixamento intelectual (embora escassos); hiperacusia, atrasos no desenvolvimento e déficits em funções executivas (como o controle inibitório, memória de trabalho e a atenção sustentada) (OSÓRIO, CRUZ, SAMPAIO, GARAYZÁBAL, MARTÍNEZ- REGUEIRO, GONÇALVES, FERNÁNDEZ-PRIETO, 2012; NUNES, HONJO, DUTRA, AMARAL, AMARAL, OH, TEIXEIRA, 2013).

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética cuja causa decorre da falta de expressão de genes da região cromossômica 15q11-q13 paterna que sofrem o fenômeno de imprinting genômico. Genes desta região têm expressão diferencial de acordo com a origem parental de maneira que a cópia paterna e materna deve estar presente para a expressão gênica normal. Os critérios da SPW estão bem estabelecidos e o diagnóstico laboratorial é estabelecido em 95% dos casos, em 70% dos pacientes há a presença da deleção de 15q11-q13 paterna e 25% têm dissomia uniparental (os dois cromossomos 15 são de origem materna e nenhum de origem paterna). A incidência da doença é 1:10.000 a 15.000 nascimentos (CASSIDY, DRISCOLL, 2009).

A SPW se caracteriza por duas fases clínicas. Na primeira, os sintomas cardinais são hipotonia neonatal, dificuldade de alimentação, letargia, choro fraco e hiporreflexia. A segunda, a partir dos seis meses, apresenta melhora gradual da hipotonia, ganho de peso e desenvolvimento progressivo da hiperfagia e obesidade; alterações genitais como criptorquidismo, micropênis e bolsa escrotal hipoplásica são encontradas em crianças do sexo masculino e hipoplasia dos genitais externos no sexo feminino. Crianças obesas na apresentam complicações respiratórias significativas, já indivíduos com SPW podem ter alterações ventilatórias fatais (BORAN, TOKU, PISGIN, OKTEM, YEGIN, BOSTTAN, 2007).

Ocorrem diversas alterações de comportamento na infância, adolescência e vida adulta, como comportamentos do espectro obsessivo-compulsivo, crises de raiva e violência, tendência à rigidez, condutas de oposicionismo, comportamentos de mentir e

furtar, deficiência mental leve a moderada, alterações neuropsicológicas associadas com a atividade do lobo frontal em atenção, habilidades executivas, organização viso-espacial (BENARROCH et al., 2007; DYKENS, ROOF, 2008; BOER et al., 2002). Muitas das manifestações patológicas em nível comportamental se associam à falta de controle inibitório de base biológica frente a diversos estímulos, dentre eles os estímulos alimentares e à restrição dos pais para evitar ingestões calóricas excessivas (LINDGREN, BARKELING, HÄGG, RITZÉN, MARCUS, RÖSSNER, 2000).

A queixa comportamental cardinal é a hiperfagia e comorbidades psiquiátricas (KIM, YOO, CHO, HONG, KIM, 2005). O estudo de alterações de comportamento na SPW tem sido objeto de pesquisa há vários anos, doenças psiquiátricas como transtorno do humor e transtornos psicóticos, alterações em habilidades de competência social, problemas somáticos e problemas de hiperatividade com déficit de atenção foram relatadas em crianças com SPW (ROSELL-RAGA, 2003). Existem trabalhos que compararam as alterações comportamentais destas com o perfil de crianças de outros grupos e, muitos dos escores médios de problemas de comportamento são maiores no grupo com SPW em comparação com os outros, por exemplo, problemas sociais, problemas de pensamento, problemas de atenção, comportamento delinquente, comportamento agressivo, comportamentos de quebrar regras (GOLDSTONE et al., 2008; MESQUITA, 2010).

Assim, torna-se necessário levantar estudos sobre epigenética que verificam a influência de fatores ambientais relacionados com mudanças/alterações na expressão gênica desses indivíduos.

Justificativa/Relevância

Estudos mostram que eventos ambientais, especialmente aqueles ocorridos nos primeiros anos de vida se relacionam com alterações epigenéticas e podem ser transmitidos para a geração seguinte (FRANKLIN et al., 2012; HOLMES et al., 2005; MUHAMMAD & KOLB, 2011).

De acordo com Gudsruk e Champagne (2011) alterações moleculares no DNA ou em proteínas as quais o DNA está ligado, podem ser induzidas por eventos ambientais. Tais mecanismos são altamente dinâmicos e podem ser influenciados por fatores ambientais tais como dieta e ambientes múltiplos/variados. A desregulação destes mecanismos tem implicado em distúrbios do neurodesenvolvimento e comportamentos

que participam da etiologia de diversas psicopatologias. Determinar a natureza e combinação destes fatores é essencial para entender a relação entre atividade genética e comportamento (FRANKLIN et al., 2012).

Com isso, é de suma importância a verificação dos mecanismos epigenéticos em relação a síndromes bem descritas na literatura científica como a de Williams e Prader-Willi, a partir de revisão de literatura; visto que existe definição de padrões de comportamento, desempenho/habilidades cognitivas, intelectuais e demais características fenotípicas, possibilitando assim, a identificação de possíveis alterações na expressão gênica devido a interação indivíduo e ambiente, visto que o organismo obedece a características filogenéticas (inerentes da espécie), entretanto há plasticidade e variabilidade da expressão genica. “Os homens agem sobre o mundo, modificam-no e, por sua vez são modificados pelas consequências de sua ação” (SKINNER, 1957/1978, P. 15); ou seja, o sujeito interfere no ambiente e o ambiente também impacta o indivíduo, podendo alterar, modificar e possibilitar as variações no gene.

1. Objetivo

Identificar as principais áreas de estudos transculturais que avaliam a influência do ambiente nas manifestações fenotípicas da síndrome de Williams e síndrome de Prader-Willi.

2. Método

O desenho do estudo foi de revisão narrativa. O levantamento dos artigos foi efetuado por dois pesquisadores de modo independente, mas com a realização dos mesmos procedimentos em relação as bases de dados utilizadas, como palavras chave, idioma e operadores booleanos, a fim de comparar os resultados obtidos por cada um e verificar o índice de concordância na seleção dos artigos. Após a realização das buscas, os títulos e resumos de todos os artigos foram lidos e analisados pelos pesquisadores, que selecionaram aqueles que atendiam aos critérios de inclusão.

Para a inclusão dos artigos científicos, foram adotados os seguintes critérios:

1. Artigos formatos artigo original ou *brief report*.
2. Período: entre 1980 e 2018.
3. Estudo sobre Epigenética Comportamental.
4. Estudos transculturais com abordagem da influência do ambiente nas manifestações fenotípicas da síndrome de Williams e síndrome de Prader-Willi.
5. Estudos com casuística de seres humanos.

6. Idioma: Português, Inglês e Espanhol.

Para exclusão dos artigos científicos, foram utilizados os critérios:

1. Estudos, exclusivamente, com modelo animal.

A tabela 1 descreve os repositórios de dados utilizados para o levantamento dos artigos e seus respectivos sites de acesso.

Tabela 1. Repositórios de dados consultados e respectivos sites

Base de Dados - Sigla	Base de Dados - Nome	Base de Dados - Site
SciELO	Scientific Electronic Library Online.	http://www.scielo.org/php/index.php
PubMed	National Library of Medicine and the National Institutes of Health.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
ERIC	Education Resources Information Center.	https://eric.ed.gov/
BIREME	Centro Latino Americano e do Caribe de informação em ciência da saúde - portal regional da biblioteca virtual em saúde.	http://bvsa.org/
SCOPUS	Banco de dados de resumos e citações de revisão de literatura por pares; engloba periódicos científicos, livros e anais de congressos.	https://www.elsevier.com/solutions/scopus

A tabela 2 descrevem as palavras chaves e os idiomas (português e inglês) utilizados em cada uma das 5 bases de dados ou repositórios para cada síndrome. O operador booleano utilizado foi 'and'/'e'.

Tabela 2. Palavras chaves e idiomas utilizados nas bases de dados para o levantamento dos artigos.

Português	Inglês
Palavras Chaves	Palavras Chave
Síndrome de Prader Willi	Prader Willi syndrome
Síndrome de Williams	Williams syndrome
Gêmeos	Twins
Epigenética	Epigenetic
Epigenética Comportamental	Behavior Epigenetic
Cultura	Culture
Natural e aprendido e cultura	Nature and nurture and culture
Transcultural	Cross-cultural

Na figura 1 são apresentados os artigos identificados no levantamento por cada pesquisador separadamente, os artigos rastreados, os que compuseram a leitura e por fim aqueles selecionados para análise.

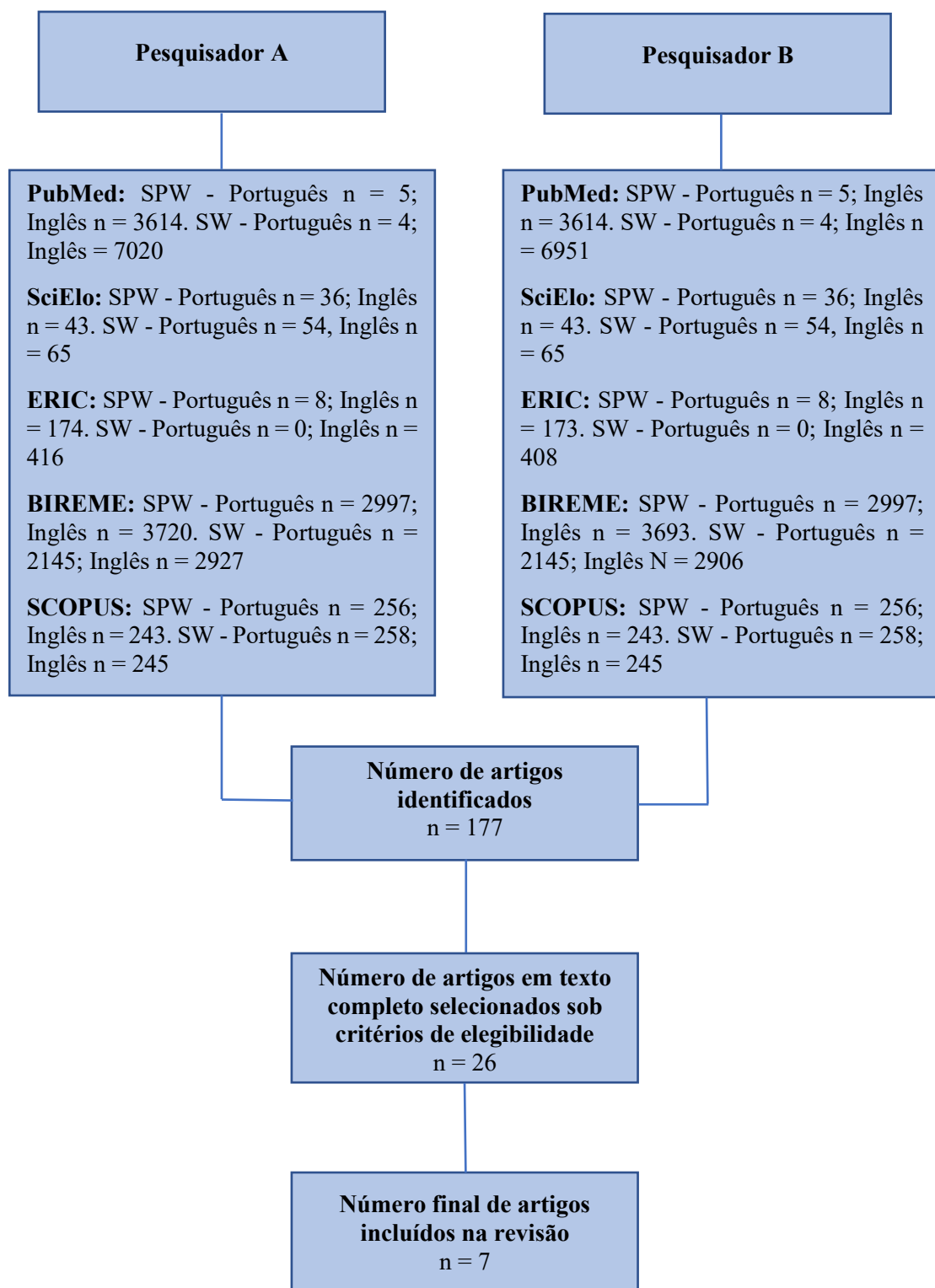


Figura 1. Fluxograma do processo de levantamento dos estudos.

As diferenças relativas ao número de artigos encontrados por ambos os pesquisadores, podem estar relacionadas com o período/mês da pesquisa nos sites de

busca. Dos artigos encontrados nas respectivas bases de dados, 7 deles foram incluídos na análise, visto que possuem os critérios de inclusão.

Procedimentos de análise dos dados

A partir dos 7 artigos selecionados, foram conduzidas as análises sob os seguintes critérios:

- Metadados do Artigo (autores, título, ano e revista de publicação, número de indexação);
- Dados da Revista (Fator de Impacto e Qualis CAPES/2013-2016 – caso configurado);
- Área do Estudo (Áreas de Conhecimento CNPq.);
- Síndrome Genética (SPW, SW e/ou outra envolvida no artigo);
- Mecanismos da influência do ambiente (Tema da Epigenética Comportamental);
- Objetivos do Estudo;
- Hipóteses de Mecanismos da influência do ambiente (Hipóteses de Mecanismo Epigenético);
- Mecanismo Epigenético e Ambiente (Alvo do Mecanismo Genético na Síndrome);
- Objeto de Estudo (Alvo do Mecanismo Comportamental);
- Desenho do Estudo (Tipo/Modelo/Delineamento de pesquisa);
- Método;
- Principais Resultados;
- Conclusão.

3. Resultados

A partir dos 7 artigos selecionados foram conduzidas as análises sob os critérios de metadados do artigo e da revista, área do estudo, mecanismos da influência do ambiente, objetivos do estudo, hipóteses de mecanismos da influência do ambiente, desenho do estudo, método, resultados e conclusão. Na tabela 3 são mostrados os dados encontrados a partir da análise de cada artigo.

Tabela 3. Metadados, dados do método e fatores relacionados à influência do ambiente nas manifestações fenotípicas das síndromes de Williams e Prader Willi.

Meta Dados Dos Artigos			
Identificação	Dados da Revista	Áreas do Estudo	Mecanismos da Influência do Ambiente
1º) Reig G., Concha M. L. (2012). Impronta Genômica y Desarrollo Embrionario. Int. J. Morphol. vol.30 no.4 Temuco dic. 2012. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400029	Factor de Impacto: 0.255 Qualis¹: A2	Ciências Biológicas (Genética Humana e Médica) ²	Imprinting Genômico (metilação do DNA) e DE.
2º) Haas, B. W., Smith, A. K. (2015). Oxytocin, vasopressin, and Williams syndrome: epigenetic effects on abnormal social behavior. doi: 10.3389/fgene.2015.00028	Factor de Impacto: 4.151 Qualis¹: A1	Ciências Humanas (Psicologia Cognitiva e Fisiológica) ²	OT, AVP e CS, resposta a estímulos emocionais; medidas de cpt. de empatia, confiança e reconhecimento emoções.
3º) E. A. Nikitina , A. V. Medvedeva , G. A. Zakharov ,e E. V. Savvateeva-Popova (2014). Williams syndrome as a model for elucidation of the pathway genes - the brain - cognitive functions: genetics and epigenetics. ISSN: 2075-8251	Factor de Impacto: 1.79	Ciências Humanas (Psicologia Comparativa); Ciências Biológicas (Genética Humana e Médica) ²	A expressão genética é modulada por exposição a fatores ambientais e aprendizagem.
4º) Zitzer-Comfort C.; Doyle T.; Masataka N.; Korenberg J.; Belluga U. (2007). Nature and nurture: Williams syndrome across cultures. https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00626.x	Factor de Impacto: 3.818	Ciências Humanas (Psicologia Social e Cognitiva) ²	Diferenças socioculturais relacionadas a expressão da hipersociabilidade em SW.
5º) Pérez-Garcia, D.; Brun-Gasca, C.; Pérez-Jurado, L. A.; Mervis, C. B. (2017). Behavioral Profiles of 6-14-Year-Old Children with Williams Syndrome from Spain and the United States: Cross-Cultural Similarities and Differences. doi: 10.1352/1944-7558-122.2.156	Factor de Impacto: 1.901	Ciências Humanas (Psicologia Social e Cognitiva) ²	Diferenças culturais nos padrões emocionais e de cpt. em crianças e adolesc. com SW.
6º) Järvinen-Pasley A.; Bellugi, U.; Reilly, J.; Mills, D. L.; Galaburda, A. Reiss, A. L.; Korenberg, J. R. (2010). Defining the Social Phenotype in Williams Syndrome: A Model for Linking Gene, the Brain, and Behavior. doi: 10.1017/S0954579408000011	Factor de Impacto: 4.357 Qualis¹: A1	Ciências Biológicas (Genética Humana e Médica; Neurofisiologia) e Ciências Humanas (Psicologia Fisiológica) ²	Correlações fenótipo-genótipo no desenv. típico e atípico.

Continua

Tabela 3. Metadados, dados do método e fatores relacionados à influência do ambiente nas manifestações fenotípicas das síndromes de Williams e Prader Willi.

Continuação

7º) Garayzábal H. E. L., Prieto M. F., Sampaio A., Gonçalves O. (2007). Valoración Interlingüística de la Producción Verbal a Partir de una Tarea Narrativa en el Síndrome de Williams. ISSN 0214 - 9915	Factor de Impacto: 1.51 Qualis¹: A1	Ciências Humanas (Psicologia Social; linguística) ²	Desenv. da produção narrativa em SW na Espanha e Portugal.	
Objetivos dos Estudos e Hipóteses De Mecanismos Epigenéticos				
Nome do Artigo	Objetivos do Estudo	Hipóteses de Mecanismos da Influência do Ambiente	Mecanismo Epigenético e Ambiente	Objeto de Estudo
Impronta Genómica y Desarrollo Embrionario.	Discutir alterações no padrão de expressão gênica no DE e patologias em função da origem parental.	a) Metilação do DNA: modificação que ocorre principalmente nas bases nitrogenadas da citosina; b) Imprinting genômico: fenómeno no qual alguns genes são expressos por um alelo, enquanto o outro é metilado.	Alterações nos processos e padrões de metilação e imprinting, relacionam-se a síndromes ligadas ao DE, DUP e DUM.	Alterações na metilação do DNA e imprinting, relacionam-se as SPW e SA.
Oxytocin, vasopressin, and Williams syndrome: epigenetic effects on abnormal social behavior.	Apresentar novo modelo epigenético para descrição do efeito dos mecanismos da metilação na expressão de genes-chave nos sistemas OT e AVP, e influência no CS em SW.	OT e AVP são envolvidos na fisiopatologia de condições como: TEA, depressão e ansiedade. Mecanismos epigenéticos podem influenciar a expressão de OT e AVP.	Genes OXTR e AVPR1A afetam a expressão da OT e AVP no CS, atividade cerebral aos estímulos emocionais e cpt. de empatia, confiança e reconhecimento de emoções na SW.	OXTR e AVPR1A se associam a diferenças individuais no CS, processamento de emoções e condições psiquiátricas. A superexpressão é associada a SW (OXTR), e déficits a TEA e depressão (AVPR1A).
Williams syndrome as a model for elucidation of the pathway genes - the brain - cognitive functions: genetics and epigenetics.	Propor um modelo para analisar a contribuição de um gene e consequências na regulação epigenética de formação do fenótipo cognitivo da SW.	Exposição a fatores ambientais, impacta no desenv. de padrões do cpt. e cognição.	<i>A hemizigosi dos genes ELN e LIMK1, relacionam-se a estenose aórtica supraavalar, déficits na orientação visuoespacial, verbal-linguísticos e hipersocialização na SW.</i>	Fatores ambientais podem influenciar a expressão da regulação epigenética de características do FCC.

Continua

Tabela 3. Metadados, dados do método e fatores relacionados à influência do ambiente nas manifestações fenotípicas das síndromes de Williams e Prader Willi.

Continuação

Nature and nurture: Williams syndrome across cultures.	Examinar como o CS em SW é influenciado por FS.	FC esperados pela alteração genética, sofrem mudanças de acordo com FS.	Indivíduos com SW apresentam diferenças em padrões de CS e FC entre grupos culturais distintos.	Comparação da responsividade a estranhos em grupos de crianças com SW do JP e EUA.
Behavioral Profiles of 6 – 14-Year-Old Children with Williams Syndrome from Spain and the United States: Cross-Cultural Similarities and Differences.	Identificar semelhanças e diferenças no perfil de cpt. de crianças e adolesc. com SW, entre amostras da Espanha e EUA.	A cultura influencia o padrão e intensidade dos problemas emocionais e de cpt. em síndromes de base genética.	Influências culturais afetam o padrão/intensidade de problemas emocionais e de cpt., que compartilham mesma base genética sindrômica.	Perfil dos padrões de problemas emocionais e de cpt. em SW, considerando FS.
Defining the Social Phenotype in Williams Syndrome: A Model for Linking Gene, the Brain, and Behavior.	Explorar associação entre: alterações cerebrais, cognitivas, de cpt. e variáveis ambientais no CS em SW.	Fatores ambientais desempenham papel significativo na expressão gênica em diferentes indicadores do FCC.	Fatores genéticos predis põem ao CS disfuncional; manifestações precoces e mecanismos neurais subjacentes à déficits na socialização em SW.	a) perspectiva multinível na SW; b) compreensão do desenvolvimento social típico; c) identificar eventos/marcadores de desenv.
Valoración Interlingüística de la Producción Verbal a Partir de una Tarea Narrativa en el Síndrome de Williams.	Explorar indicadores de desenvolvimento da produção narrativa em SW da Espanha e Portugal; pareados por idade cronológica e habilidades de linguagem.	Sociabilidade, habilidades linguísticas relativamente preservadas em SW e a expectativa de narrativas adequadas.	Narrativa excessiva contrasta com dificuldades comunicativas, predominando componentes sociais excessivos em situações interpessoais na SW.	Mecanismos que indicam ‘excelência’ narrativa na SW não são evidentes, devido a prejuízos mnésico-linguísticos e socio-afetivos (prosódia).

Continua

Tabela 3. Metadados, dados do método e fatores relacionados à influência do ambiente nas manifestações fenotípicas das síndromes de Williams e Prader Willi.

Continuação

Desenho do Estudo, Método e Resultados			
Nome do Artigo	Desenho do Estudo	Método	Principais Resultados e Conclusão
Impronta Genómica y Desarrollo Embrionario.	Revisão Narrativa	Artigos selecionados sem sistemática	Metilação do DNA e estabelecimento de imprinting genômico; contribuição dos genomas parentais ao embrião; metilação e regulação dos genes IGF2/H19, e alterações do imprinting na SPW e SA.
Oxytocin, vasopressin, and Williams syndrome: epigenetic effects on abnormal social behavior.	Estudo com Dados Secundários	Dados genômicos de Plataforma Interativa (GEO2R) que comparou amostras em condições experimentais, em relação à expressão de OXTR e AVPR1A entre 8 sujeitos com SW e 9 controles saudáveis, pareados por idade e sexo.	Pessoas com SW exibiram maior expressão de OXTR em comparação aos controles, que pode ser modelo para o estudo da fisiopatologia do CS no neurodesenvolvimento, contribuindo para abordagens de tratamento que visam sistemas OT e/ou AVP na SW.
Williams syndrome as a model for elucidation of the pathway genes - the brain - cognitive functions: genetics and epigenetics.	Revisão Narrativa	Artigos selecionados sem sistemática	Identificou-se o gene-chave pelo componente cognitivo da SW (LIMK1). Supõe-se que a linha mutante agnts3 em Drosophila é modelo da SW. A relação entre dano mutacional ao LIMK1, presença de inclusões semelhantes a amiloide e deficiências cognitivas, permite aplicar o modelo no estudo de doenças neurodegenerativas e genômicas.
Nature and nurture: Williams syndrome across cultures.	Estudo Transcultural	Amostra: 3 grupos de crianças com SW (12 JP, 12 EUA) e típicas (12 JP, 12 EUA). Instrumento: questionário de sociabilidade (SISQ) respondido por pais. Análise de Dados: ANOVA.	Crianças dos EUA e JP com SW, pontuaram mais em SG que as típicas; os pais dos EUA, tenderam a classificar os filhos como mais altos em SG que os do JP; independente do diagnóstico. A SW fornece modelo investigativo sobre efeitos do ambiente nas características genótipo-fenótipo, em áreas como sociabilidade.
Behavioral Profiles of 6 - 14-Year-Old Children with Williams Syndrome from Spain and the United States: Cross-Cultural Similarities and Differences.	Estudo Transcultural	Amostra: 2 grupos de crianças e adolesc. com SW; 53 da Espanha (média de idade: 9.79 anos) e 145 dos EUA (média de idade: 9.69 anos). Instrumento: Child Behavior Checklist for Ages 6-18 (CBCL/6-18). Análise de Dados: Teste de Mann-Whitney, Qui-Quadrado e Correlação de Spearman.	Nos EB, indicaram-se maiores problemas de cpt. no grupo espanhol comparado ao americano (verificado em 4 das 8 escalas de síndromes e 3 de 6 das orientadas pelo DSM). Quase todas essas diferenças desaparecem quando comparadas os ET (parâmetros normativos) do CBCL em cada país. Ambos os grupos mostram padrões semelhantes de cpt. problemáticos em relação às típicas em cada país.

Continua

Tabela 3. Metadados, dados do método e fatores relacionados à influência do ambiente nas manifestações fenotípicas das síndromes de Williams e Prader Willi.

Continuação

Defining the Social Phenotype in Williams Syndrome: A Model for Linking Gene, the Brain, and Behavior.	Revisão Narrativa	Artigos selecionados sem sistemática	Características fenotípicas típicos na SW, comparado com TEA e grupos com desenv. atípico. A disfunção em processos regulatórios da amígdala pelo córtex orbitofrontal, associa-se ao fenótipo social da síndrome. É importante estabelecer preditores e precursores do fenótipo social na SW, impacto no cpt. e cognição, entender a hipersociabilidade em SW e dificuldades em fazer amigos.
Valoración Interlingüística de la Producción Verbal a Partir de una Tarea Narrativa en el Síndrome de Williams.	Estudo Transcultural	Amostra: 3 adolescentes da ES, 3 de PT (média de idade: 15,88 anos) com SW. Instrumentos: indução de narrativa (Frog, where are you?); Teste Peabody Picture Vocabulary; Escala Wechsler de Intelgência para Crianças. Análise de Dados: qualitativa do desempenho na tarefa de indução narrativa.	Rebaixamento intelectual com QI verbal ligeiramente superior ao executivo. A natureza social da narrativa tem indicadores preservados, mas há uma baixa qualidade de produção (dificuldades na coerência e estrutura do discurso oral, desorganização, pobres inferências cognitivas, dentre outras).

¹ Escolheu-se o Qualis mais alto da tabela de referência da CAPES (2013-2016).

² Baseou-se na Tabela de Áreas de Conhecimento CNPq.

Legenda: adolesc. (adolescentes); AVP (Vasopressina); AVPR1A (Receptor de Vasopressina 1^a); cpt (comportamento, comportamentos); CS (Comportamento Social); DE (Desenvolvimento Embrionário); desenv. (desenvolvimento); DNA (Ácido Desoxirribonucleico); DSM (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais); DUM (Dissomia Uniparental Materna); DUP (Dissomia Uniparental Paterna); EB (escores brutos); ELN (elastina); ES (Espanha); ET (escore total); EUA (Estados Unidos da América); FC (Fenótipo Comportamental); FCC (Fenótipo Cognitivo e Comportamental); FS (fatores socioculturais); Gene LIMK1 (quinase 1 do domínio LIM é uma enzima que em humanos é codificada pelo gene LIMK1); H19 (regulação negativa do peso corporal e proliferação celular); IGF2 (instruções a produção da proteína de fator de crescimento, desempenha papel essencial no crescimento e desenvolvimento pré-natal); JP (Japão); OT (Oxitocina); OXTR (Receptor de Oxitocina); PT (Portugal); QI (Quociente Intelectual); SA (Síndrome de Angelman); SG (Sociabilidade Global); SPW (Síndrome de Prader Willi); SW (Síndrome de Williams); TEA (Transtorno do Espectro do Autismo).

O objetivo geral deste estudo foi identificar as principais áreas de estudos transculturais que avaliam a influência do ambiente nas manifestações fenotípicas da síndrome de Williams e síndrome de Prader-Willi. A partir dos critérios de inclusão, exclusão e palavras chaves, as áreas predominantes dos artigos foram: ciências biológicas - genética humana e médica, identificadas 4 vezes, seguida de ciências humanas - psicologia fisiológica, cognitiva e social, identificadas 3 vezes nos 7 artigos. Assim, as grandes áreas de estudo ciências biológicas e humanas foram predominantes.

De acordo com a tabela 3, nos três primeiros artigos são apresentados os mecanismos de regulação, como: deleção; metilação; imprinting genômico/parental, dissomias, alterações em genes codificantes de alguns hormônios e enzimas, associadas a alterações características das síndromes de Williams e Prader Willi.

Já nos demais artigos encontrados, 4 no total, o direcionamento e foco dos estudos estão nas questões ligadas aos fatores externos, referentes ao âmbito social, relacional, cultural e linguístico; ressaltando possíveis diferenças entre sujeitos em relação a fatores socioculturais, tendo por base as síndromes genéticas de Williams e Prader Willi, considerando seus aspectos genéticos particulares. Assim, esse paradigma entre variáveis ambientais/contextuais, se dá a partir da perspectiva de como fatores externos ao sujeito influenciariam o comportamento e cognição, sendo balizados pelas síndromes genéticas e seu fenótipo comportamental conhecido.

O direcionamento desses estudos parte das contribuições ambientais para demonstrar questões ligadas às alterações já existentes, identificadas nas duas síndromes em questão; mas sem investigar como o ambiente alteraria a expressão gênica em tais indivíduos, o que foge da proposta das pesquisas.

Considerando os 7 artigos identificados pode-se notar que não houve aprofundamento em investigar aspectos bidirecionais, ligados ao impacto mútuo entre aspectos do sujeito (biológicos, genéticos e epigenéticos) e fatores externos (provindos do ambiente em termos de influências educacionais, por exemplo), mas não deixando de reconhecer e considerar como relevantes, apresentando tais ideias e discutindo sobre. Assim, ressalta-se a relevância de pesquisas que estudem tais aspectos de modo dinâmico e não dicotômico, investigando as duas direções de atuação e levantando possibilidades de identificação de fatores externos/ambientais/contextuais que se relacionam com mudanças (impactam) na expressão gênica.

Nota-se a importância de pesquisas na área afim de explorar dados sobre epigenética comportamental, sendo possível partir de modelos pautados em síndromes genéticas com padrões de comportamento, habilidades cognitivas, intelectuais e demais características fenotípicas bem descritas na literatura, como Prader Willi e Williams, suas modificações genéticas e expressão gênica.

4. Discussão

- **Panorama Histórico**

Criações de Conceitos

O termo ‘Epigênese’ foi cunhado por Aristóteles, podendo-se definir como processo embrionário, sinônimo de embriogênese ou ontogênese; relativo ao desenvolvimento embrionário. As observações de Aristóteles sobre o zigoto e o desenvolvimento embrionário animal, originaram a teoria da “epigênese”, para dar conta do surgimento de um novo ser vivo (SILVA, et al., 2016).

Já o termo ‘Epigenética’ foi criado por C. H. Waddington em 1942; para substituir “epigênese”, no intuito de descrever tanto o processo da embriogênese (ontogênese), quanto a disciplina de embriologia, que estuda o desenvolvimento embrionário dos seres vivos. Para Waddington, contrário ao pré-formacionismo (vitalismo), acreditava que o desenvolvimento embriológico através do qual a célula resultante da união de gametas origina um ser deveria ser entendido como um ato de ‘vir a ser’, uma construção de algo novo sobre um estágio anterior (SILVA, et al., 2016).

Lamarck e Darwin

Para Jean-Baptiste de Lamarck, para quem as modificações que os seres vivos passam, seriam dirigidas pelo meio, passando as características incorporadas - transmissão aos descendentes. Em segundo lugar, sua outra grande contribuição é postular uma teoria evolucionária. Para Lamarck, há tendência natural para uma maior complexidade, explicada por duas leis (1986, p.175). A primeira lei seria que o uso frequente de um órgão, por exemplo, um músculo, o desenvolve, enquanto seu desuso o atrofia. Sua segunda lei é a teoria da herança de caracteres adquiridos (SILVA, et al., 2016).

A visão de C. R. Darwin se encontra no papel do meio no processo evolutivo não seria induzir o surgimento de características, mas selecionar as vantajosas para a sobrevivência do portador. Aparecendo sempre de forma aleatória, cada pequena variação que acomete um indivíduo faz dele singular (DARWIN, 2004a). As ‘mutações genéticas’ são estudadas desde o final do século XIX, tendo o importante papel na teoria neodarwinista em relação a variabilidade sobre a qual a seleção natural atua (SILVA, et al., 2016).

A equipe da pesquisadora Barbara McClintock, nos anos 40/50, propôs a existência de elementos móveis (genes saltadores), que mudam de um lugar para o outro no genoma. A pesquisadora observou que o estresse ambiental levava a um deslocamento maciço desses elementos móveis dos genomas das plantas, sugerindo que as células mobilizam

sistemas que alteram seu DNA quando não conseguem responder ao estresse com eficiência (SILVA, et al., 2016).

Há evidências experimentais de que, algumas vezes, mutações genéticas ocorrem em locais precisos do DNA e estão sob controle do ambiente, não ocorrendo portanto aleatoriamente; elas acometem determinadas regiões do genoma, por terem uma taxa de mutação mais elevada em comparação ao conjunto dos cromossomos; verificou-se um estado patológico e não uma estratégia bioquímica regular, com possíveis consequências para a “adaptação ao meio” (JABLONKA E.; LAMB, M. 2010).

Perspectiva Epigenética

As mudanças epigenéticas são produto do silenciamento ou ativação de um gene e não da alteração na ordem das bases nitrogenadas, como a mutação; elas “ligam e desligam” genes; as alterações epigenéticas são dirigidas, dando resposta a mudanças do meio. Algumas modificações epigenéticas podem passar à descendência, funcionando como uma mutação genética (alteração nas bases nitrogenadas, nas estruturas químicas que formam os genes, modificação do formato e funcionamento dos mesmos, e das proteínas que sintetizam).; mas, diferentemente podem ser reversíveis. O termo “epigenética” leva as características propostas no modelo proposto por Waddington (SILVA, et al., 2016).

Um dos efeitos da coordenação no nível do epigenoma é a possibilidade de silenciar genes ativos e ativar outros que estavam inativos. Essas alterações, podem ser passadas à descendência, exatamente como uma mutação genética. Mudanças epigenéticas podem ter papel evolutivo tão importante quanto a mutação genética sob o efeito da seleção natural que, assim, não agiria inteiramente de modo aleatório, mas “em resposta às condições de vida” (JABLONKA E.; LAMB, M. 2010).

Gregory Bateson, ao refletir sobre a possibilidade de se pensar, em conjunto, os processos biológicos e os processos mentais/culturais, considerou que há aleatoriedade tanto quanto conservação de estruturas preexistentes no contexto da evolução biológica e também no do aprendizado. O autor propôs que não só a mutação aleatória, mas também o mecanismo do uso e desuso, conhecido princípio lamarckista, seriam constitutivos da lógica natural capaz de explicar a forma pela qual a evolução orgânica ocorre (SILVA, et al., 2016).

Skinner em relação a Lamarck diz que, “a evolução cultural é lamarckiana no sentido de transmissão das práticas adquiridas” (SKINNER, 1971b); ou seja, os comportamentos selecionados no âmbito cultural podem ser transmitidos para as gerações futuras e para a mesma geração; ou seja, há um contínuo ontogenético que está em função de uma história filogenética (SKINNER, 1975, 1981, 1984). Skinner se aproxima também da perspectiva evolucionista darwiniana em relação a seleção natural, que é próxima das ideias de seleção por consequências (DONAHOE, 1996, 2003); assim, a seleção por consequências ocorreria a variação morfológica, essas variações acarretariam consequências diferenciais, possibilitando adaptação diferencial às contingências, através do reforçamento, o que levaria assim a seleção (DIAS, 2015).

- **Principais Conceitos**

Uma das perspectivas científicas mais expressas e aceitas na literatura científica é a da interação gene e cultura, considera o ambiente cultural sendo grupos sociais com experiências compartilhadas, como: cultura nacional ou regional, religiões, classes sociais, dentre outros fatores que moldam sistemas específicos de significado. Há evidências, de que a cultura pode continuar a “moldar” os sujeitos de modos dispares no decorrer do tempo (SASAKI & KIM, 2016). Ou seja, as influências genéticas “moldam” as predisposições psicológicas e comportamentais, e as culturais “determinam” como se manifestam, como são expressas, na forma de comportamentos sociais e aspectos psicológicos de modo geral e amplo.

Alguns pesquisadores teorizaram que possuir certas variantes genéticas indicam maior sensibilidade a estímulos ambientais; com isso, alguns indivíduos podem ser mais suscetíveis geneticamente a serem influenciadas não apenas por ambientes considerados nocivos, mas também por outros tidos como benéficos (BELSKY et al., 2009). Assim, pessoas com determinadas predisposições genéticas podem ser consideradas mais sensíveis a certos estímulos ambientais, entretanto, não há especificação de quais são os aspectos do ambiente são de fato interferentes e impactantes aos sujeitos.

Entretanto, há perspectivas que contemplam não só as predisposições genéticas, consideradas como atributos do sujeito, e seu impacto no modo de expressão do indivíduo e a relação/interferência do meio considerando os atributos inerentes a pessoa. A variabilidade de características e comportamentos é frequentemente o resultado da interação entre influências genéticas e ambientais; estar no mesmo ambiente pode

predizer resultados diferentes, dependendo da variação dos genes e também ter a mesma predisposição genética pode predizer resultados distintos dependendo das variações ambientais (SASAKI, J. Y.; KIM, H. S., 2016).

Processos epigenéticos subjacentes aos efeitos do gene e ambiente, ocorrem por meio das experiências ao passar dos anos; onde há influências bidirecionais em diferentes níveis de análise, da atividade genética e neural ao comportamento e ao ambiente (MEANEY, 2010; GOTTLIEB, 2007). Contudo, pode-se concluir que o ambiente de modo geral, considerando uma gama ampla de variáveis ambientais possíveis, interage com fatores biológicos para mudar a maneira como as predisposições biológicas são expressas fenotipicamente na maneira como as pessoas sentem, se comportam e aos aspectos cognitivos. “Os homens agem sobre o mundo, modificam-no e, por sua vez são modificados pelas consequências de sua ação” (SKINNER, 1957/1978, p. 15).

- **Perspectiva Epigenética Comportamental**

Estudos de países, centros de pesquisas e instituições diversas, tem se direcionado a pesquisar de modo a considerar aspectos bidirecionais, multideterminados e epigenéticos; partindo de uma concepção de sujeito biopsicossocial (olhar do indivíduo como todo) e como eventos inerentes e externos as pessoas, os afetam, alteram e interagem de modo dinâmico. Um estudo apontou que em humanos, as percepções de rejeição parental predizem padrões aumentados de metilação do DNA em análises de genoma completo (NAUMOVA et al., 2016). Há também evidências de que experiências de vida traumáticas estão ligadas a diferenças epigenéticas.

Nos artigos levantados nesse trabalho, também apontam direcionamentos e posicionamentos favoráveis a esse pressuposto, mesmo que ainda sem a identificação de variáveis ambientais que de maneira efetiva alteram a expressão gênica e de qual forma. Como no estudo “definindo o fenótipo social na síndrome de Williams: um modelo para ligar o gene, o cérebro, e o comportamento”, menciona que a expressão fenotípica em distúrbios genéticos como SW, não é reflexo exclusivo da anormalidade genética, mas sim, a dotação genética e sua interação com o ambiente, sendo resultado da complexa interação de sistemas neurobiológicos, genético-moleculares e psicológicos, que devem ser considerados a partir da perspectiva do desenvolvimento; para compreender a gênese e trajetória do desenvolvimento social nos SW (JÄRVINEN-PASLEY et al., 2010).

Em um estudo anterior, demonstrou-se que além da estrutura familiar, nível educacional dos cuidadores (principalmente os genitores), desempenha papel importante no desenvolvimento da adaptação social. Em comparação com crianças em desenvolvimento típico, descobriu-se que o nível educacional dos pais com filhos com SW é significativamente menor; pais com menor nível de escolaridade são menos propensos a participar de exames de rotina durante a gravidez, aumentando a chance de perder diagnósticos pré-natais de muitas doenças genéticas. Após o nascimento de uma criança com SW, os pais com nível educacional melhor (maior quantidade em anos de estudo), podem proporcionar um ambiente tido como mais favorável para crescimento e desenvolvimento do filho, podendo participar de programas de intervenção precoce com maior facilidade. (JI et al., 2014).

A intervenção precoce pode ajudar muitas crianças com SW a desenvolver todo o seu potencial cognitivo e social e levar uma vida produtiva até a idade adulta. Crianças com SW em países desenvolvidos podem ter maior acesso a intervenções apropriadas, e seus pais podem ser mais instruídos sobre as opções de tratamento. No entanto, a maioria dos diagnósticos de crianças com SW na China foi feita recentemente em comparação com os países desenvolvidos. A maior pontuação de QI encontrada na amostra foi de 61 (baseando-se na média de 100, variando de 110 - médio superior a 90 - médio inferior, considerando a população normativa), e apenas 3 das 26 crianças receberam intervenções especializadas. (JI et al., 2014).

- **Importância de Intervenções**

O desenvolvimento da cognição está associado ao desenvolvimento de comportamentos adaptativos e melhora na qualidade de vida (MALONE et al., 1990; BEADLE-BROWN et al., 2000). O desenvolvimento do comportamento adaptativo é influenciado pela linguagem, desenvolvimento motor e funções executivas, que são um conjunto de funções que possibilita ao indivíduo realizar ações voluntárias, independentes, auto organizadas e orientadas para metas específicas; requeridas em comportamentos novos, quando o processamento automático não é suficiente (CARVALHO et al., 2012; DIAMOND, 2011; MIYAKE et al., 2000); orientam e gerenciam funções cognitivas, comportamentais e emocionais (ARDILA, 2008; DIAMOND, 2011).

Um foco nas habilidades cognitivas parece melhorar o potencial individual e adaptação social, enquanto os tipos tradicionais de educação e treinamento são considerados menos úteis para crianças com déficits no desenvolvimento (MALONE et al., 1990; BEADLE-BROWN et al., 2000). A detecção de problemas comportamentais, emocionais, cognitivos e a avaliação de fatores de risco e proteção devem ocorrer ainda na infância.

A não observação desses problemas poderá ser agravado pelo atraso em tratamentos e/ou intervenções, principalmente quando a criança apresenta algum (s) transtorno (s) do neurodesenvolvimento e síndromes genéticas como Prader Wili e Williams; que apresentam prejuízos/déficits desde início da infância, a depender do transtorno e síndrome em questão. Assim, faz-se necessária a utilização de técnicas interventivas utilizadas precocemente, objetivando-se detectar e reduzir/minimizar, déficits e/ou excessos comportamentais, antes do desenvolvimento de problemas relacionais e emocionais.

Fatores de risco, referem-se a um evento que pode aumentar a probabilidade de um determinado desfecho inadequado, quando comparado à mesma população não exposta a tal evento (PAULA et al., 2010); ou seja, o termo fator de risco é usado para se referir a condições antecedentes associadas ao aumento da chance de ocorrência de resultados indesejáveis ou efeitos adversos (KAZDIN et al., 1997; KRAEMER et al., 1997).

Já os fatores de proteção podem ser definidos como eventos atenuantes do impacto negativo dos fatores de risco (KIM-COHEN, 2007). São características, eventos, que atenuam o impacto das experiências adversas, reduzindo a probabilidade de ocorrência de desfechos negativos e/ou aumentando a chance de positivos (KOLLER, S. H.; LISBOA, C., 2007). Assim, a possibilidade de intervir precocemente, permite-se usufruir da capacidade do cérebro de compensar déficits em resposta a estímulos externos, fenômeno esse que é mais promissor durante os primeiros estágios da vida e declina gradativamente até a velhice (JOHANSSON, 2000).

A capacidade do cérebro de instituir alterações em longo prazo na sua estrutura sináptica ou celular como resposta a estímulos externos é definida como neuroplasticidade. A neuroplasticidade se manifesta de diversas formas em mamíferos adultos, como regeneração axônica e dendrítica no sistema nervoso periférico e central, formação de novas sinapses e neurogênese (GAZZANIGA, 2000). A compreensão dos

mecanismos que regulam a neuroplasticidade leva a processos que busquem prevenir, retardar e atenuar prejuízos cognitivos, motores e comportamentais, expressos, por exemplo, nas síndromes de Williams e Prader Willi.

O direcionamento dos estudos desta revisão parte das contribuições epigenéticas não exploradas (fora do objetivo das pesquisas), para demonstrar aspectos ligados as alterações já existentes identificadas e como elas impactam no comportamento e cognição em ambas as síndromes. Tais resultados estão relacionados com a perspectiva de fatores epigenéticos que influenciaram na alteração, desregulação, modificação da expressão genética, afetando diretamente o comportamento nas duas síndromes; essa perspectiva se relaciona com o paradigma gene e ambiente, partindo de mudanças fisiológicas para aspectos (comportamentos) manifestos no ambiente.

Os artigos evidenciaram a influência do ambiente nas características genótipo-fenótipo, em áreas como sociabilidade e linguagem na SW. O estudo de Zitzer-Comfort e colaboradores (2007) revelou que as crianças dos EUA e JP com SW pontuaram diferente em indicadores de socialização destacando que, independente do diagnóstico, há efeitos do ambiente sobre a expressão fenotípica. Já o estudo de Järvinen-Pasley e colaboradores (2010) discute a disfunção em processos regulatórios da amígdala pelo córtex orbitofrontal associada ao fenótipo social da SW. Os autores estabelecem preditores e precursores do fenótipo social na SW por intermédio do ambiente. O estudo de Pérez-Garcia e colaboradores (2017), também revelou que a depender da avaliação dos pais, países com culturas diferentes avaliam diferentemente problemas emocionais e comportamentais.

5. Considerações Finais

O fenótipo, refere-se as características aparentes, visíveis; a caracterização de propriedades observáveis auxilia na prática clínica e de diagnósticos em síndromes, como de Williams e Prader Willi. O uso do termo fenótipo está relacionado ao genótipo, que é entendido como a base genética que é expressa como o fenótipo; no entanto, o conceito geral pode ser muito mais amplo do que a relação genótipo-fenótipo. O fenótipo comportamental (características e padrões de comportamentos próprios) representa uma associação distinta de anormalidades em domínios como: cognição, linguagem, habilidades sociais, controle motor, dentre outros, que é consistentemente acompanhado por um distúrbio/desordem biológico/genético, como na SW e SPW. A ideia de que as

características fenotípicas podem ser modificadas através do manejo, variáveis ambientais, decorre do paradigma da plasticidade.

Este estudo identificou 7 artigos, dos quais 4 deles discutem o fenótipo comportamental-cognitivo como um padrão característico de anormalidades motoras, cognitivas, linguísticas e sociais que se associam de forma compatível com um determinado transtorno biológico. Dentre esses estudos, dois deles abordam um desenho transcultural, apresentam a importância do ambiente no desenvolvimento de características fenotípicas da SW; os resultados mostraram padrões comportamentais e de linguagem (habilidades expressivas) similares, muito provavelmente explicado pelos determinantes genéticos.

Ambas as síndromes estudadas são reconhecidas como produzidas por deleções cromossômicas de genes contíguos. Os estudos mostraram que, independentemente da cultura (comparações Espanha-Estados Unidos e Estados Unidos-Japão), na SW essa desordem mostrou afetações similares e diferentes; no caso dessas últimas, provavelmente associado a algum grau de influência ambiental.

Estudos com desenho transcultural poderão contribuir com o esclarecimento das complexas relações da interação do genótipo com o meio ambiente e, determinar quais as características fenotípicas que podem estar associadas exclusivamente à ação do genótipo, não atuando em momento algum, o ambiente, bem como daquelas que podem ser influenciadas pelo ambiente. Para que os estudos possam se aproximar a elucidação desses aspectos, os desenhos deverão contemplar variáveis comportamentais complexas dos fenótipos dessas síndromes, bem como variáveis neurofisiológicas. Entretanto, apesar do amplo período definido para o levantamento, os estudos identificados não permitem plenamente concluir sobre estes aspectos. Contudo, em todos eles há uma abordagem que, nitidamente, contempla a influência ambiental sobre o genótipo.

6. Referências

ANTONELL, A., DEL CAMPO, M., FLORES, R., CAMPUZANO, V., & PEREZ-JURADO, L. A. *Williams syndrome: its clinical aspects and molecular bases*. Revista de neurologia, 42, S69- 75: 2006.

ARDILA, A. *On the evolutionary origins of executive functions*. Brain and Cognition, 68, 92–99, 2008.

BEADLE-BROWN, J., MURPHY, G., WING, L., GOULD, J., SHAH, A., HOLMES, N. *Changes in skills for people with intellectual disability: a follow-up of the Camberwell Cohort*. J Intellect Disabil Res; 44:12–24, 2000.

BELSKY, J., JONASSAINT, C., PLUESS, M., STANTON, M., BRUMMETT, B., WILLIAMS, R. *Vulnerability genes or plasticity genes?* Molecular Psychiatry, 14, 746-754; 2009.

BENARROCH F., HIRSCH HJ, GENSTIL L., LANDAU Y.E., GROSS-TSUR V. *Prader-Willi syndrome: medical prevention and behavioral challenges*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2007; 16:695-708

BORAN P., TOKUC G., PISGIN B., OKTEM S., YEGIN Z., BOSTAN O. *Efeito da obesidade na função ventilatória*. J. Pediatr. 2007; 83: 171-176.

BOER H., HOLLAND A., WHITTINGTON J., BUTLER J., WEBB T., CLARKE D. *Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy*. Lancet. 2002; 359: 135-36.

BORGES, N. B. & CASSAS, F. A. *Clínica analítico-comportamental: aspectos teóricos e práticos*. (orgs). Glossário. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS*. Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014. Brasília, 2014.

CARVALHO, J. C. N.; CARDOSO, C. O.; COTRENA, C.; BAKOS, D. G. S.; KRISTENSEN, C. H.; FONSECA, R. P. *Tomada de decisão e outras FE: um estudo correlacional*. Ciências e Cognição, 17 (1), 094-104, 2012.

CASSIDY S. B., DRISCOLL D. J. *Prader Willi syndrome*. European Journal of Human Genetics Advance. 2009; 17: 3-13.

COSTA, E. B., PACHECO, C. *Epigenética: Regulação da Expressão Gênica em Nível Transcricional e Suas Implicações*. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, 2013.

DARWIN, C. *A origem das espécies*. São Paulo: Martin Claret, 2004a.

DIAMOND, A.; LEE, K. *Interventions shown to aid Executive Function development in children 4 to 12 years old*. Science, 333, 959-964, 2011.

DIAS, C., E., T. *Seleção natural e seleção por consequências: estudo sobre a transposição da teoria evolutiva e seletcionista à análise do comportamento de B. F. Skinner*. Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo – Programa de Pós-Graduação em Psicologia - Psicologia Experimental. São Paulo, 2015.

DANAHOE, J., W. *On de relation between behavior analysis and biology*. The behavior analyst, 1996.

DONAHOE, J. W. *Skinner – The Darwin of Ontogeny?* Behavioral and Brain Sciences, p. 487-488, 1984.

DANAHOE, J., W. *Selectionism*. In K. a. Lattal & P. N. Chase (Eds.), Behavior theory an philosophy (pág 103-128). Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2003.

DYKENS E. M., ROOF, E. *Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age*. J Child Psychol Psychiatry. 2008; 49:1001-8.

FRANKLIN, T. B., SAAB, B. J., & MANSUY, I. M. *Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability*. Neuron, p. 747-761, 2012.

FEINBERG, A. P.; TYCKO, B. *The history of cancer epigenetics*. Nature Reviews: Cancer, London, v. 4, p. 143-153, 2004.

GAZZANIGA, M. S. *The new cognitive neuroscience*. J Chem Informat Model. 53:168999, 2000.

GOLDSTONE A. P., HOLLAND A. J., HAUFFA B. P., HOKKEN-KOELEGA A. C., TAUBER M. *Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 4183-97.

- GOTTLIEB, G. *Probabilistic epigenesis*. *Developmental Science*, 10, 1 – 11; 2007.
- GUDSNUK, K. M. A., & CHAMPAGNE, F. A. *Epigenetic effects of maternal care*. *Clinics in Perinatology*, p. 703-717, 2011.
- HOLMES, A., GUIQUET, A. M., VOGEL, E., MILLSTEIN, R. A., LEMAN, S., & BELZUNG, C. *Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, p. 1335-1346, 2005.
- HONJO, R. S. *Detecção da microdeleção 7q11.23 por MLPA e estudo clínico dos pacientes com síndrome de Williams-Beuren*. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria. São Paulo, 2012.
- ISSA, J. P. *CpG - island methylation in aging and cancer*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Berlin, v. 249, p. 101-118, 2000.
- JABLONKA, E.; LAMB, M. *Evolução em quatro dimensões*. São Paulo: Companhia das Letras, 2010.
- JI, C., YAO, D., CHEN, W., LI, M., ZHAO, Z. *Adaptive behavior in Chinese children with Williams syndrome*. 14: 90., 2014. [10.1186 / 1471-2431-14-90](https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-90)
- JIRTLE, R. L.; SKINNER, M. K. *Environmental epigenomics and disease susceptibility*. *Nature Reviews Genetics*, London, v. 8, p. 253-262, 2007.
- JOHANSSON, B. B. *Brain plasticity and stroke rehabilitation*. *Stroke* 2000.
- KAZDIN, A. E., KRAEMER, H. C., KESSLER, R. C., KUPFER, D. J., & OFFORD, D. R. *Contributions of risk factor research to developmental psychology*. *Clinical Psychology Review*, 17(4) 375-406, 1997.
- KIM-COHEN, J. *Resilience and developmental psychopathology*. *Child Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 16(2), 271-283, 2007.
- KIM J. W., YOO H. J., CHO S. C., HONG K. E., KIM B. N. *Behavioral characteristics of Prader Willi in Korea: comparison with children with mental retardation and normal controls*. *J Child Neurol*. 2005; 20: 134-8.
- KOLLER, S. H., LISBOA, C. *Brazilian approaches to understanding and building resilience in at-risk populations*. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 16(2):341-56, 2007

KRAEMER, H. C., KAZDIN, A. E., OFFORD, D., KESSLER, R., JENSEN, P., & KUPFER, D. J. (1997). *Coming to terms with the terms of risk*. Archives of General Psychiatry, 54(4), 337-343.

LAMARCK, J. *Filosofia zoológica*. Barcelona: Alta Fulla, 1986.

LINDGREN A. C., BARKELING B., HÄGG A., RITZÉN E. M., MARCUS C., RÖSSNER S. *Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups*. J Pediatr. 2000; 137:50-5.

MACHADO, L. M. R. *Os Gêmeos – A história e a Ciência*. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2010.

MALONE, D. M., STONEMAN, Z. *Cognitive play of mentally retarded preschoolers: observations in the home and school*. Am J Ment Retard; 94:475–487, 1990.

MAYR, E. *What evolution is*. New York: Basic Books, 2001.

MEANEY, M. J. *Epigenetics and the biological definition of gene × environment interactions*. Child Development, 81, 41-79; 2010.

MESQUITA, M. L. G. de et al. *Fenótipo comportamental de crianças e adolescentes com síndrome de Prader-Willi*. Rev. paul. pediatr. [online]. 2010, vol.28, n.1, pp.63-69. ISSN 0103-0582.

MIYAKE, A., FRIEDMAN, N. P., EMERSON, M. J., WITZKI, A. H.; HOWERTER, A. *The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: A latent variable analysis*. Cognitive Psychology, 41, 49-100, 2000.

MORRIS, C. A.; MEYER-LINDENBERG, A.; BERMAN, K. F. *A genetic model for understanding higher order visual processing: functional interactions of the ventral visual stream in Williams syndrome*. Cerebral Cortex, 2011.

MULLER H. R., PRADO K. B. *Epigenética: um novo campo da genética*. Epigenética um novo campo de pesquisa, dez 2008.

MUHAMMAD, A., & KOLB, B. *Maternal separation altered behavior and neuronal spine density*. Behavioral Brain Research, p. 7-16, 2011.

NAUMOVA, O. Y., HEIN, S., SUDERMAN, M., BARBOT, B., LEE, M., RAEFSKI, A., . . . GRIGORENKO, E. L. *Epigenetic patterns modulate the connection between developmental dynamics of parenting and offspring psychosocial adjustment*. Child Development, 87, 98-110; 2016.

NUNES, M. M.; HONJO, R. S.; DUTRA, R. L.; AMARAL, V. S.; AMARAL, V. A. S.; OH, H. K.; TEIXEIRA, M. C. T. V. *Assessment of intellectual and visuo spatial abilities in children and adults with Williams Syndrome*. Revista Universitas Psychologica, 12(2), p. 581-589, 2013.

OSBORNE, L. R., MERVIS, C. B. *Rearrangements of the Williams-Beuren syndrome locus: molecular basis and implications for speech and language development*. Expert Reviews in Molecular Medicine, 9 (15), p. 1-16, 2007.

OSÓRIO, A., CRUZ, R., SAMPAIO, A., GARAYZÁBAL, E., MARTÍNEZ-REGUEIRO, R., GONÇALVES, Ó. F & FERNÁNDEZ-PRIETO, M. *How executive functions are related to intelligence in Williams syndrome*. Research in developmental disabilities, 33(4): p. 1169- 1175, 2012.

PAULA, C. S., MIRANDA, C. T., & BORDIN, I. A. S. *Saúde mental na infância e adolescência: revisão dos estudos epidemiológicos brasileiros*. In O. Tanaka, L. Yoshimi, & E. Ribeiro (Orgs.), *Atenção em saúde mental para crianças e adolescentes no SUS* (pp.75-92). São Paulo: Editora Hucitec, 2010.

PITROU, Perig. *Uma antropologia além de natureza e cultura?* Mana, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 181-194, Apr. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-93132015000100181&lng=en&nrm=iso>. access on 11 Nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-93132015v21n1p181>.

ROSELL-RAGA L. *Fenótipos conductuales en el síndrome de Prader Willi*. Rev Neurol. 2003; 36: S153-S157

SALVATO F., LABATE C. A. *Seminários em genética e melhoramento de plantas - Epigenética*. Programa de pós-graduação em genética e melhoramento de plantas, LGN 5799. Piracicaba - SP.

SAMPAIO, A.; FERNANDEZ, M.; HENRIQUES, M.; CARRACEDO, A.; SOUSA, N.;

GONÇALVES; O. *Cognitive functioning in Williams syndrome: a study in Portuguese and Spanish patients*. European Journal of paediatric neurology, 13(4): p. 337-42, 2009.

SARPAL, D.; BUCHSBAUM, B. R.; KOHN, P. D; KIPPENHAN, J. S; MERVIS, C. B.; SCHUBERT, C. *The genomic basis of the Williams–Beuren syndrome*. Cellular and Molecular Life Sciences, 66(7): p. 1178-1197, 2009.

SASAKI, J. Y.; KIM, H. S. *Nature, Nurture, and Their Interplay: A Review of Cultural Neuroscience*. Volume: 48, pág. 4-22, 2016. <https://doi.org/10.1177/0022022116680481>

SILVA, G.; DUARTE, L., F., D. *Epigênese e epigenética: as muitas vidas do vitalismo ocidental*. Horizontes Antropológicos. Porto Alegre, v. 22, n. 46, p. 425-453, Dec. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-71832016000200015>

SKINNER, B., F. *Beyond freedom and dignity*. New York: Alfred A. Knopf, 1971b.

SKINNER, B. F. *O Comportamento Verbal*. Cultrix, São Paulo, 1978 (Originalmente publicado em 1957).

SKINNER, B., F. *The evolution of behavior. Journal of experimental analysis of behavior*, 1984.

SKINNER, B., F. *Selection by consequences*. Science, 1981.

SKINNER, B., F. *The shaping of phylogenetic behavior*. Journal of the experimental analysis of behavior, 1975.

TEIXEIRA, M. C. T. V; BARALDI, G. S; EMERICH, D. R; MIKLOS, M. L; SILVA, N. A; MARINO, R. L; KIM, C. A; HONJO, R. S; BRUNONI, D.; OSÓRIO; A. A. C. *Indicadores sócio-emocionais do espectro do Autismo em pessoas com Síndrome de Williams*. Revista Psicologia: Teoria e Prática, Vol. 18, No. 1: 2016.

TEIXEIRA, M. C. T. V., CARREIRO, L. R. R., MESQUITA, M. L. G., KHOURY, L. P., & ARAÚJO, M. V. *Mood Disorders in individuals with genetic syndromes and intellectual disability*. In: JURUENA, M. *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. Croatia: In Tech, 49-72, 2012.

TEIXEIRA, M. C. T. V., MONTEIRO, C. R. C., VELLOSO, R. D. L., KIM, C., & CARREIRO, L. R. R. *Behavioral and cognitive phenotype of children and adolescents with Williams-Beuren syndrome*. Pró-Fono Revista de Atualização Científica, 22(3), p.

215-220, 2010.