



PUC GOIÁS

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – MODALIDADE MÉDICA**

ELOHÁ ANDRADE FLORÊNCIO
SABRYNA BORGES GONZAGA

VARIABILIDADES GÊNICAS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

**GOIÂNIA
2025**

ELOHÁ ANDRADE FLORÊNCIO
SABRYNA BORGES GONZAGA

VARIABILIDADES GÊNICAS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas – Modalidade Médica, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, da Escola de Ciências Médicas e da Vida, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA
2025

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica multifatorial caracterizada por déficits na comunicação, interação social e padrões de comportamento restritivos e repetitivos. A etiologia do transtorno envolve fatores neurobiológicos e genéticos, com destaque para mutações *de novo* e variantes hereditárias raras que afetam processos como a sinaptogênese e a regulação da expressão gênica. Diante desta realidade, este estudo se baseia em averiguar as variabilidades gênicas presentes no TEA através de uma revisão narrativa, de abordagem qualitativa, por meio de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas. Os dados indicam a participação atual de 134 (cento e trinta e quatro) genes como FOXP1, SYNGAP1, SHANK3, CHD8, SCN2A entre outros, que estão relacionados ao desenvolvimento cerebral e/ou à funcionalidade sináptica, reforçando a heterogeneidade genética do transtorno. manifestações oriundas das alterações gênicas tais como: mutações ao acaso, variações no número de cópias, polimorfismos de nucleotídeo único, deleções e duplicações podem afetar áreas do cérebro responsáveis pela linguagem, comportamento, interação social e aprendizado, ajudando a esclarecer o porquê algumas pessoas nascem com características sintomatológicas do TEA. A identificação destas intercorrências gênicas para os diferentes níveis de suporte do espectro, através de diagnósticos precisos, possibilita a formulação de estratégias de intervenção mais eficazes e personalizadas, além de promover avanços significativos no aconselhamento genético e na pesquisa translacional abrindo caminhos para um futuro promissor em que o diagnóstico precoce e tratamento sejam rotina na implementação da saúde pública nacional.

Palavras-chave: Autismo. Expressão Gênica. Herança Poligênica. Hereditariedade. Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

The Autism Spectrum Disorder (ASD) is a multifactorial neuropsychiatric condition characterized by deficits in communication, social interaction, and restrictive and repetitive behavior patterns. The etiology of the disorder involves neurobiological and genetic factors, with emphasis on *de novo* mutations and rare inherited variants that affect processes such as synaptogenesis and the regulation of gene expression. In light of this reality, this study is based on investigating the genetic variabilities present in ASD through a narrative review, with a qualitative approach, using bibliographic and electronic information sources. The data indicate the current involvement of 134 (one hundred and thirty-four) genes such as FOXP1, SYNGAP1, SHANK3, CHD8, SCN2A, among others, which are related to brain development and/or synaptic functionality, reinforcing the genetic heterogeneity of the disorder. Manifestations arising from genetic alterations such as random mutations, copy number variations, single nucleotide polymorphisms, deletions, and duplications can affect brain areas responsible for language, behavior, social interaction, and learning, helping to clarify why some individuals are born with symptomatic characteristics of ASD. The identification of these genetic interurrences across the different support levels of the spectrum through accurate diagnoses enables the development of more effective and personalized intervention strategies. It also promotes significant advances in genetic counseling and translational research, paving the way for a promising future in which early diagnosis and treatment become routine in the implementation of national public health policies.

Keywords: Autism. Gene Expression. Polygenic Inheritance. Heredity. Autism Spectrum Disorder.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 METODOLOGIA.....	5
3 BREVE HISTÓRICO.....	6
4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	7
5 FATORES DE RISCO NEUROBIOLÓGICOS E GENÉTICOS.....	7
5.1 GENES ASSOCIADOS AO TEA.....	9
6 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	16
6.1 ANÁLISE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL (CARIÓTIPO).....	16
6.2 REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE (PCR).....	16
6.3 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA (CGH-ARRAYS).....	17
6.4 SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA (WGS).....	17
7 DISCUSSÃO.....	17
8 CONCLUSÃO.....	20
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica caracterizada por dificuldades no desenvolvimento e comportamentos atípicos, déficits na comunicação e convívio social, e padrões repetitivos e estereotipados¹. A interação com pessoas, objetos e eventos é incomum, o que indica alterações no Sistema Nervoso Central (SNC). Com o tempo, a resistência ao contato pode diminuir, e indivíduos mais velhos podem se tornar mais receptivos, ainda que não busquem ativamente a convivência social².

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5) classifica o TEA como espectro único, diferente do DSM-4, que adotava a tríade diagnóstica (interação social, comunicação e comportamentos restritos). No DSM-5, os sintomas são agrupados em dificuldades de comunicação social e comportamentos repetitivos e restritos³. A apresentação e a gravidade dos sintomas variam entre os indivíduos, mas intervenções precoces e personalizadas demonstram efeitos positivos no desenvolvimento e na qualidade de vida das pessoas afetadas⁴.

A etiologia do TEA é complexa e multifacetada. Sua compreensão tem evoluído, mostrando uma interação entre fatores neurobiológicos e genéticos onde mutações de novo e variantes hereditárias raras, desempenham um papel relevante no seu desenvolvimento¹. Avanços na genética molecular, impulsionados por técnicas diversas e de sequenciamento de última geração, permitiram identificar genes candidatos associados ao TEA, incluindo aqueles envolvidos na formação de sinapses e na regulação da expressão gênica⁵.

A identificação destes genes ligados aos níveis de suporte clínicos do transtorno reforça a importância da compreensão da heterogeneidade genética no TEA⁶. Diante deste fato, se pretende explorar o conhecimento das intercorrências ocorridas no processo, na tentativa de compreender os mecanismos envolvidos no TEA, possibilitando a formulação de estratégias de intervenção mais eficazes e personalizadas.

2 METODOLOGIA

Procedimento revisional narrativo, com caráter exploratório e abordagem qualitativa, realizada por meio de fontes de informação bibliográficas e eletrônicas

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico, Portal Regional da BVS e SFARI Gene.

As palavras-chave utilizadas, em português, foram: Autismo, Expressão Gênica, Herança Poligênica, Hereditariedade e Transtorno do Espectro Autista; em inglês: Autism, Gene Expression, Polygenic Inheritance, Heredity e Autism Spectrum Disorder.

Para a inclusão dos estudos científicos, foram considerados aqueles que apresentavam dados necessários para uma explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e precisa sobre o tema proposto nesta pesquisa. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2009 e abril de 2025, que abordaram intercorrências gênicas relacionadas ao TEA.

O critério de exclusão correspondeu aos estudos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão, bem como àquele cujo delineamento metodológico não permitia identificar com clareza o objetivo proposto.

3 BREVE HISTÓRICO

Em 1911, o psiquiatra suíço Eugen Bleuler introduziu o termo "autista" para descrever a tendência de alguns pacientes ao autoisolamento, associando esse comportamento à esquizofrenia⁷.

Nas décadas de 1920 e 1930, a psiquiatra russa Grunya Sukhareva identificou crianças com características autistas que, ao contrário do que se acreditava, não desenvolviam esquizofrenia e, em certos casos, demonstravam habilidades excepcionais em áreas como música e matemática⁸. Essas observações impulsionaram novas interpretações sobre o autismo, levando o psiquiatra infantil Leo Kanner, em 1943, descrever o que chamou de "autismo infantil precoce". Kanner destacou traços como dificuldades na interação social, resistência a mudanças e padrões repetitivos de comportamento, enfatizando que essas características estavam presentes desde os primeiros anos de vida⁹.

O autismo clássico, a Síndrome de Asperger, a Síndrome de Heller, o Transtorno Invasivo do Desenvolvimento - Sem Outra Especificação, entre outros, eram anteriormente classificados como transtornos distintos. No entanto, com a publicação do DSM-5, essa divisão foi revisada, e todas essas condições passaram a ser compreendidas como variações dentro do TEA, reconhecendo a

morte”. A Serial diversidade de manifestações e níveis de suporte necessários^{3,10}.

Conforme a funcionalidade e a intensidade dos sintomas, as variações no TEA são classificadas em níveis de suporte 1, 2, 3; salientando que quanto menor o nível de comprometimento, melhor tende a ser o prognóstico do paciente¹¹:

- Nível 1 - há prejuízo social mesmo sem apoio, com dificuldades de interação e inflexibilidade comportamental¹¹;
- Nível 2 - exige-se apoio substancial devido às limitações sociais mais evidentes e resistência a mudanças¹¹;
- Nível 3 - a necessidade de apoio é muito substancial, com déficits graves na comunicação e comportamentos extremamente rígidos¹¹.

4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a projeção realizada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) — uma das instituições mais reconhecidas em dados e estatísticas de saúde — indica que atualmente ocorre 1 caso dentro do espectro autista a cada 68 nascimentos. Além disso, estima-se um aumento anual de 17% na prevalência do transtorno, sendo sua incidência cerca de cinco vezes maior em indivíduos do sexo masculino em relação aos do sexo feminino¹².

No Brasil, ainda não há estimativas precisas sobre a prevalência do TEA. Em 2019, foi sancionada a Lei nº 13.861, que determina a inclusão de perguntas sobre o transtorno no censo do Instituto Brasileiro de Pesquisas e Estatísticas (IBGE) com o objetivo de quantificar essa população. Previsto inicialmente para 2020, o levantamento foi adiado devido à pandemia de COVID-19 e, em 2021, adiado novamente por falta de recursos, segundo o Governo Federal¹³.

5 FATORES DE RISCO NEUROBIOLÓGICOS E GENÉTICOS

A conectividade neural desempenha um papel importante no funcionamento do cérebro. No TEA, se observa alterações nas ligações entre diferentes regiões do cérebro, resultando em conexões irregulares ou desequilibradas. Isso pode prejudicar a integração de informações sensoriais, a cognição e o comportamento social. Esse desequilíbrio também pode se manifestar como intolerância excessiva a estímulos perceptuais, como luz, sons e texturas¹⁴.

Entre os fatores genéticos associados ao TEA, que caracterizam as intercorrências gênicas destacam-se¹⁵:

- Mutações *de novo*: Ocorrem de forma espontânea, sem serem herdadas dos genitores (sem padrão hereditário), e podem comprometer genes essenciais ao desenvolvimento do cérebro e à atividade neuronal¹⁵;
- Variações hereditárias: O risco de manifestação do transtorno é maior em famílias que já apresentam indivíduos diagnosticados, sugerindo um componente genético compartilhado entre os parentes¹⁵;
- Síndromes genéticas específicas: A Síndrome do X Frágil e a de Rett, estão relacionadas ao espectro por envolverem alterações genéticas distintas que afetam o desenvolvimento do sistema nervoso¹⁵;
- Deleções: Perda de fragmentos do DNA que pode comprometer a funcionalidade de genes importantes para o cérebro¹⁵;
- Duplicações: Cópias extras de trechos do DNA que podem causar desequilíbrio na expressão gênica¹⁵;
- Variações no número de cópias (CNV'S): Envolvido com deleções e duplicações que alteram a quantidade de material genético, impactando funções neuronais¹⁵;
- Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs): Mudanças em uma única base do DNA que influenciam na expressão ou função de genes relacionados ao TEA¹⁶.

Tais alterações genéticas podem afetar regiões específicas do cérebro envolvidas em funções como linguagem, comportamento social, cognição e percepção sensorial. Algumas deleções, em particular, estão associadas a alterações significativas na conectividade cerebral, especialmente em áreas como o tálamo, córtex pré-frontal, polo temporal, ínsula e córtex cingulado anterior. Essas alterações na conectividade neuronal podem estar relacionadas a sintomas clínicos mais graves, como os observados na esquizofrenia, sugerindo que variações genéticas estruturais contribuem para déficits em múltiplas dimensões do desenvolvimento neuropsicológico. Esses achados reforçam a existência de vias neurobiológicas compartilhadas entre diferentes indivíduos no TEA, indicando que sintomas semelhantes ou distintos, com variados níveis de suporte, podem ter origens genéticas e neurais comuns¹⁷.

5.1 GENES ASSOCIADOS AO TEA

De acordo com o estudo realizado por Trost *et al.* (2022), foram comentados a existência de possíveis 134 genes com forte relação ao TEA, representando um número expressivo de vínculos genotípicos. No **Quadro 1**, estes genes se encontram em ordem alfabética para melhor entendimento. A seleção destes genes levou em conta evidências consistentes provenientes de estudos genéticos, genômicos e funcionais. Tais genes desempenham papéis fundamentais em processos biológicos como neurogênese, sinaptogênese e plasticidade neural, reforçando sua implicação no transtorno¹⁸.

Quadro 1 – GENES, LOCI CROMOSSÔMICO E SUAS EXPRESSÕES GÊNICAS ASSOCIADAS AO TEA

GENES	LOCUS	GENES RELACIONADOS AO TEA
ABCE1	4q31.21	Atua na degradação de mRNAs defeituosos, mantendo a qualidade da síntese proteica. Alterações nesse gene podem comprometer o desenvolvimento neural, contribuindo para o TEA ¹⁹ .
ADNP	20q13.13	Relacionado à síndrome de Helsmoortel-Van der Aa, que pode causar autismo, deficiência intelectual, alterações faciais e atraso no desenvolvimento ^{19, 20} .
ANK2	4q25-q26	Atua na conexão entre proteínas de membrana e o citoesqueleto, sendo essencial para a organização celular. Mutações nesse gene podem prejudicar o funcionamento neuronal, contribuindo para o TEA ¹⁹ .
ANKRD11	16q24.3	Regula a transcrição de genes, e sua disfunção está ligada a alterações no neurodesenvolvimento. Isso pode levar ao surgimento de TEA em indivíduos com mutações associadas, como na síndrome de KBG--Herrmann ¹⁹ .
ANP32A	15q23	Associado ao TEA por variantes de perda de função que afetam processos celulares essenciais, como regulação da transcrição e progressão do ciclo celular, essas mutações prejudicam a funcionalidade neuronal ¹⁹ .
AP2S1	19q13.32	Participa do transporte de proteínas na membrana neuronal, sendo crucial para a função sináptica. Mutações nesse gene podem prejudicar a sinalização entre neurônios, favorecendo o surgimento do TEA ¹⁹ .
APBB1	11p15.4	Associado ao TEA por variantes de perda de função e variantes regulatórias que afetam a expressão no cerebelo. Ele regula processos celulares, como a transcrição e a interação com a proteína precursora de amiloide, fundamentais para o desenvolvimento neuronal ¹⁹ .
ARF3	12q13.12	Regula o tráfego de proteínas e vesículas no neurônio, essencial para a função sináptica. Mutações prejudicam o desenvolvimento cerebral, podendo levar ao TEA e outras condições neurológicas ¹⁹ .
ARID1B	6q25.3	Atua na regulação da expressão gênica via remodelamento da cromatina. Alterações nesse gene afetam o desenvolvimento neural, contribuindo para o surgimento do TEA ¹⁹ .
ASH1L	1q22	Várias mutações estão presentes no TEA, possuindo evidências consistentes em múltiplos estudos e coortes ¹⁹ .
ASXL3	18q12.1	Atua na regulação epigenética dos genes durante o desenvolvimento. Mutações nesse gene afetam essa regulação e

		contribuem para o surgimento do TEA e outras condições neurológicas ¹⁹ .
ATP2B2	3p25.3	Mutações <i>de novo</i> danosas causam perda de função em casos de autismo ¹⁹ .
ATP2B4	1q32.1	Codifica a proteína ATPase Ca ²⁺ transportadora da membrana plasmática isoforma 4, responsável pela regulação do cálcio intracelular, essencial para a sinalização neural e o desenvolvimento cerebral ^{19, 21, 22} .
AUTS2	7q11.22	Associados ao TEA e a atrasos no desenvolvimento, deficiência intelectual, epilepsia e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) ¹⁹ .
BRSK2	11p15.5	Fundamental para a formação e organização das células nervosas, influenciando a comunicação neuronal. Mutações nesse gene comprometem essas funções e estão associadas ao desenvolvimento do TEA ¹⁹ .
CACNA1C	12p13.33	Importante papel na sinalização elétrica dos neurônios e está associado à Síndrome de Timothy e ao TEA pela alteração de sinalização neuronal ^{19, 23} .
CAMTA2	17p13.2	Regula a expressão gênica necessária para o desenvolvimento neural através de sua interação com a calmodulina. Mutações nesse gene prejudicam esse processo e estão associadas a distúrbios no desenvolvimento cerebral ¹⁹ .
CAPRIN1	11p13	Crucial para a regulação da tradução de mRNAs essenciais à plasticidade neuronal. Mutações nesse gene afetam a organização e saúde dos neurônios, contribuindo para o desenvolvimento de distúrbios como o TEA ¹⁹ .
CASKIN1	16p13.3	Regula a sinalização e a plasticidade sináptica. Mutações neste gene podem prejudicar essas funções e contribuir para distúrbios como o TEA, afetando comportamentos e habilidades cognitivas ¹⁹ .
CASZ1	1p36.22	Variantes raras causam disfunção genética severa e se associam a transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo autismo ¹⁹ .
CHD2	15q26.1	Altera a expressão gênica ao modificar a estrutura da cromatina, afetando o acesso ao DNA. Mutações neste gene estão associadas a problemas no desenvolvimento neuronal e comportamental, como o TEA ¹⁹ .
CHD8	14q11.2	Associado ao autismo com atrasos no desenvolvimento, características faciais distintas e traços síndromicos ^{19, 20} .
CNOT3	19q13.42	Regula a degradação de mRNA e a repressão translacional, processos essenciais no desenvolvimento neuronal. Mutações nesse gene estão associadas ao TEA e outras condições neurodesenvolvimentais ¹⁹ .
CORO2B	15q23	Mutações nesse gene afetam a formação de sinapses e conectividade neuronal, podendo assim ser relacionado ao TEA ²³ .
CPSF7	11q12.2	Participa do processo de clivagem e poliadenilação de pre-mRNAs, fundamental para a regulação da expressão gênica. Variantes mutacionais nesse gene podem afetar a função neuronal, resultando em distúrbios como o TEA ¹⁹ .
CSNK2A1	20p13	Codifica a proteína caseína quinase II, envolvida em processos celulares como controle do ciclo celular. Mutações raras neste gene estão associadas a Síndrome Okur-Chung e ao TEA ¹⁹ .
CTCF	16q22.1	Regula a expressão gênica ao interagir com elementos do DNA, ativando ou reprimindo a transcrição dependendo do complexo com o qual se liga. Mutações nesse gene podem afetar a regulação da expressão genética e contribuir para o TEA ¹⁹ .
CTNNB1	3p22.1	Regula a adesão celular e a formação de junções celulares, desempenhando papel na sinalização e integridade celular. Mutações nesse gene podem afetar essas funções, contribuindo para o desenvolvimento de distúrbios como o TEA ¹⁹ .

CUL3	2q36.2	Faz parte de um complexo E3 ligase de ubiquitina, essencial para a degradação de proteínas específicas. Variantes de perda de função neste gene são associadas ao TEA ¹⁹ .
DEAF1	11p15.5	Associado ao TEA por variantes <i>de novo</i> e bialélicas que afetam a regulação transcricional e o fechamento do tubo neural, essas mutações prejudicam o desenvolvimento neuronal, resultando em características como atraso motor e deficiência intelectual ¹⁹ .
DLG4	17p13.1	Codifica a proteína PSD-95 da família MAGUK, envolvida na formação de complexos pós-sinápticos, essenciais para a sinalização neuronal. Mutações de perda de função no DLG4 estão associadas ao TEA ¹⁹ .
DLL1	6q27	Regula a sinalização Notch, essencial para o desenvolvimento do cérebro e a diferenciação neuronal, processos frequentemente alterados em indivíduos com TEA ¹⁹ .
DMPK	10q26.3	32 Associado ao autismo sintomático, quanto maior a repetição, maior será o risco de desenvolvimento de TEA ¹⁹ .
DMWD	19q13.32	Nesse gene, variantes disruptivas <i>de novo</i> foram repetidamente identificadas em indivíduos com TEA, e a análise estatística sugeriu associação significativa com risco genético para o transtorno ¹⁹ .
DNMT3A	2p23.3	Codifica a enzima DNA metiltransferase 3 alfa, essencial para a metilação do DNA durante o desenvolvimento neuronal, variantes nesse gene afetam esse processo, contribuindo para o risco de TEA ¹⁹ .
DSCAM	21q22.2	Codifica a molécula de adesão celular da síndrome de Down, essencial para a formação de circuitos neurais durante o desenvolvimento cerebral, e variantes de perda de função nesse gene. Estão associadas ao TEA por comprometerem processos de conectividade neuronal ¹⁹ .
DYNC1H1	14q32.31	Codifica a dineína citoplasmática 1, um motor molecular crucial para a migração neuronal, e variantes patogênicas nesse gene comprometem esse processo, contribuindo para o risco de TEA ¹⁹ .
DYRK1A	21q22.13	Codifica a quinase 1A regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade, que é essencial para o desenvolvimento cerebral, e variantes <i>de novo</i> de perda de função nesse gene afetam a proliferação celular e a sinalização neuronal, contribuindo para o risco de TEA ¹⁹ .
EBF3	10q26.3	Associado ao TEA por sua atuação crucial na neurogênese durante o desenvolvimento cerebral fetal ¹⁹ .
EHMT1	9q34.3	Codifica a eucromatina histona-lisina N-metiltransferase 1, uma histonemetiltransferase que regula a transcrição genética e o ciclo celular, e variantes nesse gene estão associadas ao TEA ¹⁹ .
EIF4E	4q23	Apresenta variantes raras associadas ao autismo ¹⁹ .
ENC1	5q13.3	Envolvido na diferenciação neuronal e na regulação do citoesqueleto. Mutações ou disfunções podem impactar em processos neurológicos relevantes ao TEA ²¹ .
EPOR	19p13.2	Codifica o receptor da eritropoetina e está ligado a neurogênese e plasticidade sináptica. Em algumas mutações ocorre a disfunção do receptor podendo contribuir para a fisiopatologia do TEA ²¹ .
FMR1	Xq27.3	Vinculado à Síndrome do X Frágil, impactando tanto o autismo quanto as funções cognitivas ^{19, 24} .
FOXP1	3p13	Relacionado ao autismo e pode resultar em déficits intelectuais, dificuldades na fala e linguagem, dislexia e problemas motores ^{19, 20} .
FUBP3	9q34.11-q34.12	Proteína ligada ao DNA que regula a transcrição genética, quando alterado pode afetar a regulação de genes críticos para o desenvolvimento cerebral, contribuindo para distúrbios do neurodesenvolvimento ¹⁹ .

G3BP1	5q33.1	Essencial na formação dos grânulos de estresse (SGs). Mutações causam redução de SGs que afetam a neurogênese e a função sináptica, sendo assim associado a casos de TEA ²⁵ .
G3BP2	4q21.1	Associado ao TEA por variantes <i>de novo</i> que prejudicam a formação de grânulos de estresse, essenciais para a regulação da resposta celular, essas mutações afetam a função neuronal ¹⁹ .
GABRA1	5q34	Associado ao TEA por codificar uma subunidade do receptor GABAA, essencial para a inibição neuronal, mutações nele causam desequilíbrios na atividade cerebral ²⁵ .
GABRA3	Xq28	Variante herdada de forma materna que leva a perda do éxon 2 que impacta a função do receptor de canais de cloro ativados por GABA-A (ácido gama-aminobutírico) ¹⁹ .
GIGYF1	7q22.1	Codifica a proteína 1 GYF com interação GRB10, que regula a sinalização de tirosina quinase, variantes nesse gene, resultam em desregulação celular e alterações no comportamento social, estão associadas ao risco de TEA ¹⁹ .
GRIN2B	12p13.1	Codifica a subunidade NR2B do receptor N-metil-D-aspartato, que é essencial para a sinalização excitatória no cérebro, mutações nesse gene têm sido associadas ao TEA ¹⁹ .
HNRNP	4q21.22	Associado ao TEA por meio de variantes genéticas <i>de novo</i> que prejudicam fortemente a função do gene ¹⁹ .
HNRNPUL2	11q12.3	Associado ao TEA devido à presença recorrente de variantes <i>de novo</i> disruptivas, afetando funções neurológicas e de linguagem ¹⁹ .
IRF2BPL	14q24.3	Relacionado ao TEA devido a variantes <i>de novo</i> e mutações disruptivas, que estão associadas a características autísticas ¹⁹ .
ITGB3	17q21.32	Codifica a integrina $\beta 3$, envolvida na adesão celular e sinalização neural, essenciais ao desenvolvimento cerebral. Um haplótipo específico (H3), está associado ao aumento do risco de TEA ¹⁹ .
KCNB1	20q13.13	Variantes patogênicas afetam canais de potássio neuronais, alterando a excitabilidade cerebral e o desenvolvimento neurológico, o que contribui para o desenvolvimento do TEA ¹⁹ .
KCNMA1	10q22.3	Associado ao TEA através de mutações raras que podem desregular canais de potássio, os quais modulam a excitabilidade neuronal e afetam funções cerebrais envolvidas no comportamento e cognição ¹⁹ .
KCNQ3	8q24.22	Associado ao TEA por variantes que reduzem a corrente de potássio e afetam a excitabilidade neuronal, potencialmente prejudicando circuitos neurais envolvidos em cognição e comportamento social ¹⁹ .
KDM5B	1q32.1	Associado ao TEA por variantes de perda de função que afetam a regulação epigenética da expressão gênica durante o neurodesenvolvimento, impactando funções cognitivas e comportamentais ¹⁹ .
KDM6B	17p13.1	Associado ao TEA por variantes disruptivas que comprometem a regulação epigenética de genes do desenvolvimento, afetando a formação de estruturas neurais e funções cognitivas ¹⁹ .
KIF5C	2q23.1-q23.2	Associado ao TEA por variantes que afetam a proteína motora cinesina-5C, específica de neurônios, e prejudicam o transporte intracelular, comprometendo o desenvolvimento e a função neuronal ¹⁹ .
KMT2A	11q23.3	Associado ao TEA por variantes de perda de função que alteram a metilação de lisina 4 da histona H3, afetando a ativação epigenética de genes essenciais ao desenvolvimento neurológico e comportamental ¹⁹ .
KMT2C	7q36.1	Associado ao TEA, suas variantes <i>de novo</i> e <i>missense</i> afetam a metilação de lisina 4 da histona H3, um marcador essencial para a ativação genética que impacta o desenvolvimento neurológico e cognitivo ¹⁹ .

KMT5B	11q13.2	Associado ao TEA, suas variantes <i>de novo</i> de perda de função ou <i>missense</i> danosas afetam a trimetilação da lisina 20 da histona H4, marcando a repressão transcricional essencial para o desenvolvimento neurológico e comportamental ¹⁹ .
MAGEL2	15q11-q13	Expresso a partir do alelo paterno e associado à Síndrome de Prader-Willi, semelhante aos traços característicos do autismo ^{19, 26} .
MARK2	11q13.1	Associado ao TEA por mutações <i>de novo</i> que afetam o desenvolvimento e a organização do cérebro. Indivíduos com variantes nesse gene apresentam atraso no desenvolvimento e problemas de linguagem ¹⁹ .
MBD5	2q23.1	A haploinsuficiência e variantes disruptivas ou truncadoras desse gene afetam o desenvolvimento cerebral e estão relacionadas a deficiência intelectual, atraso na fala e convulsões ¹⁹ .
MBD6	12q13.3	Associado ao TEA por variantes específicas, como a MBD6 Arg883Trp, identificadas em famílias multiplex, onde múltiplos indivíduos apresentam o transtorno ¹⁹ .
MECP2	Xq28	Vinculado à Síndrome de Rett e ao autismo, especialmente em meninas, causando atrasos no desenvolvimento e desafios motores e cognitivos ^{19,26} .
MED13	17q23.2	Variantes <i>de novo</i> afetam indivíduos com deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, TDAH e TEA ¹⁹ .
MED13L	12q24.21	Mutações estão relacionadas à deficiência intelectual, defeitos cardíacos e autismo ¹⁹ .
MED23	6q23.2	Variantes <i>missense de novo</i> contribuem para a associação ao espectro ¹⁹ .
MEIS2	15q14	associado ao TEA por variantes como microdeleções no cromossomo e mutações <i>missense</i> que afetam seu funcionamento, prejudicando o desenvolvimento neuronal ¹⁹ .
MIB1	18q11.2	Possui evidência estatística moderada feita por um estudo genético por exoma ¹⁹ .
MSL2	3q22.3	Variantes de perda de função e <i>missense</i> tem sido relacionada ao TEA e em outros transtornos do neurodesenvolvimento ¹⁹ .
NAA15	4q31.1	Variantes <i>de novo</i> , de perda de função e <i>missense</i> são frequentemente associados ao autismo, TDAH e atrasos no desenvolvimento ¹⁹ .
NF1	17q11.2	Neurofibromatose tipo 1 é uma condição genética mendeliana que está associada a características autísticas em crianças ¹⁹ .
NIPBL	5p13.2	Mutações raras estão associadas à Síndrome de Cornelia de Lange, uma condição genética que pode desenvolver autismo ¹⁹ .
NR4A2	2p24.1	Mutações <i>de novo</i> através de deleções incluem TEA, deficiência intelectual e atraso na linguagem como sintomas ^{19,20} .
NRXN1	2p16.3	Alterações afetam a função sináptica contribuindo para deficiências cognitivas, de linguagem e comportamento ¹⁹ .
PAPOLG	2p16.1	Codifica a polimerase de poli(A), envolvida no processo de estabilidade, exportação e tradução de RNA. Alterações afetam desenvolvimento e funcionamento neuronal ¹⁹ .
PBX1	1q23.3	Variantes <i>de novo likely gene-disruptive</i> (LGD) e <i>missense</i> são associadas ao TEA ¹⁹ .
PHF21A	11p11.2	Variantes LGD ligadas ao TEA e deficiência intelectual com envolvido na síndrome de Potocki-Shaffer ¹⁹ .
PHF3	6q12	Duas variantes LoF <i>de novo</i> em TEA sendo um gene intolerante à perda de função ¹⁹ .
PIK3CA	3q26.32	Variantes <i>missense</i> associadas a macrocefalia, atraso no desenvolvimento e autismo ¹⁹ .
PLXNA1	3q21.3	Relacionado ao TEA devido variantes raras e <i>de novo</i> que afetam o desenvolvimento cerebral e a conectividade neural. Essas variantes estão associadas a distúrbios neurodesenvolvimentais e autismo ²⁷ .

PLXNB1	3p21.31	Associado ao TEA por variantes <i>de novo</i> com perda de função que afetam a orientação axonal e a migração celular. Essas mutações comprometem a conectividade neural, crucial para o desenvolvimento cerebral ¹⁹ .
POGZ	1q21.3	Múltiplas variantes LoF <i>de novo</i> possuem associação forte com TEA e deficiência intelectual ¹⁹ .
PRKCB1	16p12.2-p12.1	Codifica a proteína quinase C beta, envolvida em funções celulares e neuronais essenciais para o desenvolvimento cerebral ¹⁹ .
PRR14L	22q12.2	Variante LoF e <i>missense de novo</i> são associados ao transtorno ¹⁹ .
PSMD11	17q11.2	Codifica uma subunidade do proteassoma 26S relacionado na degradação de proteínas que regulam a homeostase proteica neuronal, e mutações tem sido ligada a distúrbios neurodesenvolvimentais ¹⁹ .
PSMD6	3p14.1	Mutações de LoF e <i>missense de novo</i> possuem associações confirmadas ao TEA ¹⁹ .
PTCHD1-AS	Xp22.11	Associado em mecanismos de regulação sináptica e desenvolvimento neuronal ligados ao X ¹⁹ .
QRICH1	3p21.31	Variante <i>frameshift de novo</i> em TEA como outros tipos de mutações ligadas a outras ligadas a atraso e deficiência ¹⁹ .
RELN	7q22.1	Mutações <i>de novo</i> e variações que afetam a proteína Reelin, importante para o desenvolvimento tecidual cerebral em indivíduos com TEA ^{19, 26} .
RFX3	9p24.2	Mutações de LoF e <i>missense</i> ligadas ao transtorno em múltiplas coortes e em modelo animal ¹⁹ .
RORB	9q21.13	Variante LGD e <i>missense de novo</i> com relação ao TEA, epilepsia e envolvido em microdeleções ¹⁹ .
RUNX1T1	8q21.3	Mutações <i>de novo</i> associadas ao autismo foram identificadas em múltiplas coortes ¹⁹ .
SATB2	2q33.1	Estudos identificaram múltiplas CNVs (Copy Number Variants) ligadas a distúrbios do neurodesenvolvimento e autismo ¹⁹ .
SCN1A	2q24.3	Mutações estão relacionadas ao TEA e à síndrome de Dravet, que está frequentemente associada a indivíduos dentro do espectro ¹⁹ .
SCN2A	2q24.3	Mutações afetam o canal iônico dependente de voltagem (Nav1.2) e podem causar disfunções na atividade elétrica dos neurônios, relacionadas ao autismo ¹⁹ .
SETD1A	16p11.2	Variante <i>de novo</i> associadas ao TEA e síndrome neurodesenvolvimental com atraso global e comportamentos autísticos em parte dos pacientes ¹⁹ .
SETD5	3p25.3	Múltiplas variantes <i>de novo</i> LoF e <i>missense</i> possuem relação ao autismo e com atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual ¹⁹ .
SHANK3	22q13.33	Associado ao autismo com deficiência intelectual, dificuldades na linguagem e sintomas neurológicos semelhantes à esquizofrenia ^{19, 26} .
SKI	1p36.33-p36.32	Possui evidências estatísticas moderadas em relação ao TEA e está relacionado a regulação transcritcional ¹⁹ .
SLC6A1	3p25.3	Mutações de perda de função envolvem o transportador GABA, causando epilepsia mioclônica atônica e autismo ¹⁹ .
SMARCC2	12q13.2	Variante <i>de novo</i> LoF e interações com o gene ADNP são associados ao TEA e distúrbios do neurodesenvolvimento ¹⁹ .
SOX5	12p12.1	Deleções intragênicas foram encontradas em indivíduos dentro do espectro, com atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual ¹⁹ .
SPAST	2p22.3	Associado ao TEA pelo método estatístico TADA (Transmission And De novo Association) ¹⁹ .
SPRY2	13q31.1	Análises tem mostrado o SPRY2 como grande candidato a ter associação forte ao transtorno ¹⁹ .

STXBP1	9q34.11	Variantes heterozigóticas e <i>de novo</i> estão relacionados a encefalopatia epiléptica precoce, deficiência intelectual e autismo, possuindo uma grande significância exômica ¹⁹ .
SYNCRIP	6q14.3	Mutações <i>de novo missense</i> e <i>in-frame</i> são observadas em indivíduos com TEA ¹⁹ .
SYNGAP1	6p21.32	Associado ao TEA por variantes de perda de função que afetam a plasticidade sináptica e a transmissão de sinais neuronais. Essas mutações estão ligadas a deficiência intelectual, epilepsia e características autistas ¹⁹ .
SYT1	12q21.2	Uma variante <i>missense de novo</i> danosa foi detectada em um caso de autismo, sendo comum a presença de prejuízo na interação social ¹⁹ .
TANC2	17q23.2-q23.3	Variantes de perda de função e <i>missense</i> danosas foram identificadas em indivíduos dentro do espectro ¹⁹ .
TAOK1	17q11.2	Variantes <i>de novo</i> e prejudiciais foram identificadas em alguns indivíduos com TEA em diversos estudos ¹⁹ .
TBCEL	11q23.3	Associado a regulação do transporte intracelular no controle de vesículas sinápticas, resultando em disfunção cerebral em casos de TEA ¹⁹ .
TBCEL	11q23.3	A associação com o autismo foi confirmada pelo TADA ¹⁹ .
TCF20	22q13.2	Múltiplas variantes <i>de novo</i> e herdadas relacionadas ao TEA e atraso no desenvolvimento ¹⁹ .
TCF7L2	10q25.2-q25.3	Associado a variantes <i>de novo</i> ao transtorno ¹⁹ .
TERF2	16q22.1	Possui variantes <i>de novo</i> em indivíduos dentro do espectro. Estudos mostram ausência de variantes em irmão não afetados ¹⁹ .
TLE3	15q23	Mutações observadas em probandos com autismo ¹⁹ .
TLK2	17q23.2	Múltiplas variantes <i>de novo</i> estão associadas ao TEA e deficiência intelectual ¹⁹ .
TNPO3	7q32.1	Variantes <i>de novo</i> são relacionadas ao TEA e macrocefalia possuindo associação significativa ¹⁹ .
TSC1	9q34.13	Relação ao autismo síndrômico em pacientes com esclerose tuberosa ¹⁹ .
TSHZ1	18q22.3	Codifica a proteína transcricional reguladora envolvida no desenvolvimento do cérebro e diferenciação celular que em casos de mutações podem contribuir para a patogênese do TEA ¹⁹ .
TTI2	8p12	Associado ao TEA por uma variante <i>missense</i> que afeta a resposta ao dano no DNA e a estabilidade celular. Mutações nesse gene estão ligadas a deficiência intelectual, microcefalia e características autistas ¹⁹ .
UBE3A	15q11.2	Envolvida na degradação de proteínas defeituosas e associada à Síndrome de Angelman, que possui sintomas associados ao TEA ^{19, 28} .
VEZF1	17q22	Possui variantes prejudiciais identificadas em indivíduos com TEA ¹⁹ .
WAC	10p12.1	Variantes <i>de novo</i> associadas ao autismo e deficiência intelectual ¹⁹ .
WDFY3	4q21.23	Alcançou significância exômica por variantes <i>de novo</i> ligadas ao TEA ¹⁹ .
ZBTB20	3q13.31	Relacionada à Síndrome de Primrose, caracterizada por crescimento excessivo, deficiência intelectual e TEA ¹⁹ .
ZBTB21	21q22.3	Variantes <i>de novo</i> e truncantes associadas ao transtorno ¹⁹ .

Fonte: Autoral

6 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Um dos principais desafios para o diagnóstico do TEA é a ausência de marcadores laboratoriais que possam ser utilizados de forma rotineira. No entanto, esse cenário tem se transformado com o avanço do conhecimento sobre a patogênese do transtorno, que revelou a complexidade genética da condição. Essa descoberta trouxe à tona a necessidade de uma abordagem genética mais robusta, possibilitando que novas perspectivas moleculares surgissem como uma ferramenta importante para o diagnóstico²⁹.

6.1 ANÁLISE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL (CARIÓTIPO)

A técnica de cariótipo faz parte do protocolo de investigação do TEA, especialmente em casos com suspeita de alterações cromossômicas visíveis, como trissomias ou aneuploidias sexuais. O método mais utilizado é o cariótipo com bandeamento G, que permite a identificação de alterações estruturais e numéricas nos cromossomos. Sua principal limitação é a baixa especificidade, o que impede a detecção de alterações submicroscópicas, as mais comuns em casos de TEA. Por conta disso, o cariótipo vem sendo gradativamente substituído por técnicas mais sensíveis, como o microarray (ou CGH-array), capaz de identificar CNVs e pequenas alterações genômicas com maior precisão. Apesar disso, o cariótipo ainda é amplamente utilizado em países subdesenvolvidos, devido ao seu menor custo e maior acessibilidade²⁹.

6.2 REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE (PCR)

A PCR é uma técnica *in vitro* utilizada para amplificar sequências específicas de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA). O processo é realizado por meio de ciclos repetidos, nos quais o DNA é inicialmente desnaturado, seguido pela hibridização de primers específicos e a síntese das fitas complementares, resultando na amplificação das sequências-alvo²⁵. No contexto do TEA, a PCR é frequentemente utilizada para investigar a presença da Síndrome do X-Frágil, uma condição causada por uma mutação no gene FMR1. Essa técnica é considerada uma etapa inicial na abordagem diagnóstica, servindo como base para a realização de outros testes moleculares³⁰.

6.3 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA (CGH-ARRAYS)

A técnica de CGH-arrays permite analisar milhares de sequências de DNA em uma lâmina, detectando CNVs, ganhos e perdas genéticas. As CNVs, que incluem duplicações e deleções, são classificadas como benignas (6% do genoma), de significado incerto ou patogênicas²⁷. Recomendado como primeiro passo no diagnóstico de TEA e outros transtornos do neurodesenvolvimento, o CGH-arrays supera a citogenética convencional em resolução, identificando microdeleções, microduplicações e perdas de heterozigose³¹.

Comparado a um genoma de referência, o CGH-arrays oferece alta sensibilidade, mas não detecta alterações no DNA mitocondrial, mutações pontuais, pequenas inserções/deleções, translocações, inversões, rearranjos complexos ou mosaicismos abaixo de 30%. Sua aplicação clínica otimiza o diagnóstico, reduzindo custos e tempo em comparação com múltiplos exames isolados³².

Estudos destacam seu impacto no manejo clínico e aconselhamento familiar, embora nem sempre forneça um diagnóstico conclusivo. Ainda que mais econômico que testes individuais, seu custo permanece uma barreira para ampla utilização. O CGH-arrays é uma ferramenta valiosa, mas não universalmente acessível³⁰.

6.4 SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA (WGS)

O WGS tem se mostrado uma ferramenta fundamental para desvendar as bases genéticas do TEA. Esse método identificou mutações raras e variantes estruturais em genes cruciais como SCN2A e SHANK3, muitos deles ocorrendo de forma espontânea (*de novo*). O WGS demonstra maior precisão que métodos tradicionais na detecção de alterações genéticas, revelando mecanismos moleculares envolvidos em sinapses neuronais e regulação gênica. Esses achados não apenas avançam a compreensão biológica do TEA, mas também apoiam o uso do WGS no diagnóstico clínico e no desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, apontando para um futuro em que a genômica pode transformar o manejo do espectro autista³³.

7 DISCUSSÃO

Embora diversas variantes genéticas tenham sido associadas ao TEA, nem

todas resultam, necessariamente, no desenvolvimento do transtorno. Estudos de Havdahl *et al* (2021) apontam que muitos indivíduos carregam mutações de risco sem manifestar sintomas clínicos, como evidenciado pela presença dessas mutações em irmãos e pais não afetados. Esse achado reforça a existência de penetrância incompleta e expressividade variável, evidenciando que cada caso deve ser considerado em sua singularidade. Assim, é possível considerar que fatores adicionais, genéticos, ambientais e epigenéticos, influenciam significativamente a expressão fenotípica do TEA. Dessa forma, o risco genético para o transtorno deve ser compreendido como resultado de uma interação multifatorial, que pode ou não culminar no desenvolvimento do espectro³⁴.

Apesar da ampla heterogeneidade genética associada ao TEA, diversos genes de risco compartilham características funcionais em comum, estando envolvidos em processos biológicos cruciais para o neurodesenvolvimento, especialmente na formação e função das sinapses, bem como na regulação da expressão gênica. Rodriguez-Gomez *et al* (2021), observaram uma sobreposição entre genes associados ao TEA e a outros transtornos neuropsiquiátricos, o que sugere a existência de bases neurológicas compartilhadas. No entanto, ainda não há definições claras sobre todas as características funcionais comuns entre os genes, o que evidencia a necessidade de mais estudos que aprofundem essa compreensão no meio científico³⁵.

O transtorno é, em sua maioria, identificado por meio de avaliação clínica, com base nos critérios estabelecidos pelo DSM-5. Esse processo é geralmente conduzido por neuropediatras e psicólogos especializados, embora se recomende a participação de uma equipe interdisciplinar composta por pediatras, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, entre outros. Essa abordagem colaborativa permite uma análise mais ampla de todas as áreas do desenvolvimento que possam apresentar alterações³⁶.

O reconhecimento do TEA ainda enfrenta obstáculos significativos, sendo a questão de gênero um dos mais relevantes. Segundo dados do CDC, a prevalência do transtorno é de 3,5 meninos para cada menina. Mesmo quando o diagnóstico é confirmado em mulheres, ele tende a ocorrer de forma mais tardia em comparação ao dos homens³⁷. Isso se deve, em parte, à maior vulnerabilidade das mulheres no espectro a avaliações imprecisas, uma vez que os instrumentos diagnósticos tradicionais foram historicamente elaborados com base em manifestações

predominantemente masculinas³⁸. Os sinais clínicos apresentados por meninas com TEA nem sempre se manifestam de forma evidente, dificultando a detecção dos padrões comportamentais típicos do espectro. Essa sutileza na expressão dos sintomas aumenta o risco de avaliações equivocadas ou, em muitos casos, da completa ausência de diagnóstico³⁹.

Nesse cenário, as técnicas de análise genética surgem como recursos complementares promissores para o enfrentamento dos desafios diagnósticos mais complexos. Por meio da investigação da herança genética, familiares como pais e filhos podem ser conectados a grupos que compartilham características semelhantes, promovendo o intercâmbio de informações e ampliando o conhecimento sobre a condição. Organizações, associações e iniciativas que fomentam essa rede colaborativa permitem que pesquisadores identifiquem possíveis marcadores genéticos comuns, contribuindo de forma significativa para o aprofundamento da compreensão sobre as múltiplas apresentações do espectro³⁰.

Diversos estudos sugerem que o cromossomo X exerce um papel relevante na etiologia do TEA, o que contribui para a maior prevalência de indivíduos do sexo masculino dentro do espectro, já que, geneticamente, os homens possuem apenas uma cópia do cromossomo X. Essas variantes podem afetar processos neurológicos fundamentais, reforçando a importância dos componentes genéticos ligados ao X na base biológica de alguns casos de TEA⁴⁰.

A literatura vem destacando a relação entre diferentes grupos raciais e étnicos e os desfechos do TEA. Gallin *et al* (2024) tiveram como identificação que crianças negras, hispânicas e de outras minorias raciais ou étnicas são frequentemente diagnosticadas tardiamente, em razão do menor acesso a intervenções precoces quando comparadas a crianças brancas. Essa disparidade decorre de múltiplos fatores, incluindo barreiras socioeconômicas, vieses profissionais e diferenças culturais na percepção dos sintomas. Neste mesmo estudo, sugerem que essas desigualdades persistem mesmo após o controle de variáveis socioeconômicas, indicando que raça e etnia influenciam diretamente o diagnóstico do TEA⁴¹.

Rao *et al* (2024) observaram que a maioria das variantes genéticas associadas ao TEA está localizada no braço longo (q) dos cromossomos, o que facilita futuros achados e pesquisas científicas. Mencionam que essa predominância pode estar relacionada à maior densidade gênica ou à presença de

regiões genômicas mais suscetíveis a mutações no braço q, porém, não há um aprofundamento maior sobre as razões para essa distribuição desigual, o que reforça a necessidade de estudos que explorem a arquitetura genômica e sua relação com alterações ligadas ao neurodesenvolvimento⁴².

8 CONCLUSÃO

O TEA apresenta uma notável heterogeneidade clínica e genética, refletida na ampla gama de manifestações comportamentais e nas múltiplas variantes genéticas associadas ao seu desenvolvimento. Foram identificados genes associados ao transtorno em todos os cromossomos humanos, com exceção do cromossomo Y, o que evidencia a ampla dispersão genômica das alterações implicadas no TEA.

Os avanços recentes em técnicas de investigação molecular, como o WGS e o CGH-array, permitiram a identificação de uma vasta quantidade de genes candidatos ligados ao transtorno, evidenciando tanto mutações de novo quanto variantes herdadas. Essas descobertas reforçam a complexidade etiológica do transtorno e a importância dos marcadores genéticos como ferramentas diagnósticas e prognósticas.

A compreensão da base genética do TEA, ao revelar alterações em genes relacionados à sinaptogênese, neurogênese e regulação da expressão gênica, contribui para a construção de um modelo mais preciso e individualizado de abordagem clínica. A identificação de marcadores genéticos específicos para diferentes subtipos do espectro possibilita, ainda, a formulação de estratégias de intervenção mais eficazes e personalizadas.

Dessa forma, reconhecer a heterogeneidade genética do TEA não apenas aprofunda o conhecimento sobre sua patogênese, mas também abre caminhos para um futuro promissor em que o diagnóstico precoce e o tratamento sejam pautados para melhoria do indivíduo com TEA e para seus familiares..

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Transtorno do espectro autista - OPAS/OMS 2020 Nov:20.
2. Araujo FAF. Transtorno do Espectro Autista (TEA): um breve relato sobre as suas principais características. Cad Macambira. 2022 Mai.13;7(3):420–6.

3. Bent CA, Dissanayake C, Barbaro J. Change in Autism Diagnoses Prior to and Following the Introduction of DSM-5. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jan;47(1):163–71.
4. Teixeira PN, Teixeira Júnior PJ, Silva LMF, Lemos LS. Importância da identificação precoce dos riscos para autismo. 2022;12(2):4-5.
5. Saraiva IF, Gonçalves DB, Silva AC, Andrade AF. Transtorno do Espectro Autista (TEA): etiologia, diagnóstico e intervenções terapêuticas: uma revisão bibliográfica da literatura. *Rev Iberoam Humanid Cienc Educ*. 2024 Ago;10(8):2281–91.
6. Andrade SMO, Silva LBC, Lima FS, Oliveira JS. Marcadores genéticos do autismo: o que se sabe até então? *Rev Iberoam Humanid Cienc Educ*. 2024 Ago;10(8):2950–7.
7. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Wien: Deuticke; 1911. Reimpresso: Psychosozial-Verl; 2014.
8. Ssucharewa G. Über den Verlauf der Schizophrenien im Kindesalter. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1932 Dez;142(1):309–21.
9. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217–50.
10. Figueiro MG, Law C, Kennedy JJ. Asperger's Syndrome and DSM-5: Changes and Implications for Autism Diagnosis [Internet]. *NeuroLaunch.com*; 2024 Ago; 11(1):10-1..
11. Fernandes CS, Cunha GR, Rezende MM, Ribeiro DR, Almeida MS. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. *Psicol USP*. 2020;31:e200027.
12. Alcalá GC, Ochoa Madrigal MG. Trastorno del espectro autista (TEA). *Rev Fac Med (Méx)*. 2022 Fev;65(1):7–20.
13. Freire JMS, Nogueira GS. Considerações sobre a prevalência do autismo no Brasil: uma reflexão sobre inclusão e políticas públicas. *Rev Foco*. 2023 Mar;16(3):e1225.
14. Bezerra LMR, Lima GL, Costa TM, Santana DVA. Transtornos do espectro do autismo (TEA) e suas correlações neurológicas: uma revisão bibliográfica. *Recima21*. 2023 Set;4(9):e494000.
15. Da Cunha CNA, Silva LA, Moura NCP, Santos FP, Machado RM. Uma revisão abrangente dos fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento de transtornos do Espectro Autista. *Braz J Health Rev*. 2023 Out;6(5):24190–9.
16. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2021 Dez;51(12):4321–32.

17. Moreau CA. et al. Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia. *Nat Commun.* 2020 Out 19;11(1):5272.
18. Trost B, Thiruvahindrapuram B, Rappoport N, Daoud H, Loureiro LO, Yuen RKC, et al. Genomic Architecture of Autism from Comprehensive Whole-Genome Sequence Annotation. *Cell.* 2022 Nov;185(23):4409–27.e18.
19. SFARI Gene. SFARI Gene - Welcome [Internet]. [citado 2025 maio 13]. Disponível em: <https://gene.sfari.org/>
20. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, et al. Large- Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 2020 Fev;180(3):568–84.e23.
21. National Center for Biotechnology Information. Gene - NCBI [Internet]. [citado 2025 maio 13]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
22. Shen L, Li P, Zheng T, Luo M, Zhang S, Huang Y, Hu Y, Li H. Comparative analysis of the autism-related variants between different autistic children in a family pedigree. *Mol Med Rep.* 2021 Out;24(4):697.
23. Liao X, Li Y. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and autism spectrum disorder: a systematic review. *Mol Brain.* 2020 Jun 22;13(1):96.
24. Chubick A, Wang E, Au C, Grody WW, Ophoff RA. Large-Scale Whole Genome Sequence Analysis of >22,000 Subjects Provides no Evidence of FMR1 Premutation Allele Involvement in Autism Spectrum Disorder. *Genes (Basel).* 2023 Jul 25;14(8):1518.
25. Jia X, Zhang S, Tan S, Du B, He M, Qin H, et al. De novo variants in genes regulating stress granule assembly associate with neurodevelopmental disorders. *Sci Adv.* 2022 Ago 19;8(33):eabo7112.
26. Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan AJS, Engchuan W, Higginbotham EJ, Howe JL, et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell.* 2022 Nov 10;185(23):4409-4427.e18.
27. Dworschak GC, Punetha J, Kalanithy JC, Mingardo E, Erdem HB, Akdemir ZC, et al. Biallelic and monoallelic variants in PLXNA1 are implicated in a novel neurodevelopmental disorder with variable cerebral and eye anomalies. *Genet Med.* 2021 Set;23(9):1715-1725.
28. Roy B, Amemasor E, Hussain S, Castro K. UBE3A: The Role in Autism Spectrum Disorders (ASDs) and a Potential Candidate for Biomarker Studies and Designing Therapeutic Strategies. *Diseases.* 2023 Dez 27;12(1):7.
29. da Cruz Fontes BM, Barbieri de Souza C. Transtorno do espectro autista (TEA): da classificação genética ao diagnóstico molecular. *SaBios.* 2022 Set 17(1):1-9.

30. Braz NM, Ambrosio-Albuquerque EP. Exames genéticos como ferramentas auxiliares para o diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista. VITTALLE, ISSN 1413-3563, Rio Grande, Brasil. 2022 Ago 10;34(1):103-11.
31. do Paço Baylão AC, do Paço Baylão AL, Utigawa CY. Variação de número de cópias no cromossomo 4: uma possível síndrome genética? Rev Bras Neurol. 2018;54(4):26–9.
32. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Genet Med. 2013 Mai;15(5):399-407.
33. C Yuen RK, Merico D, Bookman M, L Howe J, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017 Abr;20(4):602-611.
34. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warrier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. Psychol Med. 2021 Out;51(13):2260-2273.
35. Rodriguez-Gomez, DA *et al.* A systematic review of common genetic variation and biological pathways in autism spectrum disorder. BMC Neurosci. 2021 Out 9;22(1):60.
36. Silva M, Mulick JA. Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. Psicologia: Ciência e Profissão. 2009;29(1):10-26.
37. Fink BK, Moreira AG, de Lima SS. Transtorno do Espectro Autista em meninas: uma análise comparativa envolvendo estudos de gênero e possível sub reconhecimento na população feminina. Braz. J. Develop. 2023 Set 14;9(9):26420-35.
38. Moraes RLD, Hora AFLT da. Diferenças de gênero no processo diagnóstico do transtorno do espectro autista: uma revisão integrativa. Editora. 2023 Abr 18.
39. Wang S, Deng H, You C, Chen K, Li J, Tang C, Ceng C, Zou Y, Zou X. Sex Differences in Diagnosis and Clinical Phenotypes of Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. Neurosci Bull. 2017 Abr;33(2):153-160.
40. Fyke W, Velinov M. FMR1 and Autism, an Intriguing Connection Revisited. Genes (Basel). 2021 Ago 6;12(8):1218.
41. Gallin Z, Kolevzon AM, Reichenberg A, Hankerson SH, Kolevzon A. Racial Differences in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. J Autism Dev Disord. 2024 Jun;28(1):112-4..
42. Rao S, Sadybekov A, DeWitt DC, Lipka J, Katritch V, Herring BE. Detection of autism spectrum disorder-related pathogenic trio variants by a novel structure-based approach. Mol Autism. 2024 Abr 3;15(12):98-9.