

TRANSTORNO DO NEURODESENVOLVIMENTO ASSOCIADO À TAF13: BASES MOLECULARES E CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA MRT60

Taf13-Associated Neurodevelopmental Disorder: Molecular Bases And Clinical Characterization Of MRT60

 [10.5281/ZENODO.19672805](https://doi.org/10.5281/ZENODO.19672805) - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM JCSI.UFRDJ.COM

Bruna Freitas Vinagre¹, Andressa Araújo Matos Lopes², Maria Eduarda de Lima Dacier Lobato²,
Carolyna Tereza Brasil Papaleo², Yasmim Góes Borralho²

Correspondente: brunafvinagre@gmail.com

¹ Curso de Medicina, Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém, Pará, Brasil.

² Curso de Medicina, Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

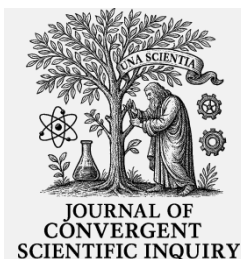
O transtorno do neurodesenvolvimento associado à TAF13, também designado deficiência intelectual autossômica recessiva 60 (MRT60), constitui uma TAF-opatia ultrarrara decorrente de variantes bialélicas hipomórficas em um componente central do complexo TFIID. Esta revisão narrativa sintetiza o estado atual do conhecimento sobre a arquitetura molecular do TAF13, os mecanismos patogênicos implicados, o espectro fenotípico reconhecido e as repercussões diagnósticas do distúrbio. A literatura disponível sustenta um núcleo clínico relativamente estável, composto por microcefalia, deficiência intelectual, retardo de crescimento e alterações neurológicas, ao qual se agregou, mais recentemente, a descrição de distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY. Em paralelo, estudos estruturais e funcionais indicam que a doença decorre de comprometimento da heterodimerização TAF13-TAF11, com perturbação da montagem e da modulação funcional do TFIID. Conclui-se que a MRT60 ilustra, de modo particularmente expressivo, como defeitos em fatores gerais de transcrição podem produzir vulnerabilidade preferencial do neurodesenvolvimento, mantendo em aberto questões cruciais sobre história natural, amplitude fenotípica e possibilidades de estratificação molecular.

Palavras-chave: TAF13. Neurodesenvolvimento. Deficiência intelectual autossômica recessiva. Microcefalia. TFIID.

ABSTRACT

TAF13-associated neurodevelopmental disorder, also known as autosomal recessive intellectual developmental disorder 60 (MRT60), is an ultra-rare TAF-opathy caused by biallelic hypomorphic variants in a core component of the TFIID complex. This narrative review synthesizes current knowledge on TAF13 molecular architecture, implicated pathogenic mechanisms, recognized phenotypic spectrum, and diagnostic implications. Available evidence supports a relatively stable clinical core comprising microcephaly, intellectual disability, growth retardation, and neurological abnormalities, to which the recent description of 46,XY disorder of sex development has been added. In parallel, structural and functional studies indicate that the disease arises from impaired TAF13-TAF11 heterodimerization, with downstream disruption of TFIID assembly and regulatory dynamics. MRT60 therefore provides a compelling model of how defects in general transcription factors may generate preferential neurodevelopmental vulnerability, while major uncertainties remain regarding natural history, full phenotypic breadth, and opportunities for molecular stratification.

Keywords: TAF13. Neurodevelopment. Autosomal recessive intellectual disability. Microcephaly. TFIID.



© **Acesso Aberto.** Este artigo está licenciado sob a **Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**, que permite uso, compartilhamento, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, desde que: (1) os autores originais e a fonte sejam devidamente creditados; (2) seja fornecido o link para a licença Creative Commons; e (3) seja indicado se alterações foram realizadas no material licenciado. Não é permitido compartilhar material adaptado derivado deste artigo ou de partes dele. As imagens e demais materiais de terceiros incluídos neste artigo estão cobertos pela mesma licença CC BY-NC-ND 4.0, salvo indicação contrária na linha de crédito do respectivo material. Caso o material não esteja coberto por esta licença ou o uso pretendido não seja permitido por disposição legal ou exceda o uso autorizado, a permissão deverá ser obtida diretamente junto ao titular dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt>

INTRODUÇÃO

Os transtornos do neurodesenvolvimento monogênicos impõem um duplo desafio analítico: são clinicamente heterogêneos e, ao mesmo tempo, convergem sobre eixos celulares recorrentes, entre os quais a regulação transcricional ocupa posição central. Nesse contexto, variantes patogênicas em subunidades do fator geral de transcrição TFIID consolidaram um subconjunto de doenças que, apesar de atingirem componentes ubiquamente expressos, produzem fenótipo predominantemente neurológico, com graus variáveis de microcefalia, atraso do desenvolvimento, epilepsia, hipotonia e restrição do crescimento (LUNA-ARIAS; CASTRO-MUÑOZLEDO, 2024; WONG et al., 2022).

O gene TAF13 integra esse grupo e codifica uma subunidade essencial do TFIID, complexo multiproteico responsável por reconhecer promotores, estabilizar a ligação da proteína de ligação à caixa TATA e nuclear a montagem do complexo de pré-iniciação da RNA polimerase II (LOUDER et al., 2016; GUPTA et al., 2017). A relevância biológica de TAF13 decorre menos de sua abundância e mais de sua posição relacional: a proteína participa de uma interface estrutural e regulatória crítica, mediando, em conjunto com TAF11, a modulação do acesso da TATA-binding protein ao DNA promotor (GUPTA et al., 2017).

A doença associada a variantes bialélicas em TAF13 foi formalmente reconhecida como deficiência intelectual autossômica recessiva 60 (MRT60) a partir da descrição de famílias consanguíneas com microcefalia, deficiência intelectual e retardo de crescimento, em que variantes missense homozigóticas comprometeram a interação TAF13-TAF11 (TAWAMIE et al., 2017). Desde então, o corpo documental permanece pequeno, mas suficientemente consistente para sugerir um fenótipo sindrômico próprio, distinto de outras TAF-opatias mais graves, como a doença relacionada a TAF8, e parcialmente sobreposto a condições associadas a TAF1, TAF2, TAF4 e TAF6 (CHENG et al., 2019; HELLMAN-AHARONY et al., 2013; JANSSEN et al., 2022; TUC et al., 2020; WONG et al., 2022).

A raridade extrema da MRT60 não reduz sua importância conceitual; ao contrário, amplia-a. Quando um gene da maquinaria basal de transcrição produz um transtorno com seletividade tecidual, a interpretação causal deixa de poder apoiar-se na noção genérica de “falha transcricional” e passa a exigir explicação mecanística mais fina: quais interações estruturais são abolidas, quais programas gênicos são mais vulneráveis e por que o sistema nervoso central suporta pior a perda parcial dessa função do que outros tecidos (LUNA-ARIAS; CASTRO-MUÑOZLEDO, 2024; HE et al., 2024).

Assim, esta revisão narrativa tem por objetivo examinar, de forma integrada, a base molecular, a caracterização clínica, os diagnósticos diferenciais e as implicações diagnósticas da MRT60 associada a TAF13, enfatizando a relação entre arquitetura do TFIID, disfunção transcricional seletiva e expressão fenotípica.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa, de caráter descritivo-interpretativo, elaborada a partir da literatura biomédica disponível até abril de 2026 em Scielo, PubMed e Lilacs/BvS. O levantamento concentrou-se em artigos originais, estudos estruturais, trabalhos funcionais e textos de referência clínica diretamente pertinentes a TAF13, ao complexo TFIID e às TAF-opatias, com ênfase em publicações indexadas em PubMed e em obras de referência biomédica de ampla circulação internacional.

Foram priorizados quatro núcleos documentais: a) relatos primários dos casos humanos com variantes bialélicas em TAF13; b) estudos estruturais e bioquímicos sobre a interação TAF13-TAF11-TBP e a organização do TFIID; c) investigações experimentais sobre a função de TAF13 e de outros TAFs no desenvolvimento embrionário e no neurodesenvolvimento; e d) trabalhos clínico-genéticos utilizados para qualificar o diagnóstico diferencial dentro do espectro das TAF-opatias. A busca textual concentrou-se em combinações dos termos “TAF13”, “intellectual disability”, “microcephaly”, “TFIID”, “TAF11/TAF13/TBP”, “TAF-opathies” e “46,XY disorder of sex development”. Em razão da natureza narrativa da revisão, não houve protocolo prospectivo, extração duplicada independente nem metassíntese quantitativa. A seleção foi intencional e guiada pela relevância mecanística e clínica das fontes.

Adotou-se, ao longo do texto, o sistema autor-data, com padronização de citações indiretas e supressão de redundâncias narrativas. A discussão foi organizada por encadeamento causal: primeiro, a posição funcional de TAF13 no TFIID; depois, o efeito molecular das variantes; por fim, as consequências fenotípicas, diferenciais e diagnósticas derivadas desse eixo patogênico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TAF13, TFIID e a lógica molecular da vulnerabilidade seletiva

O TFIID é o primeiro grande complexo multiproteico a estabilizar o reconhecimento do promotor na transcrição dependente de RNA polimerase II. Sua arquitetura não corresponde a um mero andaime passivo; trata-se de uma plataforma regulatória capaz de integrar leitura de promotor, interação com cofatores e acomodação dinâmica da TATA-binding protein (TBP) durante a nucleação do complexo de pré-iniciação (LOUDER et al., 2016). Nessa arquitetura, TAF13 ocupa um ponto funcional sensível porque participa, ao lado de TAF11, de um heterodímero de tipo histona fold cuja formação é necessária tanto para a estabilidade mútua quanto para o engajamento adequado no TFIID (GUPTA et al., 2017).

O dado decisivo não é apenas que TAF13 pertença ao TFIID, mas que sua interação com TAF11 module a própria superfície de ligação ao DNA da TBP. Estudos estruturais demonstraram que o complexo TAF11/TAF13 interage com a face côncava de ligação ao DNA da TBP e compete, funcionalmente, com o DNA TATA e com outros estados conformacionais regulatórios da maquinaria basal (GUPTA et al., 2017). Portanto, quando TAF13 sofre uma alteração hipomórfica, a consequência esperada não é simples perda global e uniforme de transcrição, mas desorganização mais sutil e seletiva da montagem, da temporização e da eficiência de iniciação em programas gênicos particularmente dependentes desse equilíbrio conformacional.

Essa leitura explica por que TAF13 pode gerar doença humana viável. Se a perda fosse completa e incompatível com a embriogênese, não haveria sobreviventes pós-natais; se fosse trivial, não haveria síndrome consistente. Modelos murinos mostram precisamente esse gradiente: a ausência de TAF13 compromete a manutenção de pluripotência, reduz fatores como OCT4, NANOG e SOX2 e impede a progressão adequada da gastrulação, evidenciando que a função integral da proteína é indispensável nas etapas iniciais do desenvolvimento (HE et al., 2024). A MRT60, portanto, deve ser entendida como doença por função residual insuficiente: a atividade remanescente permite sobrevivência embrionária,

mas não preserva a robustez necessária para o neurodesenvolvimento normal.

Essa formulação também ajuda a resolver um paradoxo frequente nas TAF-opatias. Como um fator basal e ubíquo pode produzir fenótipo preferencialmente neurológico? A resposta mais plausível não reside em expressão exclusiva no cérebro, mas em assimetria de tolerância biológica entre tecidos. O sistema nervoso em desenvolvimento combina alta demanda transcricional, janelas temporais estreitas de especificação celular e baixa tolerância a erros cumulativos de diferenciação. Em tal contexto, defeitos discretos na montagem do TFIID podem ter impacto desproporcional sobre linhagens neurais, sem necessariamente abolir a viabilidade de tecidos menos sensíveis a flutuações desse eixo (LUNA-ARIAS; CASTRO-MUÑOZLEDO, 2024; WONG et al., 2022).

3.2 Variantes patogênicas e mecanismo de doença

Até o estado atual da literatura, sem novos relatos indexados identificados além dos publicados até abril de 2026, a MRT60 permanece vinculada a apenas duas variantes missense homozigóticas: c.92T>A (p.Leu31His) e c.119T>A (p.Met40Lys), ambas identificadas em famílias consanguíneas independentes (TAWAMIE et al., 2017; ARI et al., 2025). O número absoluto de variantes é pequeno, mas o padrão é informativo: não se trata de alterações distribuídas aleatoriamente ao longo da proteína, e sim de substituições localizadas em região funcionalmente crítica para a heterodimerização com TAF11.

A força causal dessas variantes não depende apenas de correlação clínica. Tawamie et al. demonstraram, por modelagem molecular e coimunoprecipitação, que ambas reduzem a formação do heterodímero TAF13-TAF11, precisamente a interação que sustenta o recrutamento estrutural ao TFIID (TAWAMIE et al., 2017). Quando o elo TAF13-TAF11 enfraquece, a integridade funcional do complexo não desaparece por completo, mas perde eficiência e estabilidade. Essa é a assinatura clássica de uma variante hipomórfica: efeito suficientemente intenso para gerar doença, porém incompleto a ponto de preservar alguma função basal.

O caráter hipomórfico tem implicações diagnósticas e biológicas. Diagnósticas, porque sugere que variantes truncantes bialélicas ou perdas completas de função possam ser sub-representadas entre casos vivos ou até incompatíveis com o desenvolvimento inicial. Biológicas, porque desloca a investigação do domínio quantitativo simples — “quanto TAF13 resta?” — para um domínio relacional mais preciso — “quais interações deixam de ocorrer, em quais contextos celulares e com quais consequências transcriptômicas?”. Essa mudança de foco é necessária, pois doenças do TFIID não decorrem apenas da abundância de uma subunidade, mas da perturbação de interfaces cooperativas que organizam o início da transcrição.

Nessa direção, o estudo transcriptômico em células de neuroblastoma com redução de TAF13 mostrou desregulação preferencial de genes associados a funções neuronais e esqueléticas, bem como enriquecimento de promotores com motivos E-box, sugerindo sensibilidade diferencial de programas regulatórios dependentes dessa organização basal da transcrição (TAWAMIE et al., 2017). O significado clínico é direto: o retardo de crescimento e o comprometimento neurocognitivo deixam de ser vistos como epifenômenos inespecíficos e passam a refletir, ao menos em parte, a vulnerabilidade de redes gênicas concretas.

3.3 Espectro clínico: do núcleo fenotípico à expansão recente

A caracterização clínica da MRT60 ainda se apoia em uma casuística mínima. Somando-se a coorte original e as famílias descritas posteriormente, a literatura pública registra seis indivíduos afetados, pertencentes a quatro famílias

consanguíneas (TAWAMIE et al., 2017; ARI et al., 2025). Em termos epidemiológicos, esse número é insuficiente para delimitar frequência de manifestações com precisão. Em termos síndrômicos, contudo, ele já permite identificar um núcleo fenotípico notavelmente estável.

Microcefalia, deficiência intelectual e retardo de crescimento aparecem de modo reiterado em todos os indivíduos descritos, o que autoriza considerá-los o tripé fenotípico da doença (TAWAMIE et al., 2017; ARI et al., 2025). A deficiência intelectual tende a situar-se no espectro leve a moderado, aspecto relevante porque distingue a MRT60 de TAF-opatias mais devastadoras, nas quais o comprometimento global é profundo e frequentemente progressivo (WONG et al., 2022; FALIK ZACCAI; MESIKA, 2025). Convulsões foram relatadas em parte dos casos, reforçando o componente neurológico, mas ainda sem base numérica suficiente para defini-las como traço invariável.

Os achados de neuroimagem ampliam a coerência do fenótipo. Entre os pacientes avaliados, destacou-se atraso de mielinização, sugerindo que a disfunção de TAF13 não compromete apenas neurogênese ou crescimento cefálico, mas também etapas de maturação estrutural do sistema nervoso central (ARI et al., 2025; FALIK ZACCAI; MESIKA, 2025). Esse ponto importa porque desloca o raciocínio clínico de uma noção genérica de atraso global para uma hipótese mais específica de desorganização do programa de desenvolvimento cerebral.

A principal ampliação fenotípica ocorreu em 2025, quando foram descritos dois novos pacientes 46,XY com distúrbio do desenvolvimento sexual síndrômico associado à variante p.Met40Lys, em contexto de microcefalia, atraso global do desenvolvimento e restrição de crescimento (ARI et al., 2025). O dado não basta, por si só, para estabelecer que a disfunção gonadal seja manifestação constante da MRT60; basta, contudo, para concluir que o espectro da doença é mais amplo do que se supunha. Em termos lógicos, a inferência correta é assimétrica: a presença de DSD em dois pacientes não autoriza universalizá-la, mas impede que se preserve a antiga definição da síndrome como exclusivamente neurológica.

Esse ponto tem implicação metodológica importante. Em doenças ultrarraras, o erro mais frequente não é superdiagnóstico novidade, e sim estabilizar cedo demais um fenótipo provisório. A casuística inicial de TAF13 era pequena demais para excluir comprometimento gonadal; a publicação mais recente mostrou justamente isso. Por consequência, a descrição clínica de novos casos deve ser prospectivamente aberta a sistemas menos óbvios, inclusive eixo endócrino-reprodutivo, crescimento longitudinal e evolução neuroimagem seriada.

3.4 MRT60 no interior das TAF-opatias

A utilidade clínica de reconhecer a MRT60 depende de situá-la entre outras doenças relacionadas a subunidades do TFIID. O espectro das TAF-opatias não é homogêneo, mas há um denominador comum: deficiência intelectual ou atraso do desenvolvimento, comprometimento do crescimento e, com frequência variável, microcefalia e alterações estruturais ou progressivas do sistema nervoso central (HELLMAN-AHARONY et al., 2013; JANSSEN et al., 2022; TUC et al., 2020; WONG et al., 2022; FALIK ZACCAI; MESIKA, 2025).

Do ponto de vista diferencial, a MRT60 ocupa uma posição intermediária. É mais síndrômica e biologicamente específica do que formas inespecíficas de deficiência intelectual recessiva; ao mesmo tempo, tende a ser menos grave do que a doença relacionada a TAF8, na qual há neurodegeneração progressiva, atrofia cerebral e comprometimento global mais severo (WONG et al., 2022; FALIK ZACCAI; MESIKA, 2025). Em

relação a TAF2, existe sobreposição por microcefalia, deficiência intelectual e anormalidades de neuroimagem, mas TAF2 frequentemente cursa com corpo caloso fino, sinais piramidais e dismorfismos mais marcados (HELLMAN-AHARONY et al., 2013). Transtornos associados a TAF4 e TAF6, por sua vez, tendem a incorporar dismorfismo facial, anomalias de alimentação, hipotonia e outros elementos sindrômicos que podem auxiliar a separação clínica, embora a fronteira entre essas entidades permaneça porosa (JANSSEN et al., 2022; TUC et al., 2020). Já as alterações em TAF1 introduzem, além da diferença de herança, um conjunto de fenótipos ligados ao cromossomo X que não deve ser confundido com a lógica recessiva autossômica de TAF13 (CHENG et al., 2019).

O que distingue a MRT60 não é uma manifestação isolada patognomônica, mas uma combinação: microcefalia universal nos casos descritos, deficiência intelectual não progressiva de intensidade tipicamente leve a moderada, restrição importante do crescimento, atraso de mielinização e, agora, a possibilidade de DSD 46,XY em subgrupo ainda indefinido (TAWAMIE et al., 2017; ARI et al., 2025). Em genética clínica, padrões combinatórios superam sinais únicos; portanto, o raciocínio diagnóstico deve ser sindrômico e não ancorado em um achado isolado.

3.5 Implicações para investigação genética e avaliação clínica

Se o fenótipo é raro, não específico e compartilhado parcialmente com outras TAF-opatias, a consequência inevitável é metodológica: o diagnóstico de MRT60 não deve depender de teste gênico unitário como primeira estratégia. Em famílias com consanguinidade, deficiência intelectual, microcefalia e restrição de crescimento, o sequenciamento de exoma ocupa posição preferencial porque maximiza rendimento diagnóstico em doenças recessivas heterogêneas e permite captar, no mesmo ensaio, genes concorrentes dentro do mesmo espectro fisiopatológico (REUTER et al., 2017). Para TAF13, isso é particularmente relevante, pois o número de casos conhecidos ainda é insuficiente para sustentar critérios fenotípicos de alta especificidade.

Após identificação de variante candidata, a interpretação não pode ser exclusivamente automatizada. Dado o pequeno repertório mutacional conhecido, a classificação deve integrar segregação familiar, zigosidade, raridade populacional, coerência fenotípica e, quando disponível, evidência funcional. Em TAF13, esse ponto é central: a patogenicidade das variantes descritas não se apoia apenas em predição *in silico*, mas na demonstração experimental de perda de interação com TAF11 (TAWAMIE et al., 2017). Sempre que surgirem variantes novas ou privadas, o peso da biologia estrutural e de estudos funcionais tende a aumentar.

A avaliação clínica paralela também deve ser dirigida por mecanismo. Se a doença compromete neurodesenvolvimento e mielinização, a ressonância magnética cerebral deixa de ser exame acessório e passa a compor a caracterização sindrômica. Se DSD 46,XY ingressou no espectro, pacientes com cariótipo 46,XY e suspeita de TAF13 devem receber avaliação endócrino-genética e gonadal adequada, e o inverso também se aplica: em DSD sindrômico com microcefalia e atraso global, TAF13 passa a integrar o radar etiológico (ARI et al., 2025). A mesma lógica vale para aconselhamento genético: uma vez definida a etiologia recessiva, o risco de recorrência em irmãos torna-se objetivamente quantificável, o que modifica planejamento reprodutivo e rastreamento familiar.

3.6 Limites do conhecimento disponível

A literatura sobre TAF13 permanece escassa a ponto de impor cautela epistemológica. Não há coortes longitudinais, não há história natural consolidada, não há biomarcadores validados e não há definição robusta da penetrância de

manifestações como epilepsia ou DSD. Consequentemente, qualquer tentativa de desenhar prognóstico preciso excede a evidência disponível. O máximo que os dados permitem afirmar é que o fenótipo conhecido, até aqui, parece predominantemente do neurodesenvolvimento e não claramente neurodegenerativo, ao contrário do observado em TAF8 (WONG et al., 2022; FALIK ZACCAI; MESIKA, 2025).

Também permanece aberta a questão da especificidade tecidual fina. Sabe-se que TAF13 é essencial para o desenvolvimento inicial e que sua perda parcial desorganiza redes neuronais e esqueléticas (TAWAMIE et al., 2017; HE et al., 2024). O que ainda não se sabe, com precisão, é por que determinados programas gênicos, em determinadas linhagens, cruzam o limiar patogênico antes de outros. Essa pergunta não é meramente acadêmica: dela depende a futura possibilidade de estratificar casos por assinatura molecular, severidade esperada ou alvos terapêuticos indiretos.

Por fim, a ampliação fenotípica recente impõe revisão contínua do constructo clínico. Em doenças ultrarraras, cada novo caso não apenas aumenta a amostra; ele altera a definição da entidade. A MRT60 provavelmente ainda está em fase de descrição, e não de estabilização.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MRT60 associada a TAF13 representa uma doença-modelo para compreender como alterações parciais em componentes basais da maquinaria de transcrição podem produzir um fenótipo sindrômico predominantemente neurodesenvolvimental. O eixo causal hoje mais sólido conecta variantes missense bialélicas hipomórficas à perda de eficiência da interação TAF13-TAF11, com repercussão sobre a dinâmica funcional do TFIID e sobre programas gênicos críticos para desenvolvimento cerebral e crescimento somático. Clinicamente, a síndrome se organiza em torno de microcefalia, deficiência intelectual e restrição de crescimento, às quais se acrescentou a possibilidade de distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY. A raridade extrema do transtorno impede generalizações amplas, mas não diminui sua relevância: ao contrário, torna-o particularmente informativo para a interface entre genética do desenvolvimento, biologia da transcrição e raciocínio diagnóstico em neurogenética.

FINANCIAMENTO

O presente estudo não recebeu auxílio financeiro específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Não foram gerados ou analisados conjuntos de dados originais neste estudo, por se tratar de uma revisão da literatura.

APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Não se aplica.

CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE FERRAMENTAS DE IA

Os autores utilizaram modelos de linguagem baseados em inteligência artificial apenas para refinar a linguagem e melhorar a clareza do texto. Todo o conteúdo foi revisado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela versão final do manuscrito.

RECEBIDO: 01 de abril de 2026
ACEITO: 07 de abril de 2026
PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

REFERÊNCIAS

ARI, H.; TURKYILMAZ, A.; DOGAN ARI, A. B. et al. Two new families with TAF13 variant presenting with syndromic 46,XY disorder of sex development: expanding the clinical phenotype. *American*

- Journal of Medical Genetics Part A, Hoboken, e64183, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.64183>.
- CHENG, H.; CAPPONI, S.; WAKELING, E. et al. Missense variants in TAF1 and developmental phenotypes: challenges of determining pathogenicity. *Human Mutation*, Hoboken, v. 41, n. 2, p. 449-464, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/humu.23936>.
- FALIK ZACCAI, T. C.; MESIKA, A. TAF8-Related Neurodevelopmental Disorder. In: ADAM, M. P. et al. (ed.). *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993-2026. Atualizado em: 4 dez. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK619575/>.
- GUPTA, K.; WATSON, A. A.; BAPTISTA, T. et al. Architecture of TAF11/TAF13/TBP complex suggests novel regulation properties of general transcription factor TFIID. *eLife*, Cambridge, v. 6, e30395, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.30395>.
- HE, X. D.; PHILLIPS, S.; HIOKI, K. et al. TATA-binding associated factors have distinct roles during early mammalian development. *Developmental Biology*, San Diego, v. 511, p. 53-62, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2024.04.002>.
- HELLMAN-AHARONY, S.; SMIRIN-YOSEF, P.; HALEVY, A. et al. Microcephaly thin corpus callosum intellectual disability syndrome caused by mutated TAF2. *Pediatric Neurology*, New York, v. 49, n. 6, p. 411-416.e1, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.017>.
- JANSSEN, B. D. E.; VAN DEN BOOGAARD, M. H.; LICHTENBELT, K. et al. De novo putative loss-of-function variants in TAF4 are associated with a neurodevelopmental disorder. *Human Mutation*, Hoboken, v. 43, n. 12, p. 1844-1851, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/humu.24444>.
- LOUDER, R. K.; HE, Y.; LÓPEZ-BLANCO, J. R. et al. Structure of promoter-bound TFIID and model of human pre-initiation complex assembly. *Nature*, London, v. 531, n. 7596, p. 604-609, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature17394>.
- LUNA-ARIAS, J. P.; CASTRO-MUÑOZLEDO, F. Participation of the TBP-associated factors (TAFs) in cell differentiation. *Journal of Cellular Physiology*, Hoboken, v. 239, n. 2, e31167, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.31167>.
- REUTER, M. S.; TAWAMIE, H.; BUCHERT, R. et al. Diagnostic yield and novel candidate genes by exome sequencing in 152 consanguineous families with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry*, Chicago, v. 74, n. 3, p. 293-299, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3798>.
- TAWAMIE, H.; MARTIANOV, I.; WOHLFAHRT, N. et al. Hypomorphic pathogenic variants in TAF13 are associated with autosomal-recessive intellectual disability and microcephaly. *The American Journal of Human Genetics*, New York, v. 100, n. 3, p. 555-561, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.032>.
- TUC, E.; KARACA, E.; POGAN, R. et al. The third family with TAF6-related phenotype: Alazami-Yuan syndrome. *Clinical Genetics*, Copenhagen, v. 97, n. 5, p. 795-796, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cge.13711>.
- WONG, K. M.; JEPSEN, W. M.; EFTHYMIU, S. et al. Mutations in TAF8 cause a neurodegenerative disorder. *Brain*, Oxford, v. 145, n. 9, p. 3022-3034, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awac154>.