

INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X COMO FATOR PROTETOR NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: AVANÇOS DA GENÉTICA MOLECULAR

X-CHROMOSOME INACTIVATION AS A PROTECTIVE FACTOR IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: ADVANCES IN MOLECULAR GENETICS

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-041>

Valdilene de Jesus Barros Botêlho

Graduanda em Ciências Naturais - Biologia

UFMA - Campus de Pinheiro

E-mail: valdilenebarrosbotelho25@gmail.com

Vanessa Oliveira Mesquita

Graduada em Enfermagem

HU Brasil - HCUFU (Universidade Federal de Uberlândia)

E-mail: mesquita.vanessa@ebserh.gov.br

Matheus Corrêa Ferrarini

Graduando em Medicina - Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Londrina - PR

E-mail: mthferrarini@gmail.com

Livia Gabriele da Costa Silva

Bacharelado em Enfermagem

Superior de Olinda - FUNESO

E-mail: livia_gabrielle@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1231-9734>

Anayldes Pinheiro Ferreira

Ciências Naturais - Biologia

UFMA - Universidade Federal do Maranhão

São Bento - Maranhão

E-mail: Anayldes.pf@discente.ufma.br

David Barros Ferreira

Graduando em Ciências Naturais - Biologia

Universidade Federal do Maranhão

São Bento - Maranhão

E-mail: david.barros@discente.ufma.br

Marise Costa Carvalho Fernandes

Pós-graduação

Universidade Candido Mendes

Uberlândia - MG

E-mail: marise.carvalho@ufu.br

Cleverson Fidelis

Acadêmico de Medicina

UNE

E-mail: x.fidelis@hotmail.com

São Bernardo do Campo - SP

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6591-9181>

Resumo

A inativação do cromossomo X como fator protetor no Transtorno do Espectro Autista (TEA) constitui um importante campo de investigação da genética molecular, uma vez que pode contribuir para explicar a menor prevalência do transtorno em indivíduos do sexo feminino em comparação ao sexo masculino. O presente trabalho consiste em uma Revisão Bibliográfica, cujo objetivo foi analisar os avanços da genética molecular relacionados ao processo de inativação do cromossomo X e sua possível influência na suscetibilidade ao TEA. A metodologia baseou-se na seleção e análise de artigos científicos publicados em bases de dados nacionais e internacionais, priorizando estudos recentes sobre genética, epigenética, expressão gênica e mecanismos de compensação cromossômica associados ao transtorno. Os resultados evidenciaram que a inativação do cromossomo X, embora ocorra de forma fisiológica nas mulheres, apresenta padrões que podem modular a expressão de genes ligados ao neurodesenvolvimento, reduzindo a manifestação de variantes patogênicas relacionadas ao TEA. Além disso, fatores epigenéticos e mecanismos de escape da inativação demonstraram desempenhar papel relevante na variabilidade clínica observada entre os sexos. Conclui-se que os avanços da genética molecular ampliam a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos no TEA, fortalecendo a hipótese de um efeito protetor feminino e contribuindo para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas e individualizadas.

Palavras-chave: Epigenética; Genética Molecular; Inativação do Cromossomo X; Neurodesenvolvimento; Transtorno do Espectro Autista.

Abstract

X chromosome inactivation as a protective factor in Autism Spectrum Disorder (ASD) represents an important field of investigation in molecular genetics, as it may help explain the lower prevalence of the disorder in females compared with males. This study is a Literature Review aimed at analyzing advances in molecular genetics related to the process of X chromosome inactivation and its possible influence on susceptibility to ASD. The methodology was based on the selection and analysis of scientific articles published in national and international databases, with emphasis on recent studies addressing genetics, epigenetics, gene expression, and chromosomal compensation mechanisms associated with the disorder.

The findings indicate that X chromosome inactivation, although a physiological process in females, may modulate the expression of genes involved in neurodevelopment, thereby reducing the phenotypic impact of pathogenic variants associated with ASD. Furthermore, epigenetic factors and mechanisms of escape from X chromosome inactivation appear to play a significant role in the clinical variability observed between sexes. It is concluded that advances in molecular genetics have expanded the understanding of the biological mechanisms underlying ASD, supporting the female protective effect hypothesis and contributing to the development of more accurate and personalized diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Epigenetics; Molecular Genetics; Neurodevelopment; X Chromosome Inactivation.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e na interação social, associados à presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Trata-se de uma condição de elevada heterogeneidade clínica e etiológica, cuja origem envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Nas últimas décadas, os avanços das técnicas de sequenciamento genômico e da biologia molecular têm demonstrado que a contribuição genética para o TEA é substancial, sendo estimada uma herdabilidade superior a 70%, embora diferentes variantes genéticas apresentem penetrância e expressividade variáveis (Lord et al., 2020; Sandin et al., 2017).

Um dos aspectos epidemiológicos mais intrigantes do TEA refere-se à sua maior prevalência em indivíduos do sexo masculino. Dados recentes apontam uma proporção aproximada de quatro meninos diagnosticados para cada menina, embora estudos indiquem que esse número possa estar parcialmente relacionado ao subdiagnóstico do sexo feminino devido às diferenças na manifestação clínica e às estratégias compensatórias desenvolvidas pelas mulheres com TEA (Maenner et al., 2023; Hull; Mandy; Petrides, 2017). Entretanto, além dos fatores comportamentais e diagnósticos, cresce o interesse científico pela investigação dos mecanismos genéticos capazes de conferir maior proteção biológica às mulheres.

Nesse contexto, destaca-se a hipótese do chamado efeito protetor feminino (Female Protective Effect), segundo a qual indivíduos do sexo feminino necessitariam acumular uma carga maior de variantes genéticas deletérias para manifestar o transtorno quando comparados aos indivíduos do sexo masculino (Jacquemont et al., 2014). Essa hipótese vem sendo sustentada por evidências provenientes de estudos genômicos que demonstram maior frequência de mutações raras, variantes de número de cópias (Copy Number Variants – CNVs) e alterações genéticas de alto impacto em mulheres diagnosticadas com TEA, sugerindo maior resistência biológica ao desenvolvimento do transtorno.

Entre os possíveis mecanismos envolvidos nesse efeito protetor, a inativação do cromossomo X (X Chromosome Inactivation – XCI) ocupa posição de destaque. Esse processo epigenético ocorre fisiologicamente em indivíduos do sexo feminino durante o desenvolvimento embrionário e consiste no silenciamento transcricional de um dos cromossomos X, garantindo equilíbrio na expressão gênica entre homens (XY) e mulheres (XX). Esse fenômeno é regulado principalmente pelo gene XIST (X-Inactive Specific Transcript), responsável por iniciar e manter o processo de condensação cromossômica e silenciamento gênico (Lyon, 1961; Brown; Willard, 1994).

Embora tradicionalmente considerado um mecanismo completo de compensação de dose gênica, estudos recentes demonstram que aproximadamente 15% a 20% dos genes localizados no cromossomo X escapam total ou parcialmente da inativação, permanecendo funcionalmente ativos. Esse escape possibilita diferenças quantitativas na expressão gênica entre os sexos, podendo exercer papel importante na proteção contra doenças neurológicas, imunológicas e psiquiátricas, incluindo o Transtorno do Espectro Autista (Balaton; Brown, 2021; Carrel; Willard, 2005).

Além da inativação do cromossomo X, mecanismos epigenéticos como metilação do DNA, modificações das histonas e regulação por RNAs não codificantes também influenciam diretamente a expressão dos genes relacionados ao neurodesenvolvimento. Alterações nesses mecanismos podem modificar a atividade de genes envolvidos na formação das conexões neurais, plasticidade sináptica, diferenciação neuronal e desenvolvimento cerebral, contribuindo para diferentes fenótipos observados entre indivíduos com TEA (Zhou et al., 2019; Lord et al., 2020).

A genética molecular tem proporcionado importantes avanços na compreensão desses mecanismos. O desenvolvimento de tecnologias como o sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing – NGS), estudos de associação genômica ampla (Genome-Wide Association Studies – GWAS), análise de variantes estruturais e ferramentas de transcriptômica permitiu identificar centenas de genes associados ao TEA, muitos deles localizados no cromossomo X ou regulados por mecanismos epigenéticos. Entre esses genes destacam-se MECP2, NLGN4X, FMR1, DDX3X, PTCHD1 e IQSEC2, todos relacionados ao desenvolvimento neuronal e à comunicação sináptica (Sfari Gene, 2025; Lord et al., 2020).

Apesar do expressivo avanço das pesquisas, permanecem lacunas importantes sobre a forma como a inativação do cromossomo X interfere na susceptibilidade ao TEA e quais mecanismos moleculares explicam o aparente efeito protetor observado nas mulheres. Compreender essa relação representa um desafio relevante para a genética contemporânea e pode contribuir para o desenvolvimento de biomarcadores mais específicos, diagnósticos precoces e futuras estratégias terapêuticas personalizadas.

Diante desse cenário, delimita-se como problema de pesquisa a seguinte questão: de que maneira a inativação do cromossomo X pode atuar como fator protetor no Transtorno do Espectro Autista à luz dos avanços da genética molecular?

O objetivo geral deste capítulo consiste em analisar o papel da inativação do cromossomo X como possível mecanismo protetor no Transtorno do Espectro Autista, considerando as evidências produzidas pela genética molecular e pela epigenética. Como objetivos específicos, busca-se compreender os mecanismos biológicos envolvidos na inativação do cromossomo X; discutir a hipótese do efeito protetor feminino no TEA; identificar os principais genes e mecanismos epigenéticos relacionados ao transtorno; e analisar as contribuições das pesquisas recentes para o aprimoramento do diagnóstico e da compreensão da fisiopatologia do TEA.

A realização deste estudo justifica-se pela crescente necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os fatores genéticos responsáveis pelas diferenças na prevalência do TEA entre os sexos. Além de ampliar a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na etiologia do transtorno, a investigação pode favorecer o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais sensíveis ao fenótipo feminino, reduzir casos de subdiagnóstico e fornecer subsídios para futuras pesquisas voltadas à medicina de precisão, à terapêutica personalizada e ao aconselhamento genético de indivíduos e famílias afetadas pelo Transtorno do Espectro Autista.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE PESQUISA

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa de natureza básica, com abordagem qualitativa, caráter descritivo e delineamento de revisão integrativa da literatura. Esse tipo de pesquisa permite reunir, analisar e sintetizar evidências científicas produzidas sobre determinado tema, possibilitando uma compreensão ampla dos conhecimentos já consolidados e das lacunas ainda existentes (Whittemore; Knafl, 2005). A opção por esse método justifica-se pela necessidade de compreender os avanços da genética molecular relacionados à inativação do cromossomo X e sua possível atuação como fator protetor no Transtorno do Espectro Autista (TEA).

2.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA DOS DADOS

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por concentrarem publicações de relevância nas áreas de genética, neurociências, medicina e biologia molecular. Foram utilizados descritores em português e inglês, como *Transtorno do Espectro Autista*, *Autism Spectrum Disorder*, *X chromosome inactivation*, *female protective effect*, *molecular genetics* e *epigenetics*, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, visando ampliar a sensibilidade da busca.

Foram incluídos artigos científicos originais, revisões sistemáticas, revisões integrativas e estudos observacionais publicados entre os anos de 2000 e 2026, disponíveis na íntegra e que abordassem a relação

entre a inativação do cromossomo X, os mecanismos epigenéticos e o desenvolvimento do TEA. Foram excluídos editoriais, resumos de eventos, cartas ao editor, estudos duplicados e publicações que não apresentavam relação direta com o objeto da pesquisa.

2.3 INSTRUMENTOS E ANÁLISE DOS DADOS

O material selecionado constituiu a amostra documental deste estudo. Após a leitura dos títulos e resumos, os artigos potencialmente elegíveis foram analisados na íntegra. As informações relevantes foram organizadas considerando autoria, ano de publicação, objetivo, metodologia empregada e principais resultados relacionados à hipótese do efeito protetor feminino, aos mecanismos de inativação do cromossomo X e aos avanços da genética molecular.

A análise dos dados ocorreu de forma qualitativa, por meio da técnica de análise temática, permitindo agrupar os estudos segundo aspectos comuns e identificar convergências e divergências entre os achados científicos. Posteriormente, foi realizada uma síntese narrativa dos resultados, buscando discutir criticamente as evidências disponíveis acerca da participação da inativação do cromossomo X na modulação da expressão gênica e na menor prevalência do TEA em indivíduos do sexo feminino.

2.4 FUNDAMENTAÇÃO DA METODOLOGIA

A revisão integrativa constitui um método amplamente empregado nas ciências da saúde por possibilitar a integração de pesquisas com diferentes delineamentos metodológicos, favorecendo uma visão abrangente sobre determinado fenômeno (Whittemore; Knafl, 2005). Nesse sentido, sua utilização mostrou-se adequada para compreender a complexidade dos mecanismos genéticos e epigenéticos envolvidos no TEA, bem como discutir as contribuições recentes da genética molecular para a identificação de fatores biológicos associados ao efeito protetor feminino. A sistematização das evidências permitiu reunir informações atualizadas, identificar avanços científicos e apontar perspectivas para futuras investigações sobre o papel da inativação do cromossomo X no desenvolvimento do transtorno.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados demonstrou que a genética molecular tem ampliado significativamente a compreensão dos mecanismos envolvidos no Transtorno do Espectro Autista (TEA), especialmente no que se refere às diferenças observadas entre os sexos. Embora fatores ambientais participem do desenvolvimento do transtorno, as evidências científicas apontam que alterações genéticas e epigenéticas exercem papel fundamental na etiologia do TEA, destacando-se a participação do cromossomo X na modulação da expressão de genes relacionados ao neurodesenvolvimento (Lord et al., 2020).

Os resultados encontrados reforçam a hipótese do efeito protetor feminino, segundo a qual indivíduos do sexo feminino necessitam apresentar uma carga maior de variantes genéticas potencialmente patogênicas para desenvolver o TEA quando comparados aos indivíduos do sexo masculino. Esse mecanismo pode estar relacionado à presença de dois cromossomos X nas mulheres e ao processo de inativação cromossômica, que atua como importante mecanismo de compensação da expressão gênica (Jacquemont et al., 2014).

Tabela 1 – Principais evidências sobre a inativação do cromossomo X e o TEA

Aspecto analisado	Principais achados	Evidências na literatura
Diferença entre os sexos	O TEA é mais frequente em indivíduos do sexo masculino.	Predomínio aproximado de 4:1 entre homens e mulheres.
Inativação do cromossomo X	Processo epigenético que regula a expressão gênica nas mulheres.	Pode reduzir os efeitos de variantes deletérias ligadas ao cromossomo X.
Efeito protetor feminino	Mulheres necessitam de maior carga genética para manifestar o TEA.	Evidenciado em estudos genômicos recentes.
Genética molecular	Identificação de genes relacionados ao neurodesenvolvimento.	Avanços no sequenciamento ampliaram o conhecimento sobre o TEA.

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Lyon (1961), Carrel e Willard (2005), Jacquemont et al. (2014) e Lord et al. (2020).

Outro aspecto recorrente nos estudos refere-se aos genes que escapam do processo de inativação do cromossomo X. Embora esse mecanismo promova o silenciamento de um dos cromossomos X nas mulheres, parte dos genes permanece funcionalmente ativa. Essa característica pode favorecer uma expressão gênica mais equilibrada, reduzindo o impacto de variantes associadas ao desenvolvimento do TEA. Estudos recentes indicam que genes como DDX3X, NLGN4X, MECP2, IQSEC2 e FMR1 participam de processos essenciais para a diferenciação neuronal, plasticidade sináptica e comunicação entre neurônios, sendo frequentemente associados aos transtornos do neurodesenvolvimento (Carrel; Willard, 2005; Balaton; Brown, 2021).

Além das alterações genéticas propriamente ditas, observou-se que mecanismos epigenéticos desempenham papel igualmente importante na fisiopatologia do TEA. Modificações na metilação do DNA, alterações das histonas e a atuação de RNAs não codificantes influenciam diretamente a expressão de genes envolvidos no desenvolvimento cerebral. Dessa forma, o fenótipo autista resulta da interação entre fatores genéticos e mecanismos regulatórios que modulam a atividade desses genes ao longo do desenvolvimento embrionário e pós-natal.

Tabela 2 – Contribuições da genética molecular para a compreensão do TEA

Avanço científico	Contribuição para o conhecimento do TEA
Sequenciamento de Nova Geração (NGS)	Identificação de variantes genéticas associadas ao transtorno.
Estudos de Associação Genômica (GWAS)	Reconhecimento de genes de suscetibilidade ao TEA.
Estudos epigenéticos	Compreensão da influência da metilação do DNA e da inativação do cromossomo X.
Transcriptômica	Avaliação da expressão diferencial de genes ligados ao neurodesenvolvimento.
Medicina de precisão	Possibilidade de diagnóstico mais precoce e terapias individualizadas.

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Lord et al. (2020), Balaton e Brown (2021) e SFARI Gene (2025).

Os achados também evidenciam que, apesar dos avanços científicos, ainda existem lacunas importantes sobre os mecanismos que explicam a menor prevalência do TEA em indivíduos do sexo feminino. A maioria dos estudos reconhece que a inativação do cromossomo X provavelmente representa apenas um dos componentes envolvidos nesse fenômeno, coexistindo com fatores hormonais, ambientais e outras características genéticas ainda não totalmente esclarecidas. Assim, embora as evidências apoiem a hipótese do efeito protetor feminino, novos estudos com abordagens genômicas, transcriptômicas e epigenéticas são necessários para compreender, de forma mais precisa, como esses mecanismos atuam na susceptibilidade ao transtorno.

De modo geral, a literatura analisada demonstra que os avanços da genética molecular transformaram significativamente o entendimento sobre o TEA. A identificação de genes ligados ao cromossomo X, a compreensão dos mecanismos de compensação da expressão gênica e o desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento de alta precisão fortalecem a perspectiva de diagnósticos mais precoces e de estratégias terapêuticas cada vez mais personalizadas, contribuindo para uma melhor compreensão da complexidade biológica do Transtorno do Espectro Autista.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar a inativação do cromossomo X como possível fator protetor no Transtorno do Espectro Autista (TEA), considerando as contribuições da genética molecular para a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na diferença de prevalência do transtorno entre os sexos. A revisão da literatura evidenciou que a interação entre fatores genéticos e epigenéticos desempenha papel fundamental na etiologia do TEA, destacando a inativação do cromossomo X e o fenômeno de escape de determinados genes como mecanismos que podem contribuir para o chamado efeito protetor feminino.

Os principais resultados demonstraram que os avanços das técnicas de sequenciamento genético, dos estudos de associação genômica e das pesquisas em epigenética ampliaram significativamente o conhecimento sobre os genes relacionados ao neurodesenvolvimento e sua participação na manifestação do

TEA. Entretanto, também ficou evidente que a inativação do cromossomo X, isoladamente, não explica toda a complexidade do transtorno, sendo necessária a consideração de outros fatores genéticos, ambientais e regulatórios envolvidos em sua fisiopatologia.

Como contribuição, este estudo reúne e sistematiza evidências científicas recentes sobre a relação entre a inativação do cromossomo X e o TEA, oferecendo uma visão atualizada acerca dos avanços da genética molecular e de suas implicações para a compreensão do efeito protetor feminino. Espera-se que essas informações possam subsidiar novas pesquisas, favorecer o aprimoramento dos métodos diagnósticos e contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas. Por fim, recomenda-se a realização de estudos com amostras maiores e abordagens integradas de genômica, epigenômica e transcriptômica, a fim de aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos na suscetibilidade ao Transtorno do Espectro Autista.

REFERÊNCIAS

BALATON, Bradley P.; BROWN, Caroline J. Escape artists of the X chromosome. **Trends in Genetics**, Amsterdam, v. 37, n. 10, p. 886–900, 2021.

BROWN, Carolyn J.; WILLARD, Huntington F. The human X-inactivation centre is not required for maintenance of X-chromosome inactivation. **Nature**, London, v. 368, n. 6467, p. 154–156, 1994.

CARREL, Laura; WILLARD, Huntington F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. **Nature**, London, v. 434, n. 7031, p. 400–404, 2005.

HULL, Laura; MANDY, William; PETRIDES, K. V. Behavioural and cognitive sex/gender differences in autism spectrum condition and typically developing males and females. **Autism**, Thousand Oaks, v. 21, n. 6, p. 706–727, 2017.

JACQUEMONT, Sébastien; COE, Bradley P.; HULTMAN, Christina M. et al. A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. **The American Journal of Human Genetics**, New York, v. 94, n. 3, p. 415–425, 2014.

LORD, Catherine; BRUGHA, Traolach S.; CHARMAN, Tony et al. Autism spectrum disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 6, n. 1, p. 5, 2020.

LYON, Mary F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). **Nature**, London, v. 190, p. 372–373, 1961.

MAENNER, Matthew J.; WARREN, Zachary; WILLIAMS, Amanda R. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. **MMWR Surveillance Summaries**, Atlanta, v. 72, n. 2, p. 1–14, 2023.

PAGE, Matthew J.; MCKENZIE, Joanne E.; BOSSUYT, Patrick M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, n. 71, 2021.

SANDIN, Sven; LICHENSTEIN, Paul; KUJA-HALKOLA, Ralf et al. The heritability of autism spectrum disorder. **JAMA**, Chicago, v. 318, n. 12, p. 1182–1184, 2017.

SIMONS FOUNDATION AUTISM RESEARCH INITIATIVE (SFARI). SFARI **Gene**: Human Gene Database. New York: Simons Foundation, 2025. Disponível em: <https://gene.sfari.org>. Acesso em: 15 jul. 2026.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

ZHOU, Xue; XU, Wenjing; BIAN, Fan et al. Epigenetic modifications in autism spectrum disorders: a systematic review. **Neuroscience Bulletin**, Shanghai, v. 35, n. 6, p. 1101–1115, 2019.