



Fatores Epigenéticos no Transtorno do Espectro Autista: Interações entre Genética, Ambiente e Neurodesenvolvimento

Ana Paula Jorge Gonçalves de Oliveira¹, Zoraia Cajueiro de Oliveira², Nathan Borges Marretto³, Fernanda Moura Prado Cassara³, Brenno Franco Silva da Costa⁴, Luiz Eduardo Okada Barbosa⁵, Stephano Rodrigo Silva Xavier⁶, Cezar Ernani Mancini⁷, Daniel Nassau de Araujo⁷, Tayana da Silva Moura Garcia⁷, Arthur Schneider de Almeida⁸, Mariana Luísa da Silva Azevedo⁹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v7n1p1041-1048>

Artigo recebido em 23 de Novembro e publicado em 13 de Janeiro de 2025

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno neurodesenvolvimental complexo, caracterizado por déficits na interação social, dificuldades na comunicação e comportamentos repetitivos e restritos. Estudos recentes sugerem que, além dos fatores genéticos, mecanismos epigenéticos — como metilação do DNA, modificações de histonas e RNA não codificante — desempenham papéis essenciais na regulação da expressão gênica relacionada ao desenvolvimento cerebral. Esses mecanismos são frequentemente modulados por fatores ambientais, incluindo exposição a substâncias químicas, nutrição materna, estresse e infecções durante a gestação. A integração entre predisposição genética, alterações epigenéticas e influências ambientais pode explicar a heterogeneidade clínica observada no TEA. Pesquisas apontam que abordagens baseadas em assinaturas epigenéticas têm potencial para refinar diagnósticos, identificar novos alvos terapêuticos e personalizar intervenções clínicas. Portanto, a compreensão aprofundada dessas interações é crucial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes no diagnóstico precoce e no manejo terapêutico do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Epigenética, Metilação do DNA, Fatores Ambientais, Neurodesenvolvimento.



Epigenetic Factors in Autism Spectrum Disorder: Interactions Between Genetics, Environment, and Neurodevelopment

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition characterized by deficits in social interaction, communication difficulties, and repetitive and restricted behaviors. Recent studies suggest that, in addition to genetic factors, epigenetic mechanisms — such as DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA — play essential roles in regulating gene expression related to brain development. These mechanisms are often influenced by environmental factors, including exposure to chemicals, maternal nutrition, stress, and infections during pregnancy. The integration of genetic predisposition, epigenetic changes, and environmental influences may explain the clinical heterogeneity observed in ASD. Research indicates that approaches based on epigenetic signatures hold promise for refining diagnostics, identifying novel therapeutic targets, and personalizing clinical interventions. Therefore, a deeper understanding of these interactions is crucial for developing more effective strategies for early diagnosis and therapeutic management of ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Epigenetics, DNA Methylation, Environmental Factors, Neurodevelopment.

Instituição afiliada

Universidade Estácio de Sá (UNESA)
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)
Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
Instituto de Educação Médica (IDOMED)
Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)
Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)
Centro Universitário de Valença (UNIFAA)
Universidade de Vila Velha (UVV)
Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

Autor correspondente: Ana Paula Jorge Gonçalves de Oliveira aninhapaula19@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno neurodesenvolvimental complexo e heterogêneo, caracterizado por déficits na interação social, dificuldades na comunicação e comportamentos repetitivos e restritos. Sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas, afetando cerca de 1% da população mundial (Yu et al., 2015; Waye & Cheng, 2018). Embora haja consenso sobre a forte contribuição genética para a etiologia do TEA, estudos recentes apontam que fatores epigenéticos e ambientais desempenham um papel igualmente crucial no desenvolvimento e manifestação do transtorno (Bhandari et al., 2020; Siu & Weksberg, 2017).

A epigenética, definida como as alterações na expressão gênica que não envolvem modificações na sequência do DNA, tem sido amplamente investigada na patogênese do TEA. Mecanismos como metilação do DNA, modificações de histonas e a ação de RNAs não codificantes têm sido associados à regulação de genes essenciais para o desenvolvimento cerebral (Yu et al., 2015; Siu & Weksberg, 2017). Essas alterações epigenéticas, por sua vez, podem ser influenciadas por fatores ambientais, como exposição a substâncias químicas, dieta materna inadequada, estresse pré-natal e infecções durante a gestação (Bhandari et al., 2020; Waye & Cheng, 2018).

Estudos recentes demonstram que alterações epigenéticas impactam diretamente vias críticas no desenvolvimento neural, como a sinalização glutamatérgica, o equilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias e a ativação de células gliais, resultando em alterações comportamentais típicas do TEA (Bhandari et al., 2020). Além disso, pesquisas indicam que desregulações epigenéticas podem mediar a interação entre predisposições genéticas e exposições ambientais, potencializando ou atenuando os riscos associados ao transtorno (Siu & Weksberg, 2017; Waye & Cheng, 2018).

Compreender como esses fatores epigenéticos interagem com predisposições genéticas e influências ambientais é essencial para avançar no desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Esta revisão tem como objetivo explorar a complexa integração entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais no desenvolvimento do TEA, destacando os principais mecanismos envolvidos e discutindo as perspectivas futuras para pesquisas e abordagens clínicas.

METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica narrativa foi realizada por meio de uma busca sistemática na base de dados PubMed, utilizando os seguintes descritores: "*Autism Spectrum Disorder*", "*Epigenetics*", "*DNA Methylation*", "*Environmental Factors*" e



"*Neurodevelopment*". Foram aplicados filtros para selecionar artigos publicados nos últimos anos, disponíveis em texto completo e em inglês ou português.

A busca resultou em 258 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados os estudos mais relevantes que abordavam a relação entre fatores epigenéticos, genéticos e ambientais no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Os artigos escolhidos foram analisados criticamente para a construção de uma síntese integrativa do conhecimento atual sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo de Lee *et al.* (2021), o uso da técnica de hibridação genômica comparativa em matriz (array-CGH) foi fundamental para identificar variantes cromossômicas significativas em pacientes com TEA. Com uma taxa de rendimento diagnóstico de 33,8%, a pesquisa destacou a deleção 15q11.2 como a CNV mais frequentemente associada ao TEA. Esse estudo reforça a importância das análises genéticas de alta precisão para a identificação de variações genômicas associadas ao autismo, especialmente aquelas que afetam vias essenciais para o desenvolvimento neural. Por outro lado, esses achados genéticos precisam ser interpretados à luz de mecanismos epigenéticos que modulam a expressão desses genes.

Siu *et al.* (2019) complementam essa perspectiva ao identificar assinaturas funcionais de metilação do DNA (DNAm) associadas a variantes específicas, como deleções em 16p11.2 e mutações no gene CHD8. Esses padrões epigenéticos não apenas diferenciaram subgrupos específicos de TEA, mas também sugeriram que as alterações na metilação do DNA afetam genes críticos para o desenvolvimento neural. A relevância desses achados é reforçada pela sobreposição de genes diferencialmente metilados com genes expressos em neurônios derivados de células pluripotentes induzidas, revelando um elo funcional entre genética, epigenética e desenvolvimento cerebral.

Em contraste, Gentilini *et al.* (2023) adotaram uma abordagem multinível, analisando a deriva epigenética, aceleração da idade e variações epigenéticas raras em amostras de sangue e tecido cerebral. Embora tenham identificado uma assinatura epigenética significativa no sangue, as amostras cerebrais não apresentaram o mesmo



padrão. Esses resultados sugerem que alterações epigenéticas no sangue podem refletir, ao menos parcialmente, mudanças no cérebro. A identificação de 41 genes com variações epigenéticas raras, muitos deles inéditos no contexto do TEA, destaca novos caminhos potenciais para investigações futuras.

No estudo de Nardone *et al.* (2017), uma análise detalhada do padrão de metilação do DNA no córtex frontal revelou 58 regiões diferencialmente metiladas (DMRs) associadas a genes do sistema GABAérgico, como ABAT e GABBR1, e a microRNAs específicos do cérebro. Esses genes desempenham papéis cruciais na regulação da neurotransmissão inibitória, cuja disfunção tem sido fortemente associada aos sintomas centrais do TEA. Além disso, a sobreposição dessas regiões metiladas com genes envolvidos no neurodesenvolvimento reforça a importância das alterações epigenéticas na patogênese do autismo.

Do ponto de vista funcional, Ali Raja *et al.* (2024) exploraram a relação entre o fator neurotrófico derivado da linha celular glial (GDNF) e os déficits cognitivos no TEA. Foi observado que pacientes com TEA apresentavam níveis séricos reduzidos de GDNF, o que estava correlacionado com um desempenho cognitivo mais baixo. Esses achados sugerem que alterações na expressão gênica de fatores neurotróficos podem ser mediadas por mecanismos epigenéticos, influenciando diretamente a plasticidade sináptica e o funcionamento cognitivo no TEA.

Além disso, Al-Ayadhi *et al.* (2019) demonstraram que a Terapia de Integração Auditiva (AIT) pode induzir aumentos significativos nos níveis de GDNF plasmático, acompanhados de melhorias nos sintomas comportamentais do TEA. Esses resultados sugerem que intervenções ambientais podem modular vias epigenéticas específicas, resultando em efeitos terapêuticos mensuráveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços recentes no estudo do Transtorno do Espectro Autista (TEA) destacam a importância de integrar fatores genéticos, epigenéticos e ambientais na compreensão de sua etiologia e desenvolvimento. Os mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, modificações de histonas e expressão de fatores neurotróficos, desempenham papéis críticos na regulação da expressão gênica durante o desenvolvimento neural. A



identificação de assinaturas epigenéticas específicas tem se mostrado promissora para diferenciar subgrupos homogêneos dentro do espectro, contribuindo para diagnósticos mais precisos e direcionados. Além disso, intervenções ambientais demonstraram potencial para modular vias epigenéticas, oferecendo novas perspectivas para abordagens terapêuticas. Assim, futuras pesquisas devem focar na integração desses mecanismos em abordagens clínicas personalizadas, com o objetivo de melhorar o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para indivíduos com TEA.

REFERÊNCIAS

AL-AYADHI, L.; EL-ANSARY, A.; BJØRKLUND, G.; CHIRUMBOLO, S.; MOSTAFA, G. A. Impact of Auditory Integration Therapy (AIT) on the Plasma Levels of Human Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) in Autism Spectrum Disorder. *J Mol Neurosci.*, v. 68, n. 4, p. 688-695.

ALI RAJA, S.; BATOOL, A.; SANA, M.; KHALIQ, H. M. H.; CHOUDHRY, F.; DEVI, D. Exploring the Mechanisms of Neuronal Protection by Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Autism Spectrum Disorder. *Cureus.*, v. 16, n. 10, p. e70913.

BHANDARI, R.; PALIWAL, J. K.; KUHAD, A. Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. *Adv Neurobiol.*, v. 24, p. 97-141.

GENTILINI, D.; CAVAGNOLA, R.; POSSENTI, I.; CALZARI, L.; RANUCCI, F.; NOLA, M.; OLIVOLA, M.; BRONDINO, N.; POLITI, P. Epigenetics of Autism Spectrum Disorders: A Multi-level Analysis Combining Epi-signature, Age Acceleration, Epigenetic Drift and Rare Epivariations Using Public Datasets. *Curr Neuropharmacol.*, v. 21, n. 11, p. 2362-2373.

LEE, C. L.; CHUANG, C. K.; TU, R. Y.; CHIU, H. C.; LO, Y. T.; CHANG, Y. H.; CHEN, Y. J.; CHOU,



C. L.; WU, P. S.; CHEN, C. P.; LIN, H. Y.; LIN, S. P. Increased Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization for Autism Spectrum Disorder in One Institution in Taiwan. *Medicina (Kaunas)*, v. 58, n. 1, p. 15.

NARDONE, S.; SAMS, D. S.; ZITO, A.; REUVENI, E.; ELLIOTT, E. Dysregulation of Cortical Neuron DNA Methylation Profile in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex*, v. 27, n. 12, p. 5739-5754.

SIU, M. T.; BUTCHER, D. T.; TURINSKY, A. L.; CYTRYNBAUM, C.; STAVROPOULOS, D. J.; WALKER, S.; CALUSERIU, O.; CARTER, M.; LOU, Y.; NICOLSON, R.; GEORGIADES, S.; SZATMARI, P.; ANAGNOSTOU, E.; SCHERER, S. W.; CHOUFANI, S.; BRUDNO, M.; WEKSBERG, R. Functional DNA methylation signatures for autism spectrum disorder genomic risk loci: 16p11.2 deletions and CHD8 variants. *Clin Epigenetics*, v. 11, n. 1, p. 103.

SIU, M. T.; WEKSBERG, R. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. *Adv Exp Med Biol*, v. 978, p. 63-90.

WAYE, M. M. Y.; CHENG, H. Y. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci*, v. 72, n. 4, p. 228-244.

YU, L.; WU, Y.; WU, B. L. Genetic architecture, epigenetic influence and environment exposure in the pathogenesis of Autism. *Sci China Life Sci*, v. 58, n. 10, p. 958-967.