

# ETIOLOGIA GENÉTICA PARA APRAXIA DE FALA

## na Infância em Coorte Brasileira

### NOVOS GENES CANDIDATOS

Girardi, A.C. De S.; Giusti, E.; Costa, C. I. S.; Campos, G.; Wang, J. Y. T. W.; ABRAPRAXIA; Toledo, V. H. C.; Griesi-Oliveira, K.; Bertola, D. R.; Fernandes, J.M.; Koiffman, C. P.; Passos-Bueno, M. R - Correspondence: passos@ib.usp.br



A Apraxia de Fala na Infância (AFI) é um transtorno neurológico que afeta a precisão de consistência dos movimentos envolvidos na produção da fala (ASHA 2007). A arquitetura genética da AFI é, ainda, pouco conhecida e pesquisas anteriores revelaram associação entre AFI e 35 genes até o momento, além do FOXP2 (Easing et al, 2019; Hildebrand et al., 2020; Kaspi et al., 2022; Morgan et al., 2024). Neste trabalho, nosso objetivo foi o de identificar a etiologia genética em 93 indivíduos não relacionados (35 meninas, 58 meninos) diagnosticados com AFI, contribuindo para um melhor entendimento da arquitetura genética da AFI.

## PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, CEP/USP e financiado pela ABRAPRAXIA, FAPESP (cepid-14/50931-3) e CNPq.

### RECRUTAMENTO

Os indivíduos foram recrutados pela ABRAPRAXIA

### CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICO

182 crianças com atraso severo e persistente de fala foram avaliados por um grupo de fonoaudiólogas. A confirmação foi feita pela Dra. Elisabete Giusti.

### GENÉTICA

93 crianças (2 a 18 anos) foram avaliadas por geneticistas da USP. Foi realizado sequenciamento do exoma completo nos indivíduos, exceto aqueles com diagnóstico por cariótipo. A análise do número de cópias (Copy number variants - CNVs) foi realizada por meio do software NextGene. Adicionalmente, foi realizada análise de co-expressão em todos os genes associados à AFI, baseado na literatura e nos genes identificados nesse estudo, utilizando dados do Brainspan (RNAseq).

## CONCLUSÃO

I. A maioria dos casos de AFI na nossa coorte são complexos.

II. A taxa de detecção da coorte foi 55.9%, que é maior quando comparada à taxa de detecção para autismo, epilepsia ou deficiência intelectual.

III. Indivíduos com AFI e atraso motor, hipotonia ou que são do sexo feminino apresentam maior taxa de detecção nos testes moleculares.

IV. Pela primeira vez, foi estabelecida relação entre AFI e 17 genes bem como 3 regiões cromossômicas, aumentando o número de genes associados à AFI em 58%

V. Além disso, variantes provavelmente patogênicas (LP) foram identificadas em quatro novos possíveis genes candidatos para transtornos do neurodesenvolvimento e AFI.

## RESULTADOS

Na maioria dos casos os pacientes apresentam comorbidades, sendo atraso motor fino e grosso as condições mais comuns. A taxa de detecção, considerando variantes patogênicas (P) e provavelmente patogênicas (PP), baseado nos critérios ACMG, foi de 55,9%. Uma associação positiva foi observada entre o diagnóstico molecular e comorbidades motoras (atraso motor fino e grosso e hipotonia) (OR=5,46,95% CI [0.46,3.12], p value =0,011). Também foi encontrada uma associação positiva entre taxa de detecção e sexo feminino (OR=0.234, 95% CI [-2.54, -0.45], p value =0,006).

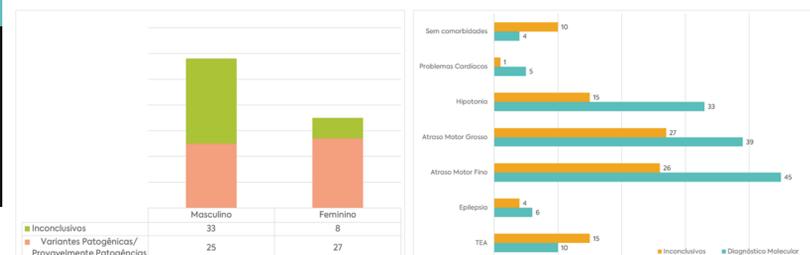


Figura 1: Taxa de detecção de variantes P e PP de acordo com o sexo dos probandos.

Figura 2: Condições médicas e transtornos de neurodesenvolvimento que coocorrem com AFI relacionados à taxa de detecção de variantes P e PP.

Pela primeira vez, uma associação está sendo proposta entre AFI e 17 genes associados a fenótipo no OMIM (MBD5, TBR1, KMT2B, MAPK8IP3, SYNGAP1, ARID1B, KDM3B, EP300, HIST1H1E, CHD2, UBE2A, DHX30, TBL1XR1, EHMT1, PPP2R5D, RAI1, [17p11.2], e TCF4 [18q21.2del]), além de 3 regiões cromossômicas específicas (1p36del, tetrassomia 9p, e 17q12dup). Também foram identificadas variantes deletórias em 4 genes (genes novos na figura 3), até agora não associadas a nenhum fenótipo no banco de dados OMIM, mas com alguma associação na literatura a transtornos do neurodesenvolvimento (TRPC5, RANBP9, SEMA6D, UBR5), sugerindo seu potencial como novos candidatos para transtornos de neurodesenvolvimento e AFI. Estes 21 novos genes candidatos para AFI aumentam o número de genes associados à AFI em 58%.

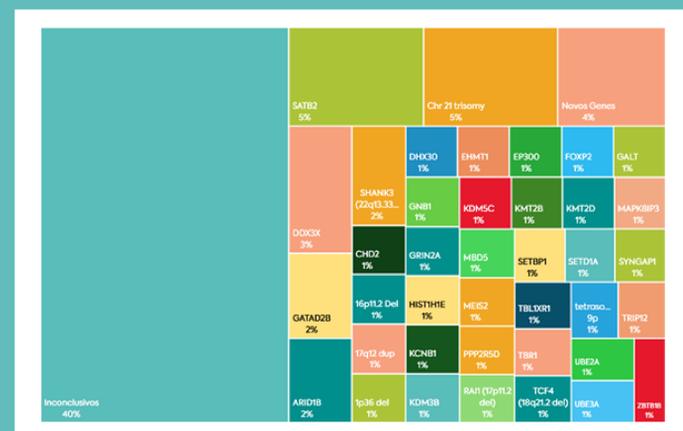


Figura 3: Porcentagem com variantes P e PP estratificado por genes ou regiões cromossômicas associadas à AFI.

A análise de Co expressão revelou que esses genes apresentam padrões de expressão correlacionados durante o desenvolvimento cerebral. Dois módulos, M9 e M12 mostraram relevância significativa para a lista de genes associados à AFI (n=62). A análise funcional (Gene ontology) dos módulos M9 e M12 indicou que ambos os módulos foram enriquecidos para termos relacionados à ligação ao DNA, histonas e ATP, além de atividade de reguladores da transcrição.

## PRÓXIMOS PASSOS

- Nova pesquisa genética será realizada, aumentando o número de crianças em até 300, com o objetivo de aprimorar a compreensão da genética da AFI.
- Outra pesquisa será realizada envolvendo métodos de tratamento em grupos de crianças com síndromes genéticas/diferentes níveis de AFI.



### Referências

- American Speech-Language-Hearing Association. (2007). Childhood apraxia of speech.
- Eising, E., Carrion-Castillo, A., Vito, A. et al. A set of regulatory genes co-expressed in embryonic human brain is implicated in disrupted speech development. Mol Psychiatry 24, 1065–1078 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0020-x>
- Hildebrand, M. S., Jackson, V. E., Scerri, T. S., Van Reyk, O., Coleman, M., Braden, R. O., ... & Morgan, A. T. (2020). Severe childhood speech disorder: Gene discovery highlights transcriptional dysregulation. Neurology, 94(20), e2148-e2167.
- Kaspi, A., Hildebrand, M. S., Jackson, V. E., Braden, R., Van Reyk, O., Howell, T., ... & Morgan, A. T. (2022). Genetic aetiologies for childhood speech disorder: novel pathways co-expressed during brain development. Molecular psychiatry, 1-17.
- Morgan, A. T., Amor, D. J., St John, M. D., Scheffer, I. E., & Hildebrand, M. S. (2024). Genetic architecture of childhood speech disorder: a review. Molecular Psychiatry, 1-12.