

## Distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados ao gene GRIN2B: Relato de caso

### Neurodevelopment disorders related to the GRIN2B gene: Case report

### Trastornos del neurodesarrollo relacionado con el gen GRIN2B: Reporte de caso

Recebido: 25/06/2021 | Revisado: 04/06/2021 | Aceito: 07/07/2021 | Publicado: 17/07/2021

#### **Damiana Gerleide Brito Valério**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4743-8942>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [gerleidevaleriomed@gmail.com](mailto:gerleidevaleriomed@gmail.com)

#### **Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5676-6748>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [draraquelsa@gmail.com](mailto:draraquelsa@gmail.com)

#### **Maria Cecília de Pontes Jordão Gayoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-8799>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [mariagayoso@fiponline.edu.br](mailto:mariagayoso@fiponline.edu.br)

#### **Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5717-340X>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [tiagobssn@gmail.com](mailto:tiagobssn@gmail.com)

#### **Alanna Michely Batista de Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-9714>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [alannamoraes@fiponline.edu.br](mailto:alannamoraes@fiponline.edu.br)

#### **Resumo**

**Objetivo:** Compreender os principais distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados às alterações no gene GRIN2B. **Metodologia:** Foi realizado um relato de caso de caráter descritivo e documental. A coleta de dados foi realizada através de ferramentas específicas como entrevista com questionário estruturado, exames e formulários que continham informações sobre identificação da pesquisa; história da doença em estudo; interrogatório sintomatológico; antecedentes familiares patológicos; exame físico geral e direcionado aos órgãos e sistemas; hipóteses diagnósticas; condutas médicas já realizadas (exames e tratamento farmacológico e não farmacológico). **Resultados:** Constatou-se que o paciente do caso relatado é portador de Deficiência Intelectual Autossômica Dominante 6 (Distúrbio do Neurodesenvolvimento Relacionado a GRIN2B), com base nas suas características clínicas e identificação da variante patogênica em heterozigose no cromossomo 12 do gene GRIN2B excluindo a possibilidade de outras causas. **Conclusão:** Ressalta-se a importância do *GRIN2B* no desenvolvimento do cérebro humano aliado a compreensão dos principais distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados à alterações no gene GRIN2B, sendo de relevância elevada para o diagnóstico e prognóstico desses pacientes ao contribuir para a formação de profissionais capazes de realizar um diagnóstico precoce, com conhecimento das características clínicas da alteração genética, medidas de tratamento imediato, melhorando, assim, a qualidade de vida e o prognóstico destes pacientes.

**Palavras-chave:** Gene GRIN2B; Distúrbios do neurodesenvolvimento; Mutação; Sistema nervoso.

#### **Abstract**

**Objective:** To understand the main neurodevelopmental disorders related to alterations in the GRIN2B gene. **Methodology:** A descriptive and documentary case report was carried out. Data collection was carried out through specific tools such as interviews with a structured questionnaire, exams and forms that contained information on research identification; history of the disease under study; symptomatic interrogation; pathological family history; general physical examination and directed to organs and systems; diagnostic hypotheses; medical procedures already performed (exams and pharmacological and non-pharmacological treatment). **Results:** It was found that the patient in the case reported has Autosomal Dominant Intellectual Deficiency 6 (GRIN2B-Related Neurodevelopmental Disorder), based on their clinical characteristics and identification of the pathogenic variant in heterozygosity on chromosome 12 of the GRIN2B gene, excluding the possibility from other causes. **Conclusion:** The importance of GRIN2B in the development of the human brain is highlighted, allied to the understanding of the main neurodevelopmental disorders related to alterations in the GRIN2B gene, being of high relevance for the diagnosis and prognosis of these patients by contributing to the training of professionals capable of performing an early diagnosis, with knowledge of the clinical characteristics of the genetic alteration, immediate treatment measures, thus improving the quality of life and prognosis of these patients.

**Keywords:** GRIN2B gene; Neurodevelopmental disorders; Mutation; Nervous system.

### Resumen

**Objetivo:** Comprender los principales trastornos del neurodesarrollo relacionados con alteraciones en el gen GRIN2B. **Metodología:** Se realizó un reporte de caso descriptivo y documental. La recolección de datos se realizó a través de herramientas específicas como entrevistas con cuestionario estructurado, exámenes y formularios que contenían información sobre identificación de la investigación; historia de la enfermedad en estudio; interrogatorio sintomático; antecedentes familiares patológicos; examen físico general y dirigido a órganos y sistemas; Suposiciones Diagnósticas; procedimientos médicos ya realizados (exámenes y tratamientos farmacológicos y no farmacológicos). **Resultados:** Se encontró que el paciente del caso reportado presenta Deficiencia Intelectual Autosómica Dominante 6 (Trastorno del Neurodesarrollo Relacionado con GRIN2B), en base a sus características clínicas e identificación de la variante patogénica en heterocigosidad en el cromosoma 12 del gen GRIN2B, excluyendo la posibilidad por otras causas. **Conclusión:** Se destaca la importancia de GRIN2B en el desarrollo del cerebro humano, aliado a la comprensión de los principales trastornos del neurodesarrollo relacionados con alteraciones en el gen GRIN2B, siendo de alta relevancia para el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes al contribuir a la formación de profesionales capaces de realizar un diagnóstico precoz, con conocimiento de las características clínicas de la alteración genética, medidas de tratamiento inmediato, mejorando así la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** gen GRIN2B; Trastornos del neurodesarrollo; Mutación; Sistema nervioso.

## 1. Introdução

O gene GRIN2B fornece instruções para a produção de uma proteína chamada GluN2B. Esta proteína é encontrada nas células nervosas do cérebro, principalmente durante o desenvolvimento neuronal que antecede o nascimento. A proteína GluN2B é um componente de um subconjunto de estruturas proteicas especializadas chamadas de receptores NMDA. Existem vários tipos de receptores NMDA, constituídos por diferentes combinações de proteínas. O GRIN2B é um dos quatro genes que codificam as subunidades do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDAR) (Platzer et al., 2017).

Os receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDARs) são canais iônicos controlados por ligante que medeiam a neurotransmissão excitatória e desempenham um papel importante em várias funções cognitivas, como aprendizagem e memória. (Burnashev & Szepetowski, 2015; Myers et al., 2019). Eles são compostos por subunidades homólogas selecionadas de três subfamílias com vários membros: GluN1, GluN2 e GluN3. GluN2A e GluN2C são expressos principalmente após o nascimento, enquanto GluN2B e GluN2D predominam no início do desenvolvimento com expressão restrita ao cérebro maduro (Paoletti et al., 2013; Wells et al., 2018).

A subunidade GluN2B codificada por GRIN2B é altamente expressa no período pré-natal, e seu nível de expressão começa a diminuir após o nascimento na maioria das regiões do cérebro. A expressão precoce desta subunidade NMDAR sugere que ela pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento do cérebro, formação de circuitos e diferenciação celular, bem como plasticidade sináptica. Para compreender as consequências das mutações NMDAR na atividade neuronal, é preciso entender uma gama de mutações missense (substituição de um par de bases que ocorrem dentro das regiões gênicas do genoma e modificam o aminoácido especificado por um códon, pode ser patogênico ou benigno) de novo (variante do gene que não é observada em nenhum dos pais) que afetam a subunidade GluN2B e que estão associados a distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças (Lemke et al., 2014; Ogden et al., 2017; Geisheker et al., 2017).

Uma variação no gene GRIN2B significa que alguma parte desse código genético específico foi excluída, duplicada ou reorganizada. Isso ocorre de forma aleatória e espontânea durante ou após a concepção. É possível que um pai seja o portador da mudança e passe para seus filhos, porém a maioria dos casos são considerados de novo (Platzer et al., 2017).

Pacientes com mutações patogênicas de novo no gene GRIN2B geralmente apresentam vários distúrbios do neurodesenvolvimento que envolvem, encefalopatia epiléptica, distúrbios do espectro autista, atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual (Sharawat et al., 2019). Outros achados de início infantil como, microcefalia, distúrbio de movimento distônico e deficiência visual cortical. Alguns indivíduos afetados nunca desenvolvem a fala ou a capacidade de andar por

conta própria (Platzer & Lemke, 2018).

Convulsões recorrentes (epilepsia) ocorrem em cerca de metade das pessoas com distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado com GRIN2B. As convulsões podem estar presentes desde o nascimento e incluem convulsões focais generalizadas e espasmos epiléticos. (Lemke et al., 2014).

Diante do exposto, pode-se relatar que o gene GRIN2B desempenha papel crucial no desenvolvimento neuronal normal, é importante para o aprendizado e a memória. (Hu et al., 2016). Muitas das mutações no gene GRIN2B, que estão associados a distúrbios do neurodesenvolvimento, como deficiência intelectual, são mutações de perda de função resultantes de mutações de frameshift, ou missense em resíduos conservados essenciais. Esses dados levantam a possibilidade de que mutações que reduzem a expressão ou função de GluN2B podem alterar o desenvolvimento do sistema nervoso central e contribuir para o atraso ou deficiência intelectual, epilepsia e autismo. (Taylor et al., 2016).

Ressalta-se que atualmente não há cura perante o diagnóstico de transtorno do neurodesenvolvimento relacionado a GRIN2B, mas terapia, suporte nutricional e medicamentos podem ajudar a controlar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida. Contudo, faltam estudos que forneçam análises funcionais completas dos efeitos das mutações causadoras de doenças em NMDARs. Essas informações funcionais são centrais para a compreensão da patogenicidade dessas mutações de novo e variantes raras e, portanto, é prioridade importante em estudos genéticos futuros. (Hu et al., 2016).

Diante do exposto, levando-se em consideração as peculiaridades dos distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados às alterações no gene GRIN2B, o conhecimento das dificuldades no diagnóstico e tratamento dessa patologia tem relevância clínico-educacional à medida que pode contribuir para a formação de profissionais capazes de realizar um diagnóstico mais preciso e precoce, com conhecimento das características clínicas da alteração genética, medidas de tratamento imediato, melhorando a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes. Nesse contexto, o trabalho teve como objetivo compreender os principais distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados às alterações no gene GRIN2B.

## 2. Metodologia

A presente pesquisa trata-se de um estudo de caso, observacional, prospectivo, de caráter descritivo e abordagem qualitativa. Segundo Yin (2015), o estudo de caso é uma das maneiras de fazer pesquisa, utilizado para contribuir com o conhecimento sobre fenômenos individuais, sociais, organizacionais, políticos, que engloba características relevantes sobre sinais, sintomas e outras características do paciente, evidenciando os procedimentos terapêuticos utilizados, bem como a conclusão do caso. Esse tipo de pesquisa preza pela descrição minuciosa e análise detalhada de uma determinada situação que apresente alguma particularidade tornando-a rara com estabelecimento adequado das devidas correlações clínicas. Nesse sentido, é capaz de proporcionar uma variedade de informações, contribuindo, portanto, com o saber na área de conhecimentos na qual for destinada (Pereira et al., 2018).

O estudo foi realizado no município de Mauriti, uma cidade brasileira do estado do Ceará, no período de agosto de 2020 a maio de 2021. Sendo o sujeito abordado, caracterizado como paciente portador de Deficiência Intelectual Autossômica Dominante 6 (Distúrbio do Neurodesenvolvimento Relacionado a GRIN2B), do sexo masculino, com 2 anos de idade. Este após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário de Patos – UNIFIP, número do parecer 4.492.353 e número da CAEE 3994620.9.0000.5181, o pai do paciente foi convocado e esclarecido sobre a pesquisa e o objetivo da mesma. Após isso, foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dessa forma, a coleta de dados e a execução do protocolo ocorrerão conforme as normas da resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde - Pesquisa em Ciências Humanas e Sociais.

A coleta de dados foi realizada utilizando-se ferramentas específicas, como entrevista com questionário estruturado, exames e formulários que continham informações sobre identificação da pesquisa (idade, sexo, raça, naturalidade e residência);

história da doença em estudo; interrogatório sintomatológico; antecedentes pessoais patológicos e fisiológicos; antecedentes familiares patológicos; exame físico geral e direcionado aos órgãos e sistemas; hipóteses diagnósticas; condutas médicas já realizadas (exames e tratamento farmacológico e não farmacológico).

Os dados foram digitalizados e sistematizados no programa *Microsoft Word 2016*®, com posterior análise qualitativa e interpretação crítica. Por fim, os estudos utilizados para a discussão deste trabalho foram extraídos das seguintes bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Publisher (PUBMED), IBECs e MEDLINE, obtidos por meio dos descritores "GRIN2B gene" AND " Neurodevelopmental Disorders " AND " Mutation ".

### **3. Relato de Caso**

Paciente M.F.M.F.F, sexo masculino, 2 anos, é o primeiro filho de casal jovem, hígido e não-consanguíneo. Parto cesariano, a termo, gravidez não planejada, sem intercorrências. Apresentou marcos do desenvolvimento atrasados desde os 4 meses de idade, anormalidades do tônus muscular (hipotonia grave, espasticidade); incapacidade de manter a cabeça erguida e sentar-se, dificuldades em se alimentar, constipação, choro frequente, seguida pela estagnação de marcos do desenvolvimento normal. A criança também desenvolveu contato visual insatisfatório, deficiência na interação social, movimentos repetitivos das mãos, espasmos, episódios frequentes de soluços, refluxo gastroesofágico persistente, elevada irritabilidade com distúrbios do sono, não engatinhou, nem tampouco andou até o presente momento.

Para investigação e confirmação da patologia foi solicitado o exame de Erros Inatos do Metabolismo e deficiência de biotinidase (Figura 1).

A análise genômica por sequenciamento de nova geração foi realizada para investigar se o paciente apresenta variantes que possam estar associadas aos genes relacionados. Não foram encontradas variantes reconhecidamente patogênicas ou variantes do número de cópias (CNVs) nos genes investigados. O gene *BTD* (Biotinidase) mostrou-se íntegro e não foi identificada qualquer alteração patogênica.

**Figura 1:** Exame: Painel de Erros Inatos do Metabolismo.

**Exame: Painel de Erros Inatos do Metabolismo (Tratáveis)**

**Resultado**

Ausência de variantes que isoladamente justifiquem quadro clínico. Ver comentários adicionais.

**Genes analisados:**

ABCC8 ABCD1 ACADM ACADVL ACAT1 AGL ALDH7A1 ALDOB ARG1 ARSA ARSB ASL ASS1 ATP7A ATP7B BCKDHA  
BCKDHB BCKDK BTB CBS CPS1 CPT1A CPT2 CTNS CYP11B1 CYP17A1 CYP21A2 CYP27A1 DBT DLD ETFB ETFD  
ETHE1 FAH FBP1 FOLR1 G6PC G6PD GAA GALE GALK1 GALT GAMT GATM GBA GBE1 GCDH GCK GLA GLB1 GLUD1  
GUSB GYS2 HADH HADHA HADHB HLCS HMGCL HMGCS2 HPD IDS IDUA INSR IVD KCNJ11 LIPA LMBRD1 MMAA MMAB  
MMACHC MMADHC MOCS1 MPI MTHFR MTR MTRR MUT NAGLU NAGS NPC1 NPC2 OTC OXCT1 PAH PCBD1 PCCA  
PCCB PGM1 PHGDH PHKA2 PSAT1 PSPH PTS PYGL QDPR SGSH SI SLC16A1 SLC19A2 SLC19A3 SLC22A5 SLC25A13  
SLC25A15 SLC25A20 SLC2A1 SLC2A2 SLC37A4 SLC46A1 SLC52A2 SLC52A3 SLC7A9 SMPD1 TAT TCN2 TPP1

Fonte: Autores (2018).

De acordo com o resultado do exame: Painel de Erros Inatos do Metabolismo (Figura 01) não foram detectadas variantes de significado incerto relevantes para o quadro clínico nos genes analisados. Dessa maneira, deu-se continuidade a investigação clínica, através do exame: Exoma Pós Painel Expandido, que mostrou variante patogênica em heterozigose, no gene GRIN2B, localizada em posição chr12:13.720.098 e relacionada ao MRD6, com ou sem convulsões.

**Figura 2:** Exame: Exoma Pós Painel Expandido.



Fonte: Autores (2018).

Com base nas características clínicas e sequenciamento de última geração (figura 02), o diagnóstico de Deficiência Intelectual Autossômica Dominante 6 (OMIM # 613970) foi concluída. Iniciou tratamento com Memory kids (50 ml, 3 gotas/dia) supra D colecalciferol (vit D3) (1 gota / dia), Ospolot 75 mg (01 cp ao dia) juntamente com terapia de estimulação, realizada através de fisioterapia, terapeuta ocupacional e fonoaudióloga.

O paciente apresentou discreta evolução no desempenho motor e cognitivo, modesta melhora clínica na avaliação das anormalidades de tônus muscular: hipotonia e espasticidade muscular, pequeno ganho de peso e diminuição dos espasmos.

Não há cura para uma alteração GRIN2B porque ela ocorre no nível genético de um indivíduo. É importante entender o quão novo é esse diagnóstico. Os métodos de tratamento atuais são praticamente paliativos e focam no gerenciamento dos sintomas. Com isso, a conduta foi a manutenção medicamentosa associada a terapias de suporte com base nas necessidades do indivíduo afetado.

#### 4. Resultados e Discussão

GRIN2B não é a doença ou distúrbio, é um gene importante para o desenvolvimento normal, localiza-se no 12º cromossomo, tem como função codificar uma proteína que forma um receptor responsável por enviar mensagens químicas ao cérebro (Myers et al., 2019; Platzer & Lemke, 2018). Registra-se que na última década, mais de 100 genes associados a distúrbios do neurodesenvolvimento foram identificados (McRae et al., 2017; Wilfert et al., 2017; Sestan & State, 2018). Entre os genes associados à sinapse estão os genes da subunidade NMDAR, como o GRIN2B, que são componentes importantes das sinapses glutamatérgicas. (Satterstrom et al., 2020)

NMDARs são essenciais na diferenciação neuronal, sinaptogênese e plasticidade cerebral. Dessa forma várias mutações em subunidades do NMDAR têm impacto significativo na transmissão excitatória em neurônios em desenvolvimento, evidenciando mudanças profundas que podem estar relacionadas a distúrbios do neurodesenvolvimento, (Soto et al., 2019). Devido a sua imensa importância fisiológica, a disfunção NMDAR, têm como resultado mutações patogênicas associadas a distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Li et al., 2016; Fedele et al., 2018; XiangWei et al., 2018).

Dessa forma, em pacientes portadores de mutações patogênicas no gene GRIN2B os sintomas podem variar de pessoa para pessoa, dependendo do tipo e localização da variação. Efeitos mais pronunciados para variantes de GRIN2B em termos de neurodesenvolvimento e efeitos das mutações podem se apresentar precocemente nos estágios pós-natais e se manifestar como distúrbios do neurodesenvolvimento, integrando deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, transtorno do espectro do autismo, encefalopatia epiléptica, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), deficiência visual cerebral (Burnashey & Szepetowski, 2015; Hu et al., 2016; Vieira et al., 2021). Registra-se também a presença de outros sinais e sintomas que compreendem microcefalia, anormalidades do tônus muscular, como hipotonia (associada a dificuldades de alimentação), espasticidade, distúrbios de movimento, interação social e habilidade intelectual prejudicadas. (Volk et al., 2015; Platzer & Lemke, 2018).

Nesse contexto, é de extrema importância que os pacientes com atraso de desenvolvimento inexplicável, características autistas e encefalopatia epiléptica sejam rastreados para mutações relacionadas ao gene GRIN2B (Sharawat et al., 2019).

O paciente do caso relatado foi diagnosticado através da identificação da variante patogênica em heterozigose no cromossomo 12 do gene GRIN2B que permitiu o diagnóstico de portador de Deficiência Intelectual Autossômica Dominante 6 (Distúrbio do Neurodesenvolvimento Relacionado a GRIN2B), excluindo a possibilidade de outras causas.

O diagnóstico de um distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado com GRIN2B é estabelecido pela identificação de uma variante patogênica heterozigótica ou exon ou deleção de gene inteiro de GRIN2B em testes genéticos moleculares. O sequenciamento de exoma é o mais comumente usado (Platzer et al., 2017). Portanto, o desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento do genoma completo permitiu grandes esforços de sequenciamento de pacientes com distúrbios do neurodesenvolvimento e ressaltou a importância de GRIN2B no desenvolvimento do cérebro humano (Bell et al., 2018).

Não há cura para uma alteração GRIN2B porque ela ocorre no nível genético de um indivíduo. Também é importante entender o quão novo é esse diagnóstico. Não há medicamentos conhecidos no mercado para aliviar especificamente os sintomas associados ao GRIN2B. Recomenda-se para tratamento das manifestações terapias de suporte com base nas necessidades do indivíduo afetado. (Platzer et al., 2017).

## 5. Conclusão

Diante do exposto, ressalta-se a importância do GRIN2B no desenvolvimento do cérebro humano. Dessa maneira, é imprescindível a compreensão dos principais distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados à alterações no gene GRIN2B, sendo de relevância elevada para o diagnóstico e prognóstico desses pacientes, à medida que pode contribuir para a formação de profissionais capazes de realizar um diagnóstico precoce, com conhecimento das características clínicas da alteração genética, medidas de tratamento imediato, melhorando a qualidade de vida dos pacientes pediátricos.

Pontua-se, portanto, que o desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento do genoma completo constitui-se de suma importância, não apenas pelos grandes esforços no sequenciamento de pacientes com distúrbios do neurodesenvolvimento, mas também pelo registro participativo do GRIN2B no desenvolvimento do cérebro humano.

Espera-se a ampliação desse tipo de estudo para permitir o desenvolvimento de critérios de diagnóstico clínico, contribuindo dessa maneira para a identificação de pacientes com distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado com

GRIN2B mutações. Além disso, compreender a base molecular da disfunção sináptica de variantes raras no gene GRIN2B irá contribuir com o plano de novas abordagens terapêuticas, sendo assim é importante que seja prioridade em estudos genéticos futuros.

## Referências

- Bell, S., Maussion, G., Jefri, M., Peng, H., Theroux, JF, Silveira, H., & Ernst, C. (2018). A interrupção de GRIN2B prejudica a diferenciação em neurônios humanos. *Relatórios de células-tronco*, 11 (1), 183-196.
- Burnashev, N., & Szepietowski, P. (2015). NMDA receptor subunit mutations in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in pharmacology*, 20, 73–82.
- Fedele, L., Newcombe, J., Topf, M., Gibb, A., Harvey, R. J., & Smart, T. G. (2018). Disease-associated missense mutations in GluN2B subunit alter NMDA receptor ligand binding and ion channel properties. *Nature communications*, 9(1), 1-15.
- Geisheker, M. R., Heymann, G., Wang, T., Coe, B. P., Turner, T. N., Stessman, H. A., & Eichler, E. E. (2017). Pontos críticos de mutação missense identificam genes de distúrbios do neurodesenvolvimento e domínios funcionais. *Nature neuroscience*, 20 (8), 1043-1051.
- Hu, C., Chen, W., Myers, SJ, Yuan, H., & Traynelis, S. F. (2016). Variantes de GRIN2B humano em distúrbios do neurodesenvolvimento. *Journal of pharmacological Science*, 132 (2), 115-121.
- Lemke, J. R., Hendrickx, R., Geider, K., Laube, B., Schwake, M., Harvey, R. J., & Weckhuysen, S. (2014). Mutações GRIN2B na síndrome de West e deficiência intelectual com epilepsia focal. *Annals of neurology*, 75 (1), 147-154.
- Li, D., Yuan, H., Ortiz-Gonzalez, X. R., Marsh, E. D., Tian, L., McCormick, E. M., & Falk, M. J. (2016). A mutação dominante de novo GRIN2D causa uma encefalopatia epilética grave tratável com bloqueadores dos canais do receptor NMDA. *The American Journal of Human Genetics*, 99 (4), 802-816.
- McRae, J. F., Clayton, S., Fitzgerald, T. W., Kaplanis, J., Prigmore, E., Rajan, D., & Kumar, V. K. (2017). Prevalência e arquitetura de mutações de novo em transtornos do desenvolvimento. *Nature*, 542 (7642), 433-438.
- Myers, S. J., Yuan, H., Kang, J. Q., Tan, F., Traynelis, S. F., & Low, C. M. (2019). Papéis distintos das variantes GRIN2A e GRIN2B em condições neurológicas. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-1940.
- Ogden, K. K., Chen, W., Swanger, S. A., McDaniel, M. J., Fan, L. Z., Hu, C., & Yuan, H. (2017). Mecanismo molecular de mutações associadas à doença na hélice pré-M1 dos receptores NMDA e potencial farmacologia de resgate. *PLoS genetics*, 13 (1), e1006536.
- Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). Diversidade de subunidades do receptor NMDA: impacto nas propriedades do receptor, plasticidade sináptica e doença. *Nature Reviews Neuroscience*, 14 (6), 383-400.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. B., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* UFSM. [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf).
- Platzer K, Lemke JR. Desordem do neurodesenvolvimento relacionada a GRIN2B. (2018). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, Editores. GeneReviews 1993-2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501979/>
- Platzer, K., Yuan, H., Schütz, H., Winschel, A., Chen, W., Hu, C., & Lemke, J. R. (2017). Encefalopatia GRIN2B: novos achados sobre fenótipo, agrupamento variante, consequências funcionais e aspectos do tratamento. *Journal of medical genetics*, 54 (7), 460-470.
- Prodanov, C. C., & de Freitas, E. C. (2013). Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico-2ª Edição. Editora Feevale.
- Satterstrom, F K, Kosmicki, J., Wang, J., Breen, M., de Rubeis, S., An, J. Y., & Buxbaum, J. (2020). Estudo de sequenciamento de exoma em larga escala implica mudanças de desenvolvimento e funcionais na neurobiologia do autismo. *Cell*, 180 (3), 568-584.
- Sestan, N., & State, MW (2018). Perdido na tradução: atravessando o caminho complexo da genômica à terapêutica no transtorno do espectro do autismo. *Neuron*, 100 (2), 406-423.
- Sharawat, I., Yadav, J., & Saini, L. (2019). Nova mutação GRIN2B: uma causa rara de encefalopatia epilética grave. *Neurology India*, 67 (2), 562-563.
- Soto, D., Olivella, M., Grau, C., Armstrong, J., Alcon, C., Gasull, X., & Altafaj, X. (2019). A suplementação dietética com L-serina está associada à melhora clínica da encefalopatia pediátrica relacionada à perda de função GRIN2B. *Science signaling*, 12 (586).
- Taylor, D. L, Tiwari, A. K, Lieberman, J. A, Potkin, S. G, Meltzer, H. Y, Knight, J., & Kennedy, J. L (2016). Análise de associação genética do gene GRIN2B da subunidade do receptor de N-metil-d-aspartato e resposta clínica à clozapina. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31 (2), 121-134.
- Vieira, M. M., Jeong, J., & Roche, K. W. (2021). The role of NMDA receptor and neuroigin rare variants in synaptic dysfunction underlying neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurobiology*, 69, 93–104.
- Volk, L., Chiu, S. L, Sharma, K., & Haganir, R. L (2015). Sinapses de glutamato em distúrbios cognitivos humanos. *Revisão anual da neurociência*, 38, 127-149.
- Wells, G., Yuan, H., McDaniel, M. J, Kusumoto, H., Snyder, J. P, Liotta, D. C, & Traynelis, S. F (2018). A variante do receptor GluN2B-Glu413Gly NMDA decorrente de uma mutação GRIN2B de novo promove a desconexão do ligante e a abertura do domínio. *Proteins*, 86 (12), 1265–1276.



Wilfert, A .B, Sulovari, A., Turner, T. N, Coe, B P, & Eichler, E. E (2017). Mutações recorrentes de novo em distúrbios do neurodesenvolvimento: propriedades e implicações clínicas. *Medicina do genoma*, 9 (1), 1-16.

XiangWei, W., Jiang, Y., & Yuan, H. (2018). Mutações de novo e variantes raras que ocorrem em receptores NMDA. *Opinião atual em fisiologia*, 2, 27-35.

Yin, R. K. (2015). *Estudo de Caso-: Planejamento e métodos*. Bookman editora.