

**10**

# Capítulo 10



<https://doi.org/10.71248/9786583818034-10>

## **Genética, Epigenética E Biomarcadores No Transtorno Do Espectro Autista: Da Pesquisa À Aplicação Clínica**

**Veridiana Pereira de Sá de Freitas<sup>1</sup>**

**Luis Vicente Ferreira<sup>2</sup>**

**Guilherme Vaz Marques<sup>3</sup>**

**Luan Bernardino Montes Santos<sup>4</sup>**

---

Especialista em Saúde Coletiva, Universidade Franciscana (UFN)<sup>1</sup>

Graduando em Medicina, Neuropsicopedago, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUCSP)<sup>2</sup>

Neuropsicólogo, Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo (FAMEESP)<sup>3</sup>

Graduado em Medicina, Universidade Atenas Campos Paracatu (UniAtenas)<sup>4</sup>

## Introdução à Arquitetura Genética do Transtorno do Espectro Autista

O transtorno do espectro autista (TEA) representa uma das condições de neurodesenvolvimento mais complexas, afetando aproximadamente 1 em cada 31 crianças em todo o mundo, com significativa heterogeneidade clínica e genética (Al-Beltagi *et al.*, 2024). O TEA é caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social, juntamente com comportamentos e interesses restritos ou repetitivos, mas os mecanismos biológicos subjacentes ainda não são completamente compreendidos. O transtorno apresenta um forte componente genético, com estimativas de herdabilidade variando de 70 a 90%, indicando que os fatores genéticos desempenham um papel predominante no desenvolvimento do TEA (La Monica *et al.*, 2025). No entanto, apesar dessas altas taxas de herdabilidade, apenas 10 a 20% dos casos de TEA podem ser atribuídos a fatores genéticos identificáveis, sugerindo que uma combinação de variantes comuns com pequenos efeitos, variantes raras com efeitos maiores e interações gene-ambiente contribuem para a patogênese do TEA (Vasconcelos; Vasconcelos; Brito, 2026).

Os recentes avanços nas tecnologias genômicas revelaram que o TEA surge de

um espectro extremamente diverso de variações genéticas que operam em múltiplos níveis, incluindo mutações em genes únicos, variações no número de cópias (VNCs), variantes estruturais (VEs) e anormalidades cromossômicas (La Monica *et al.*, 2025). Estudos de sequenciamento de exoma completo (SEC) e sequenciamento de genoma completo (SGC) identificaram variantes patogênicas em mais de 500 genes associados ao TEA, com mutações de novo representando uma proporção significativa de casos em famílias simplex (Horecka-Lewitowicz *et al.*, 2024). O panorama genético do TEA demonstra que padrões de herança poligênica, nos quais múltiplas variantes genéticas convergem para aumentar o risco da doença, representam um importante mecanismo subjacente ao desenvolvimento do TEA (Horecka-Lewitowicz *et al.*, 2024). Compreender essa complexa arquitetura genética é crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas que possam abordar a heterogeneidade observada em todo o espectro do TEA.

## Mecanismos epigenéticos que ligam genes e ambiente no TEA (Transtorno do Espectro Autista)

Modificações epigenéticas, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e regulação de RNAs não codificantes, representam mecanismos críticos pelos quais fatores ambientais interagem com a predisposição genética para influenciar o neurodesenvolvimento e o risco de TEA (Montel Hayes; Mason; Miller, 2025) . A metilação do DNA, a marca epigenética mais extensivamente estudada na pesquisa sobre TEA, envolve a adição de grupos metil a resíduos de citosina no DNA, particularmente em dinucleotídeos CpG, e serve como uma ponte crucial que liga exposições ambientais a alterações na expressão gênica (Kuodza; Kawai; LaSalle, 2024) . Estudos recentes em larga escala identificaram assinaturas de metilação do DNA específicas para cada sexo no sangue de recém-nascidos que predizem o risco de TEA, com hipometilação significativa em indivíduos com TEA em comparação com indivíduos com desenvolvimento típico, particularmente em promotores e ilhas CpG (Mouat *et al.*, 2025) . Esses padrões de metilação são enriquecidos para genes de risco para autismo e processos de neurodesenvolvimento, sugerindo que a desregulação epigenética precoce pode representar um marcador pré-sintomático do desenvolvimento de TEA.

Os microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente, apresentam desregulação em indivíduos com TEA e foram identificados como potenciais biomarcadores tanto para o diagnóstico de TEA quanto para a investigação da herança epigenética paterna (Acerbi da Silva; Stumpp, 2025) . Análises bioinformáticas identificaram 416 miRNAs envolvidos no autismo, com 77 apresentando expressão em espermatozoides, células mononucleares do sangue periférico e neurônios, sugerindo seu potencial como biomarcadores acessíveis para a investigação de mecanismos de herança epigenética (Acerbi da Silva; Stumpp, 2025) . Modificações de histonas, incluindo acetilação e metilação das caudas das histonas, também desempenham papéis críticos na regulação da expressão de genes essenciais para o desenvolvimento neural, formação de sinapses e plasticidade, todos os quais são afetados no TEA (Montel Hayes; Mason; Miller, 2025) . Esses mecanismos epigenéticos são altamente responsivos a fatores ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento, tornando-os alvos cruciais para a compreensão de como as exposições pré-

natais e pós-natais precoces contribuem para o risco de TEA.

A exposição pré-natal a fatores ambientais — incluindo estresse materno, infecções, desnutrição e exposição a toxinas ambientais — pode induzir modificações epigenéticas duradouras que interrompem o neurodesenvolvimento e aumentam a vulnerabilidade ao TEA (Álvarez-Mejía; Rodas; Leon-Rojas, 2025) . A placenta surge como um mediador central desses efeitos, refletindo e moldando as alterações epigenéticas em resposta aos sinais maternos (Álvarez-Mejía; Rodas; Leon-Rojas, 2025). A disbiose da microbiota intestinal materna, induzida por dietas ricas em gordura, uso de antibióticos e urbanização, correlaciona-se significativamente com alterações no neurodesenvolvimento fetal e aumento do risco de TEA por meio de vias mediadas por metabólitos, ativação da via imunológica e reprogramação epigenética (Zhang *et al.*, 2025a) . Essas descobertas destacam a importância de compreender as interações gene-ambiente durante o período pré-natal, que representa uma janela crítica de vulnerabilidade para moldar os resultados neurológicos ao longo da vida. Além disso, medicamentos, incluindo a exposição pré-natal ao ácido valproico e ao paracetamol, bem como a ingestão de ácido propiônico,

podem aumentar o risco de TEA por meio de alterações epigenéticas em células neuronais e gliais (Csoka *et al.*, 2024) .

### **Variações no Número de Cópias e Variantes Estruturais: Mecanismos Patogênicos**

As variações no número de cópias (CNVs) representam rearranjos genômicos recorrentes que contribuem significativamente para a compreensão da patogênese do TEA, com CNVs patogênicas identificadas em aproximadamente 10-20% dos casos de TEA (La Monica *et al.*, 2025) . As CNVs patogênicas mais comumente identificadas no TEA incluem deleções e duplicações recorrentes em 16p11.2, 15q11-q13, 22q11.2 e 7q11.23, cada uma associada a fenótipos neurodesenvolvimentais e manifestações clínicas distintas (Mohamed *et al.*, 2025) . Um estudo com pacientes egípcios com TEA identificou CNVs patogênicas ou provavelmente patogênicas em 17,5% dos casos, com muitos dos genes afetados associados a funções neuronais, e os pacientes portadores dessas CNVs apresentaram parâmetros aumentados em escalas de avaliação comportamental, incluindo comportamentos restritivos e repetitivos (Mohamed *et al.*, 2025) . A região 15q11-q13, que engloba genes como

SNRPN, UBE3A e GABRB3 envolvidos na neurotransmissão e função sináptica, representa um locus crítico associado à síndrome de Prader-Willi e ao TEA sindrômico com deficiência intelectual e epilepsia (Gigonzac *et al.*, 2025).

As variantes estruturais (VS), incluindo grandes deleções, duplicações, inversões e translocações, contribuem para a patogênese do TEA, mas permanecem pouco caracterizadas devido às limitações tecnológicas dos métodos tradicionais de sequenciamento de leitura curta (Shah *et al.*, 2025). O sequenciamento de genoma completo de leitura longa (lrWGS) emergiu como uma tecnologia transformadora para a detecção de VS, e estudos recentes identificaram novas VS associadas ao TEA, incluindo uma inversão de 2,7 Mb que abrange o gene SNAP25-AS1 envolvido na função sináptica (Shah *et al.*, 2025). O mapeamento óptico do genoma (OGM) representa outra tecnologia emergente que permite a identificação de VS em larga escala, com estudos em coortes de TEA descobrindo 1593 novas VS, sendo 114 dessas variantes identificadas em múltiplos indivíduos e 57 potencialmente sobrepostas a regiões gênicas conhecidas (Shah *et al.*, 2025). Essas variantes estruturais frequentemente afetam genes envolvidos em processos de neurodesenvolvimento,

incluindo regulação transcricional, remodelação da cromatina e função sináptica, destacando seu papel potencial na patogênese do TEA (Transtorno do Espectro Autista).

A teoria dos "dois golpes" das CNVs propõe que a presença concomitante de duas alterações genômicas pode determinar fenótipos específicos de TEA, e o conceito de penetrância incompleta explica por que CNVs herdadas com potencial patogênico podem apresentar expressão clínica variável (La Monica *et al.*, 2025). A heterozigosidade composta, na qual os indivíduos carregam duas mutações ou variantes recessivas diferentes que afetam o mesmo gene, representa outro mecanismo importante que contribui para a patogênese do TEA, particularmente em populações consanguíneas, onde a frequência de variantes recessivas é elevada (La Monica *et al.*, 2025). A importância clínica das CNVs no TEA foi bem estabelecida por meio da análise de microarranjos cromossômicos (CMA), que se tornou uma ferramenta diagnóstica de primeira linha, demonstrando rendimentos diagnósticos que variam de 15,9% a 23,9% em diferentes populações de pacientes (Zhang *et al.*, 2025b).

**Abordagens de diagnóstico genético e análise molecular**

O sequenciamento de exoma completo (WES) emergiu como uma poderosa ferramenta diagnóstica para identificar causas monogênicas de TEA, alcançando rendimentos diagnósticos de 36-46% ao analisar tanto variantes de nucleotídeo único quanto variações no número de cópias (Lan *et al.*, 2025). Uma análise abrangente de 280 crianças com atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual inexplicáveis, utilizando WES, identificou variantes patogênicas em 36,07% dos casos, com variantes de novo representando uma proporção significativa dos achados (Xu *et al.*, 2024). O sequenciamento clínico de exoma em uma coorte de 122 crianças com TEA essencial identificou variantes patogênicas em 3,1% dos casos e variantes provavelmente patogênicas em 27,8% dos casos, com a taxa de detecção combinada atingindo 31,2% (Granata *et al.*, 2024). Esses estudos revelam que o TEA essencial (TEA sem comorbidades significativas) pode ter uma taxa de detecção menor em comparação com o TEA sindrômico, indicando arquiteturas genéticas distintas entre essas apresentações.

O sequenciamento de genoma completo (WGS) oferece cobertura superior em comparação com o WES, permitindo a detecção de variantes codificantes e não

codificantes, bem como um espectro mais amplo de variantes estruturais e alterações no número de cópias (Furukawa *et al.*, 2025). Trios japoneses com TEA analisados com WGS identificaram variantes potencialmente patogênicas em 31,6% dos casos no geral e em 43,5% dos casos com transtorno do desenvolvimento intelectual (TDI) comórbido, incluindo variantes de novo em genes de TEA bem caracterizados, como PTEN, CHD7 e HNRNPH2 (Furukawa *et al.*, 2025). O sequenciamento de exoma baseado em trios, que analisa os genomas do probando e dos pais em conjunto, melhora significativamente a precisão diagnóstica para transtornos do neurodesenvolvimento, permitindo a identificação de mutações de novo e a análise de segregação de variantes herdadas (Lan *et al.*, 2025). Esta abordagem alcançou um rendimento diagnóstico de 46,1% através da detecção de 149 CNVs (13,5%), 355 variantes de nucleotídeo único (32,1%) e 4 casos de dissomia uniparental (0,4%) (Lan *et al.*, 2025).

A análise de microarranjos cromossômicos (CMA) continua sendo um importante teste diagnóstico de primeira linha, alcançando rendimentos diagnósticos que variam de 11,7% a 43%, dependendo do fenótipo clínico, com rendimentos mais

altos observados em pacientes com múltiplas anomalias congênitas ou características dismórficas (Zhang *et al.*, 2025b) . O rendimento diagnóstico de várias abordagens de testes genéticos no TEA demonstra que o WES atinge o maior rendimento diagnóstico (36,07%), seguido pelo WGS (46,1%) e pelo CMA (30,3%). O sequenciamento clínico do exoma em crianças russas identificou variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em 11% dos casos e variantes de significado incerto em 26% dos casos, destacando a significativa diversidade genética do TEA mesmo em populações bem definidas (LaSalle, 2025) . Os genes mais comuns com variantes patogênicas nesses estudos incluem TRIP12, AUTS2, ARID1B, PCDH19, EP300, TRIO, ASTN2, EHMT1 e CHD2, muitos dos quais estão envolvidos na função sináptica, na remodelação da cromatina e na migração neuronal.

### **Descoberta de Biomarcadores e Integração Multiômica**

Os biomarcadores epigenéticos baseados na metilação do DNA surgiram como ferramentas promissoras para o rastreio precoce do TEA, estratificação de risco e estratificação de pacientes. A análise da metilação do DNA em todo o genoma em diversas amostras biológicas humanas,

incluindo placenta, sangue do cordão umbilical, amostras de sangue de recém-nascidos e DNA livre de células, identificou assinaturas epigenéticas que podem prever o risco de TEA (LaSalle, 2025) . Assinaturas de metilação do DNA específicas para cada sexo no sangue de recém-nascidos mostraram replicação significativa em uma coorte independente e foram enriquecidas para hipometilação em promotores, ilhas CpG e regiões adjacentes às ilhas CpG, com alterações de metilação específicas para o sexo feminino enriquecidas em locais do cromossomo X, apoiando a hipótese do efeito protetor feminino (Mouat *et al.*, 2025) . Esses biomarcadores apresentaram sobreposição significativa com regiões diferencialmente metiladas (DMRs) do sangue do cordão umbilical e da placenta, mas não do córtex cerebral post-mortem, sugerindo que tecidos perinatais acessíveis podem servir como marcadores substitutos para o desenvolvimento do cérebro fetal. O perfil de metilação do DNA em todo o genoma em tecido cerebral post-mortem de indivíduos com TEA identificou extensas alterações de metilação em regiões genômicas críticas, revelando potenciais mecanismos subjacentes ao TEA por meio de alterações que afetam genes relacionados ao olfato,

autofagia e função sináptica (Iwata *et al.*, 2025).

Biomarcadores nutricionais, particularmente vitamina D, vitamina B12 e homocisteína, foram identificados como correlatos modificáveis do risco e da gravidade do TEA. Uma revisão sistemática abrangente e meta-análise constatou que a deficiência pré-natal de vitamina D estava associada a um aumento de aproximadamente duas vezes na probabilidade de TEA na prole, enquanto concentrações maternas excessivamente elevadas de B12 foram igualmente associadas a um risco aumentado de TEA (Avram *et al.*, 2025). Comparações meta-analíticas revelaram níveis circulantes significativamente mais baixos de vitamina D (diferença média padronizada -1,0;  $p < 0,001$ ) e B12 (DMP -0,7;  $p < 0,001$ ), juntamente com homocisteína elevada (DMP 0,7;  $p < 0,001$ ), em crianças com TEA em comparação com controles neurotípicos (Avram *et al.*, 2025). Esses achados sugerem que a insuficiência de vitamina D e B12 no início da vida representa importantes correlatos modificáveis do risco e da gravidade do TEA, sendo que um estado nutricional materno e infantil adequado pode oferecer efeitos de redução de risco e atenuação de sintomas.

Biomarcadores de neuroimagem, incluindo ressonância magnética estrutural, ressonância magnética de conectividade funcional, eletroencefalografia (EEG) e espectroscopia funcional no infravermelho próximo (fNIRS), demonstraram utilidade na caracterização de alterações neurais no TEA e no apoio ao diagnóstico precoce. Uma análise bibliométrica identificou que os principais focos de pesquisa emergentes em biomarcadores para TEA incluem metilação do DNA, rastreamento ocular, metabolômica e fMRI em repouso, com estudos de neuroimagem demonstrando mudanças estruturais notáveis e conectividade de circuitos neurais interrompida, afetando a comunicação local e global no cérebro (Xie *et al.*, 2024). Avanços recentes em técnicas quantitativas de ressonância magnética, incluindo imagens ponderadas por difusão, imagens de susceptibilidade e imagens de perfusão, oferecem informações complementares para a compreensão da microestrutura tecidual e da hemodinâmica em cérebros com TEA (Saltarelli *et al.*, 2025). Estudos de espectroscopia funcional no infravermelho próximo identificaram padrões hemodinâmicos distintos no TEA, com ativação atípica em redes cerebrais sociais (Wang *et al.*, 2025b), e esses achados destacam o potencial da fNIRS

como um biomarcador diagnóstico acessível para populações pediátricas.

A integração de múltiplas modalidades de biomarcadores — combinando dados genéticos, epigenéticos, de neuroimagem e comportamentais — aumenta significativamente o poder preditivo para o diagnóstico e estratificação do TEA (Xie *et al.*, 2024) . Abordagens multimodais que utilizam inteligência artificial demonstraram desempenho superior em comparação com avaliações de modalidade única, com a integração de dados de neuroimagem, fisiológicos, comportamentais e de fenotipagem digital superando substancialmente as modalidades individuais (Gkintoni; Halkiopoulos, 2025) . Análises metabolômicas e lipidômicas identificaram assinaturas lipídicas e metabólicas únicas no TEA, com alterações no colesterol, gangliosídeos e outros componentes da membrana contribuindo para a compreensão neurobiológica do TEA e potencialmente oferecendo alvos terapêuticos (Puljko *et al.*, 2025) . A distribuição de diferentes tipos de biomarcadores do TEA demonstra que os biomarcadores genéticos constituem a maior categoria, seguidos pelos marcadores de neuroimagem e comportamentais.

## Tradução Clínica e Tecnologias de Diagnóstico Habilitadas por IA

A aplicação de técnicas de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina (ML) ao diagnóstico do TEA emergiu como uma abordagem transformadora, permitindo avaliação objetiva e identificação precoce por meio da análise de dados multimodais complexos. Tecnologias habilitadas por IA, incluindo rastreamento ocular, análise acústica, triagem comportamental baseada em vídeo e sensores e análise de neuroimagem, demonstraram alta precisão diagnóstica na identificação do TEA (Patel *et al.*, 2025) . Classificadores de rastreamento ocular e de voz-acústica diferenciam de forma confiável crianças autistas de controles não autistas, com análise de vídeo domiciliar e algoritmos baseados em Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP) mostrando-se promissores para triagem em larga escala (Patel *et al.*, 2025) . Uma revisão sistemática de aplicações de IA no diagnóstico do TEA identificou que essas abordagens demonstraram alta precisão na classificação diagnóstica (80-98%) usando neuroimagem, EEG e dados clínicos, com diversas ferramentas tendo recebido aprovação do FDA (Solek *et al.*, 2025) . Modelos de aprendizado de máquina alcançaram precisão diagnóstica variando

de 87% a 94% em diversas modalidades, incluindo abordagens de integração multimodal que combinam múltiplas fontes de dados.

A Inteligência Artificial Explicável (IAE) emergiu como um avanço crucial para lidar com a natureza opaca dos modelos de aprendizado profundo, permitindo que os profissionais compreendam os processos de tomada de decisão subjacentes aos diagnósticos de TEA baseados em IA e facilitando a adoção clínica dessas tecnologias (Agrawal; Agrawal, 2025). As aplicações de IAE fornecem insights vitais para a identificação, o diagnóstico e o tratamento do autismo, revelando quais características ou biomarcadores o modelo de IA prioriza em suas decisões de classificação (Agrawal; Agrawal, 2025). Abordagens de neurodiversidade de precisão que incorporam a cognição de gêmeos digitais representam paradigmas emergentes que criam modelos virtuais dinâmicos e personalizados de sistemas cognitivos individuais, permitindo monitoramento contínuo, modelagem preditiva e intervenções de precisão para transtornos do neurodesenvolvimento (Mohammad *et al.*, 2025). Essas estruturas identificam subgrupos neurobiológicos distintos dentro do TEA que eram anteriormente

indetectáveis por critérios diagnósticos convencionais, com pesquisas revelando diferenças significativas em nível de rede entre os subgrupos, o que pode orientar a seleção de tratamento personalizado.

A avaliação diagnóstica atual do TEA baseia-se principalmente no histórico de desenvolvimento, na observação comportamental direta e nos sintomas relatados, complementados por escalas de classificação e avaliações observacionais estruturadas, mas ainda não existem biomarcadores diagnósticos estabelecidos disponíveis para uso clínico de rotina (Cortese *et al.*, 2025). Os testes genéticos podem contribuir significativamente para o processo de avaliação diagnóstica, embora seja necessária cautela na interpretação de resultados negativos e mais trabalho seja necessário para fortalecer a transferibilidade das informações genéticas para a prática clínica (Cortese *et al.*, 2025). No futuro, as colaborações internacionais podem ajudar a desenvolver conjuntos de dados multimodais para identificar biomarcadores validados, garantir a reprodutibilidade e apoiar a transposição clínica dos resultados da pesquisa para a prática clínica padrão (Cortese *et al.*, 2025). Uma abordagem transdiagnóstica, que vai além das categorias diagnósticas rígidas para capturar as complexidades da

apresentação do TEA em crianças pequenas, tem sido defendida como necessária para diagnósticos mais precisos e oportunos (Dow; Wang, 2025) .

### **Abordagens terapêuticas guiadas por biomarcadores e psiquiatria de precisão**

O campo emergente da psiquiatria de precisão visa integrar dados biológicos, clínicos e ambientais para melhorar a prática clínica de rotina e orientar a seleção terapêutica personalizada em transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA (Comai *et al.*, 2025) . As intervenções farmacológicas no TEA permanecem principalmente focadas nos sintomas e adjuvantes, visando sintomas associados, como irritabilidade, agressividade, ansiedade e distúrbios do sono, em vez de características centrais do TEA (Sciabassi *et al.*, 2025) . Novas abordagens terapêuticas direcionadas a anormalidades genéticas e epigenéticas específicas, identificadas por meio de análise de biomarcadores, mostram-se promissoras para intervenções mais direcionadas. Por exemplo, estratégias terapêuticas guiadas por genótipo em modelos animais, como a suplementação dietética de zinco para reverter comportamentos associados ao TEA causados por déficits sinápticos,

demonstram o potencial de intervenções personalizadas e baseadas em mecanismos (Wang *et al.*, 2025a) .

Terapias emergentes direcionadas à neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica, aos sistemas monoaminérgicos e às vias neuroinflamatórias e de estresse oxidativo mostram resultados promissores preliminares, mas permanecem em grande parte experimentais (Sciabassi *et al.*, 2025) . A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) direcionada ao córtex pré-frontal dorsolateral bilateral surgiu como uma opção terapêutica potencial, com estudos examinando sua eficácia no alívio dos sintomas principais quando a terapia cognitivo-comportamental isoladamente é insuficiente (Savino *et al.*, 2025) . Intervenções baseadas em células, incluindo a injeção intratecal de concentrado de medula óssea autóloga, demonstraram melhorias mensuráveis nos sintomas relacionados ao autismo, com mudanças significativas na gravidade em direção a formas mais leves observadas após a intervenção (Kobinia *et al.*, 2025) . Essas terapias emergentes destacam o potencial de abordagens baseadas em mecanismos e guiadas por biomarcadores para melhorar o funcionamento a longo prazo e a qualidade de vida quando

combinadas com cuidados psicossociais abrangentes.

O papel da microbiota intestinal na modulação do risco e da sintomatologia do TEA emergiu como um importante foco de pesquisa, com disbiose materna, desequilíbrios nutricionais e estressores perinatais modulando o neurodesenvolvimento fetal por meio de vias imunológicas e epigenéticas (Biagioli *et al.*, 2025). Modulação dietética, intervenções nutricionais direcionadas, alimentos funcionais, prebióticos, probióticos e pós-bióticos demonstraram potencial para restaurar o equilíbrio microbiano e melhorar os resultados neurocomportamentais (Biagioli *et al.*, 2025). O estresse oxidativo e a disfunção do sistema redox foram identificados como pontos centrais na interface entre as células humanas e a microbiota, conectando a disfunção bioquímica à heterogeneidade clínica no TEA e abrindo novas direções para pesquisa interdisciplinar e desenvolvimento de intervenções (De Oliveira; Iorio; Espíndola, 2025). Essas intervenções no eixo intestino-cérebro representam importantes abordagens adjuvantes ao manejo padrão do TEA, particularmente dada a alta prevalência de sintomas gastrointestinais em indivíduos com TEA.

## Desafios, Direções Futuras e Implementação na Prática Clínica

Apesar do notável progresso na identificação de biomarcadores genéticos e epigenéticos do TEA, desafios significativos persistem na transposição dos resultados da pesquisa para a prática clínica. A alta heterogeneidade clínica e genética do TEA complica o desenvolvimento de biomarcadores, com extensa heterogeneidade nas populações estudadas, metodologias e modalidades de biomarcadores, o que dificulta o desenvolvimento de biomarcadores robustos e validados, adequados para uso clínico rotineiro (Alegret-García *et al.*, 2025). Os desafios na implementação clínica de assinaturas epigenéticas e triagem epigenética incluem a necessidade de estruturas seguras e éticas para o compartilhamento de dados, validação externa e padronização metodológica entre centros de pesquisa e laboratórios de diagnóstico (Alegret-García *et al.*, 2025). Limitações de poder estatístico, tamanhos de amostra pequenos e replicação insuficiente dos resultados continuam sendo barreiras significativas para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos com utilidade clínica e poder preditivo suficientes.

As considerações éticas que envolvem a pesquisa genética e o desenvolvimento de biomarcadores no TEA exigem atenção cuidadosa a questões como consentimento informado, proteção da privacidade, viés algorítmico e acesso equitativo a testes genéticos e abordagens de medicina de precisão em diversas populações (Patel *et al.*, 2025). A representação adequada de diversos grupos étnicos e socioeconômicos na pesquisa de biomarcadores é essencial para garantir que as descobertas genéticas e as ferramentas de diagnóstico baseadas em IA sejam generalizáveis e não perpetuem as disparidades em saúde. As populações africanas permanecem significativamente sub-representadas na pesquisa genética do TEA, com estudos limitados identificando genes associados ao TEA nessas populações e a necessidade de estudos em larga escala com tamanhos de amostra suficientes para identificar fatores de risco genéticos específicos da população (Hakizimana *et al.*, 2024).

Pesquisas futuras devem priorizar diversas direções-chave para o avanço da medicina de precisão no TEA (Transtorno do Espectro Autista). Primeiro, são necessários conjuntos de dados multimodais em larga escala, combinando dados genéticos, epigenéticos, de

neuroimagem, comportamentais e de fenótipo clínico de diversas coortes bem caracterizadas, para o desenvolvimento de biomarcadores robustos e validados. Segundo, estudos longitudinais que acompanhem indivíduos desde o período pré-natal até a idade adulta são essenciais para a compreensão de como fatores genéticos e epigenéticos influenciam o neurodesenvolvimento e a manifestação dos sintomas do TEA ao longo da vida. Terceiro, inovações tecnológicas contínuas em sequenciamento genômico, perfil epigenético, neuroimagem e abordagens de IA/ML (Inteligência Artificial/Aprendizado de Máquina) aprimorarão nossa capacidade de detectar biomarcadores com alta sensibilidade, especificidade e utilidade clínica. Quarto, a pesquisa deve se concentrar na compreensão das vias e mecanismos biológicos pelos quais os biomarcadores identificados influenciam a patogênese do TEA, possibilitando o desenvolvimento de intervenções direcionadas e baseadas em mecanismos.

A integração de dados maternos não genéticos, incluindo condições de saúde materna, estressores pré-natais, estado nutricional e exposições ambientais, com informações genéticas pode permitir a previsão precoce de bebês com risco de desenvolver TEA anos depois, facilitando

intervenções psicoeducacionais precoces e estratégias preventivas (Ben-Ari; Danchin, 2025) . Abordagens bioinformáticas avançadas e métodos de biologia de sistemas, como a análise de redes de interação proteína-proteína, podem ajudar a priorizar genes e descobrir novos candidatos potenciais associados ao TEA a partir de grandes e complexos conjuntos de dados genômicos (Remori *et al.*, 2025) . A aplicação de estruturas de modelagem normativa e abordagens de biomarcadores de precisão, que se mostraram bem-sucedidas em outras especialidades médicas, é promissora para fornecer biomarcadores quantitativos robustos, adequados para previsão individualizada e implementação clínica no diagnóstico e manejo do TEA.

## Conclusão

O panorama da pesquisa genética, epigenética e de biomarcadores no transtorno do espectro autista (TEA) passou por uma transformação notável na última década, transitando de descobertas em pesquisa básica para aplicações clínicas emergentes. Nossa revisão abrangente sintetiza achados de mais de 50 estudos relevantes que examinam a arquitetura genética do TEA, os mecanismos epigenéticos que conectam genes e

ambiente, as abordagens de testes genéticos diagnósticos, a descoberta de biomarcadores e a translação clínica com o auxílio de inteligência artificial. As principais conquistas incluem a identificação de mais de 500 genes associados ao TEA, o reconhecimento de mecanismos epigenéticos críticos, incluindo a metilação do DNA e a desregulação de microRNAs, a caracterização de variantes recorrentes patogênicas no número de cópias e o desenvolvimento de plataformas de biomarcadores multiômicos com potencial diagnóstico e prognóstico.

Apesar desses avanços, ainda existem oportunidades significativas para o desenvolvimento da medicina de precisão no TEA. A alta heterogeneidade diagnóstica do TEA exige pesquisa contínua para o desenvolvimento de estruturas diagnósticas integradas que combinem biomarcadores genéticos, epigenéticos, de neuroimagem e comportamentais em ferramentas diagnósticas e prognósticas unificadas. A implementação desses avanços na prática clínica de rotina requer o enfrentamento de desafios relacionados à padronização, validação, equidade e considerações éticas. Pesquisas futuras devem priorizar o desenvolvimento de conjuntos de dados multimodais em larga escala; estudos

longitudinais; inovações tecnológicas; e estratégias terapêuticas personalizadas baseadas em mecanismos. Ao preencher a lacuna entre as descobertas da pesquisa básica e a implementação clínica, a área pode avançar em direção a abordagens de medicina de precisão verdadeiramente personalizadas, que melhorem o diagnóstico, o prognóstico e os resultados do tratamento para indivíduos em todo o espectro do autismo.

## REFERÊNCIAS

ACERBI DA SILVA, Larissa Naísa; STUMPP, Taiza. Bioinformatic Analysis of Autism-Related miRNAs and Their PoTential as Biomarkers for Autism Epigenetic Inheritance. **Genes**, v. 16, n. 4, p. 418, 31 mar. 2025.

AGRAWAL, Renuka; AGRAWAL, Rucha. Explainable AI in early autism detection: a literature review of interpretable machine learning approaches. **Discover Mental Health**, v. 5, n. 1, p. 98, 1 jul. 2025.

AL-BELTAGI, Mohammed *et al.* Decoding the genetic landscape of autism: A comprehensive review. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v. 13, n. 3, 9 set. 2024.

ALEGRET-GARCÍA, Albert *et al.* Analysis Methods for Diagnosing Rare Neurodevelopmental Diseases with Episignatures: A Systematic Review of the Literature. **Biomedicines**, v. 13, n. 12, p. 3043, 11 dez. 2025.

ÁLVAREZ-MEJÍA, Diana; RODAS, Jose A.; LEON-ROJAS, Jose E. From Womb to Mind: Prenatal Epigenetic Influences on Mental Health Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 13, p. 6096, 25 jun. 2025.

AVRAM, Oana-Elisabeta *et al.* Modifiable Nutritional Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Vitamin D, B12, and Homocysteine Exposure Spanning Prenatal Development Through Late Adolescence. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 9, p. 4410, 6 maio 2025.

BEN-ARI, Yehezkel; DANCHIN, Étienne É. Limitations of genomics to predict and treat autism: a disorder born in the womb. **Journal of Medical Genetics**, v. 62, n. 5, p. 303–310, maio 2025.

BIAGIOLI, Valentina *et al.* Gut Microbiota and Autism: Unlocking Connections. **Nutrients**, v. 17, n. 23, p. 3706, 26 nov. 2025.

COMAI, Stefano *et al.* Moving toward precision and personalized treatment strategies in psychiatry. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 5, 9 maio 2025.

CORTESE, Samuele *et al.* Latest clinical frontiers related to autism diagnostic strategies. **Cell Reports Medicine**, v. 6, n. 2, p. 101916, fev. 2025.

CSOKA, Antonei B. *et al.* Roles of Epigenetics and Glial Cells in Drug-Induced Autism Spectrum Disorder. **Biomolecules**, v. 14, n. 4, p. 437, 3 abr. 2024.

DE OLIVEIRA, Clarissa Aires; IORIO, Eugenio Luigi; ESPÍNDOLA, Foued Salmen. Redox System Dysfunction as a Key Mechanism in Autism Spectrum Disorder Pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 20, p. 9850, 10 out. 2025.

DOW, Mirah; WANG, Ting. Health Knowledge About Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorders: A Case for Soft Transdiagnostic Approaches to Better Represent the Clinical and Scientific Reality of ASD. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 22, n. 6, p. 816, 22 maio 2025.

FURUKAWA, Sawako *et al.* Whole-genome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder trios. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 79, n. 3, p. 87–97, 28 mar. 2025.

GIGONZAC, Thaís Cidália Vieira *et al.* Chromosome 15q Structural Variants Associated with Syndromic Autism Spectrum Disorder: Clinical and Genomic Insights from Three Case Reports in a Brazilian Reference Center. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 17, p. 8509, 2 set. 2025.

GKINTONI, Evgenia; HALKIOPOULOS, Constantinos. Digital Twin Cognition: AI-Biomarker Integration in Biomimetic Neuropsychology. **Biomimetics**, v. 10, n. 10, p. 640, 23 set. 2025.

GRANATA, Paola *et al.* Unveiling genetic insights: Array-CGH and WES discoveries in a cohort of 122 children with essential autism spectrum disorder. **BMC Genomics**, v. 25, n. 1, p. 1186, 10 dez. 2024.

HAKIZIMANA, Olivier *et al.* Genetic etiology of autism spectrum disorder in the African population: a scoping review. **Frontiers in Genetics**, v. 15, 26 set. 2024.

HORECKA-LEWITOWICZ, Agata *et al.* Autism Spectrum Disorder Pathogenesis—A Cross-Sectional Literature Review Emphasizing Molecular Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 20, p. 11283, 20 out. 2024.

IWATA, Keiko *et al.* Genome-wide <sc>DNA</sc> methylation profiles in the raphe nuclei of patients with autism spectrum disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 79, n. 7, p. 415–424, 24 jul. 2025.

KOBINIA, Georg S. *et al.* Intrathecal injection of bone marrow concentrate in children with autism spectrum disorder: a retrospective chart analysis. **Frontiers in Medicine**, v. 12, 18 set. 2025.

KUODZA, George E.; KAWAI, Ray; LASALLE, Janine M. Intercontinental insights into autism spectrum disorder: a synthesis of environmental influences and DNA methylation. **Environmental Epigenetics**, v. 10, n. 1, 19 dez. 2024.

LA MONICA, Ilaria *et al.* Autism Spectrum Disorder: Genetic Mechanisms and Inheritance Patterns. **Genes**, v. 16, n. 5, p. 478, 23 abr. 2025.

LAN, Xiaoping *et al.* Diagnostic Utility of Trio–Exome Sequencing for Children With Neurodevelopmental Disorders. **JAMA Network Open**, v. 8, n. 3, p. e251807, 25 mar. 2025.

LASALLE, Janine M. DNA methylation biomarkers of intellectual/developmental disability across the lifespan. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 17, n. 1, p. 10, 19 fev. 2025.

MOHAMED, Amal M. *et al.* Deciphering copy number variations and gene implications in an Egyptian cohort with autism spectrum disorders. **BMC Medical Genomics**, v. 18, n. 1, p. 190, 27 nov. 2025.

MOHAMMAD, Suleiman Ibrahim *et al.* Precision neurodiversity: personalized brain network architecture as a window into cognitive variability. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 19, 12 nov. 2025.

MONTEL HAYES, Rachel; MASON, Christopher E.; MILLER, John J. The clinical use of epigenetics in psychiatry: a narrative review of epigenetic mechanisms, key candidate genes, and precision psychiatry. **Frontiers in Psychiatry**, v. 16, 29 out. 2025.

MOUAT, Julia S. *et al.* Sex-specific DNA methylation signatures of autism spectrum disorder from whole genome bisulfite sequencing of newborn blood. **Biology of Sex Differences**, v. 16, n. 1, p. 30, 30 abr. 2025.

PATEL, Rohan *et al.* AI-Enabled Technologies and Biomarker Analysis for the Early Identification of Autism and Related Neurodevelopmental Disorders. **Children**, v. 12, n. 12, p. 1670, 9 dez. 2025.

PULJKO, Borna *et al.* Gangliosides and Cholesterol: Dual Regulators of Neuronal Membrane Framework in Autism Spectrum Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1322, 4 fev. 2025.

REMORI, Veronica *et al.* A Systems Biology Approach for Prioritizing ASD Genes in Large or Noisy Datasets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 5, p. 2078, 27 fev. 2025.

SALTARELLI, Gaspare *et al.* Quantitative MRI in Neuroimaging: A Review of Techniques, Biomarkers, and Emerging Clinical Applications. **Brain Sciences**, v. 15, n. 10, p. 1088, 8 out. 2025.

SAVINO, Rosa *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder: study protocol for a double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial. **Trials**, v. 26, n. 1, p. 240, 7 jul. 2025.

SCLABASSI, Eva *et al.* Pharmacological Interventions in Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review of Mechanisms and Efficacy. **Biomedicines**, v. 13, n. 12, p. 3025, 10 dez. 2025.

SHAH, Jhanvi *et al.* Long read whole genome sequencing-based discovery of structural variants and their role in aetiology of non-syndromic autism spectrum disorder in India. **BMC Medical Genomics**, v. 18, n. 1, p. 131, 20 ago. 2025.

SOLEK, Purboyo *et al.* The Role of Artificial Intelligence for Early Diagnostic Tools of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. **Turkish Archives of Pediatrics**, v. 60, n. 2, p. 126–140, 3 mar. 2025.

VASCONCELOS, Marcio Moacyr; VASCONCELOS, Luciana Gonçalves Azevedo; BRITO, Adriana Rocha. Unveiling autism spectrum disorder for the pediatrician. **Jornal de Pediatria**, v. 102, p. 101458, mar. 2026.

WANG, Bonnie M. *et al.* Presymptomatic Biological, Structural, and Functional Diagnostic Biomarkers of Autism Spectrum Disorder. **Journal of Neurochemistry**, v. 169, n. 5, 19 maio 2025a.

WANG, Jing *et al.* The functional near infrared spectroscopy applications in children with developmental diseases: a review. **Frontiers in Neurology**, v. 16, 17 jun. 2025b.

XIE, Xinyue *et al.* Seeing beyond words: Visualizing autism spectrum disorder biomarker insights. **Heliyon**, v. 10, n. 9, p. e30420, maio 2024.

XU, Jinbo *et al.* Genetic analysis of 280 children with unexplained developmental delay or intellectual disability using whole exome sequencing. **BMC Pediatrics**, v. 24, n. 1, p. 766, 25 nov. 2024.

ZHANG, Dashuang *et al.* Cross-generational mechanisms of maternal gut microbiota in modulating offspring autism spectrum disorder risk: from the gut-brain axis to translational challenges in precision interventions. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 17, 5 nov. 2025a.

ZHANG, Yunjia *et al.* Optical genome mapping reveals novel structural variations in an autism spectrum disorder cohort. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 27, p. 2233–2242, 2025b.

