

AUTISM: a view of the molecular and cognitive aspects

ABSTRACT

Autism is a complex and heterogeneous neurodevelopmental disorder, characterized by difficulties in social communication and atypical patterns of sensory and motor responses. It is now recognized as a relatively common condition, manifesting in many degrees of severity – from mild to severe – and requiring different levels of support based on individual needs. In this review, we explore the aspects that make Autism Spectrum Disorder (ASD) a multifaceted condition, analyzing it from the perspective of brain development and the molecular processes that influence the cognitive abilities of these individuals. These alterations result in a varied pattern of behavior and cognition, which explains the diversity of symptoms within the spectrum. To better understand the manifestations of autism, it is important to consider the three main areas of brain function: perception, integration, and action. From this perspective, we discuss a series of molecular alterations that affect brain functioning. Among them are genetic factors related to synaptic dysfunction, neurotransmitter imbalance, the loss of homeostatic function of microglia – cells essential for synaptic pruning – and a set of immune alterations observed in autistic individuals, which impact neural development. While understanding the biological processes behind ASD is crucial for advancing treatments, we emphasize the importance of validating individuality within the spectrum. Therefore, creating conditions that allow autistic individuals to experience their unique way of being in the world as fully as possible is just as important as the incessant pursuit of treatments.

Keywords: Autism; Autism spectrum disorder (ASD); neurodevelopment; Synaptic pruning; Immune system.

AUTISMO: uma visão dos aspectos moleculares e cognitivos

Chagas, Luana da Silva¹; Santos, Eriane Cerqueira².

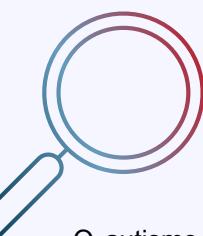


NEUROCIÊNCIAS & SOCIEDADE

RESUMO

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento complexo e heterogêneo, caracterizado por dificuldades na comunicação social e padrões atípicos de respostas sensoriais e motoras. Atualmente, é reconhecido como uma condição relativamente comum, manifestando-se em diferentes graus de severidade – de leve a grave – e exigindo níveis variáveis de suporte conforme as necessidades individuais. Nesta revisão, exploramos os aspectos que tornam o Transtorno do Espectro Autista (TEA) uma condição multifacetada, analisando-o sob a perspectiva do desenvolvimento cerebral e dos processos moleculares que influenciam as habilidades cognitivas destes indivíduos. Essas alterações resultam em padrões variados de comportamento e cognição, o que explica a diversidade de sintomas dentro do espectro. Para entender melhor as manifestações do autismo, é importante considerar as três esferas principais de funcionamento cerebral: percepção, integração e ação. A partir dessa perspectiva, discutimos, a nível molecular, uma série de alterações que afetam o funcionamento cerebral, incluindo fatores genéticos relacionados à disfunção de sinapses, desbalanço de neurotransmissores, perda da função homeostática da micrógia – célula essencial para a poda sináptica – e um conjunto de alterações imunológicas observadas em indivíduos autistas que também impactam o desenvolvimento neural. Embora a compreensão dos processos biológicos que estão por trás do TEA seja fundamental no avanço de tratamentos, ressaltamos a importância de se validar a individualidade dentro do espectro. Desta forma, criar condições que viabilizem indivíduos autistas a experienciar sua forma única de estar no mundo da forma mais plena possível passa a ser tão relevante quanto a incessante busca por tratamento.

Palavras-chave: Autismo; Transtorno do espectro autista; desenvolvimento neural; poda sináptica; sistema imunológico.



AUTISMO

O autismo abrange um grupo complexo e heterogêneo de transtornos do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação social e padrões incomuns de respostas sensoriais e motoras. Apesar de ter sido considerada uma doença rara em crianças, atualmente, o autismo é reconhecido como um transtorno relativamente comum e bastante heterogêneo, trafegando por um espectro de severidade que pode variar do grau leve ao grave, associado a diferentes demandas de suporte (Lord et al., 2018). O TEA (Transtorno do Espectro Autista) é a nomenclatura de escolha para se descrever essa ampla variedade de manifestações neurais, mentais e comportamentais com diferentes graus de severidade.

Quando se aborda a complexidade multifacetada do TEA, é importante considerar as dificuldades de diagnóstico que dependem essencialmente do perfil comportamental (CDC, 2024). O diagnóstico é construído a partir de sintomas que abrangem os diferentes domínios do comportamento humano desde a maneira que capturam e percebem as informações do ambiente até a forma como reagem e interagem com ele.

De acordo com a OMS, 1 a cada 100 crianças apresenta autismo, com uma prevalência mundial estimada abaixo de 1%. Esta prevalência é maior nos países desenvolvidos e possui uma perspectiva de crescimento ao longo dos anos (WHO, 2022). Dentre as principais justificativas para uma distribuição desigual entre os países, temos a inexistência de um critério diagnóstico universal, que padronize a diversidade diagnóstica dentro do espectro e, além da influência de questões sociais e culturais inerentes de cada região

(Li et al., 2022). Já, a prevalência do autismo é 4 vezes maior em indivíduos do sexo masculino, em comparação ao feminino, o que se mantém consistente em diferentes sociedades. Mesmo assim, para além de pistas genéticas bem estabelecidas, a diferença entre os sexos também tem sido um fator de complexidade debatido. Questões quanto aos sintomas serem mais brandos ou de difícil reconhecimento em meninas e por isso, em muitos casos, o diagnóstico ser tardio, ainda são levantadas (Gesi et al., 2021).

Diferente de outras doenças, o autismo não possui uma alteração central, com uma função afetada que se sobressai a outras características, como ocorre em outras doenças neurológicas. Por exemplo, na doença de Alzheimer, a memória é mais afetada, já no TDAH, a atenção, enquanto no autismo, características diversas se manifestam em determinados indivíduos, enquanto em outros, se manifestam um conjunto diferente de sintomas, em diferentes níveis de severidade (Wertheimer & Hart, 2024; Mais et al., 2021). Assim, a heterogeneidade de fenótipos clínicos acentua a complexidade característica do TEA.

Tendo isto em vista, esta revisão contextualiza a complexidade do TEA como um transtorno heterogêneo sob o olhar do neurodesenvolvimento, através de diferentes mecanismos (neuro)moleculares e cognitivos por trás da diversa sintomatologia do espectro.

AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS DO TEA PASSAM PELAS TRÊS ESFERAS DO PROCESSAMENTO CEREBRAL

Primeiramente, esclarecemos que é a partir da **percepção sensorial** que nós, individualmente, percebemos o mundo e obtemos as informações do ambiente que nos cerca a partir da captura dos estímulos sensoriais. Assim, inicia-se um fluxo intenso de informações que seguem em direção ao nosso sistema nervoso central (SNC). Ao longo do caminho, as informações são decompostas e selecionadas através de diferentes filtros de uma circuitaria neural muito bem arquitetada. Após diferentes níveis de processamento e **integração** cerebral, as informações geram uma resposta, ou seja, uma **ação** em relação ao ambiente.

Ocorre que, no TEA há uma combinação difusa e diversa de alterações comportamentais que refletem algumas ou todas as três esferas do processamento neural: a percepção, a integração e a ação (Figura 1).



Figura 1 - As alterações cognitivas clássicas do autismo passam pelas 3 esferas do processamento cerebral. Fonte: As autoras.

Em relação a maneira como autistas percebem o mundo, observa-se uma alteração de sensibilidade à entrada de informações sensoriais em diferentes modalidades, como por exemplo, o aumento ou a redução da sensibilidade a ruídos, a luminosidade, ao toque, sendo que tanto a hipossensibilidade quanto a hipersensibilidade podem ocorrer em um único indivíduo (por exemplo, alta sensibilidade à visão e baixa sensibilidade ao toque) (Leekam et al., 2007; Ben-Sasson et al., 2009; Hazen et al., 2014). Já a dificuldade de processamento e integração sensorial no cérebro causam os prejuízos cognitivos que se refletem através de ações e pensamentos previsíveis caracterizados por interesses restritos e hiprefoco em algo específico (Volkmar & Reichow, 2013). E, como num efeito cascata, as alterações relacionadas à percepção e integração da informação sensorial se refletem na maneira como o indivíduo reage ao mundo, em suas ações. Já as alterações referentes as ações do indivíduo autista compreendem tanto alterações de desenvolvimento motor, com padrões estereotipados de movimento e fala, como déficits na aquisição da linguagem (Bhat, 2021; Moseley & Pulvermüller, 2018). Em conjunto, estas diferentes manifestações

comportamentais constroem o padrão característico predominante de indivíduos autistas associado aos déficits sociais como a dificuldade de comunicação, interação e reciprocidade emocional (First. 2013).

Um relevante estudo, publicado na revista *Cell*, identificou alterações na estrutura cerebral de indivíduos autistas analisados *post mortem* que impactariam o funcionamento apropriado de regiões específicas do cérebro, justificando as principais características comportamentais observadas no autismo. Por exemplo, alterações em regiões como o **côrtez orbitofrontal**, **côrtez cingulado anterior**, **amígdala** e o **côrtez parietal posterior** se correlacionam com comportamento repetitivo e dificuldades sociais. Já uma alteração observada na **área de Broca** se correlaciona aos déficits de comunicação (Amaral et al., 2008).

Considerando que as manifestações observadas no autismo sejam amplamente distribuídas nos diferentes domínios do comportamento humano, existe uma discussão atual sobre uma contínua distribuição dos traços observados em indivíduos autistas sobre a população em geral. Significa dizer que pequenos

desvios destes padrões comportamentais (sociais, comunicação, motores) estariam presentes em indivíduos que, não necessariamente, seriam autistas. Desta forma, todos estariam sujeitos a um limiar definido por critérios diagnósticos estabelecidos, que seria determinante para se atribuir o transtorno a um grupo de indivíduos. Estes critérios determinariam se maior expressão dessas flutuações comportamentais seriam severas o suficiente a ponto de se enquadrar no diagnóstico de TEA (Fig 2).

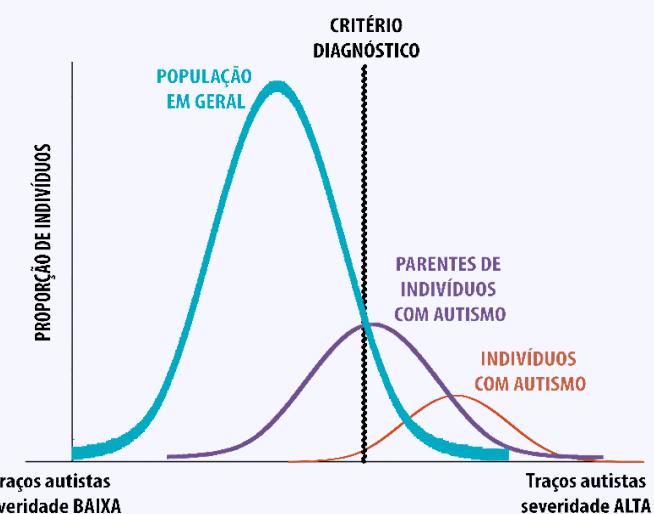


Figura 2 - O critério diagnóstico define o limiar entre os traços autistas distribuídos na população de acordo com a severidade. Fonte: Adaptado de Bourgeron, 2015.

Isto foi bem ilustrado por um trabalho de 2015 que, através de um questionário, comparou a severidade de déficit social entre indivíduos autistas e a população em geral, assim como em parentes de autistas. A distribuição dos grupos considerou componentes genéticos e o grau de severidade deste comportamento, cujo limiar separador entre os grupos foi correspondente ao diagnóstico de autismo sobre o grupo que apresentava alta severidade de déficit social, (Bourgeron, 2015). Desta forma, observa-se que mesmo que os traços comportamentais estejam presentes na população geral, a severidade como se apresentam é determinante na definição do diagnóstico para o autismo.

O AUTISMO COMO UM TRANSTORNO DO NEURODESENVOLVIMENTO

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento devido a combinação difusa de sintomas que se manifestam justamente nas fases mais precoces da vida. Em paralelo, alterações globais inerentes ao

curso natural do desenvolvimento participam da construção das redes neurais que comunicam diferentes regiões do cérebro. Este é o calcanhar de Aquiles (ponto de vulnerabilidade) aos mecanismos que desencadeiam o autismo.

O neurodesenvolvimento ocorre em etapas sequenciais e interdependentes, como um balé coreografado. Inicia-se com a formação das células que compõem o sistema nervoso que, por sua vez, se diferenciam enquanto migram para diversas regiões cerebrais. Instruções do microambiente orientam estas células até interagirem umas com as outras formando sinapses, nossos circuitos neurais. Após o nascimento, a construção do cérebro continua, com as etapas de neuroplasticidade. Neste período, os circuitos em formação passam por uma reorganização guiada pelas experiências ao qual o indivíduo é exposto, e que proporciona os estímulos ambientais necessários para uma formação adequada. Nesta etapa, a construção de circuitos funcionais e eficazes depende do processo de seleção e poda sináptica (Ronan, 2013). A formação das redes neurais que guiam o nosso comportamento depende, portanto, das instruções que são determinadas pelos nossos genes, enquanto a experiência as reorganiza para otimizar a transmissão de informações no cérebro.

O autismo pode resultar de mutações e/ou alterações epigenéticas que interferem com diferentes etapas do desenvolvimento, comprometendo a organização da circuitaria neural, o que pode resultar em características que o enquadrem no espectro.

Um trabalho de 2010 demonstrou o aumento na quantidade de espículas dendríticas no córtex de indivíduos com autismo. Essas espículas dendríticas são pontos de captação de sinal do neurônio, através do qual ele se comunica com outros neurônios, compondo as redes neurais. O aumento na quantidade dessas estruturas sugere um excesso de conectividade, que foi associada ainda a outros déficits de desenvolvimento neural como baixo peso cerebral e baixo desempenho cognitivo (Hutsler & Zhang, 2010). Em outro trabalho, a conectividade global (entre regiões cerebrais distantes) e local (entre regiões cerebrais próximas) em indivíduos autistas, durante uma tarefa de atenção visual, exibiu um padrão de hiperconectividade apenas local, mas não na interação entre áreas mais distantes entre si (Belmonte et al., 2004). Ambos os trabalhos sugerem o excesso de circuitaria neural, potencialmente pela falha na etapa de poda sináptica, como um mecanismo do autismo.

A “analogia do poste” ajuda na compreensão dos processos de poda das sinapses em excesso, um

fenômeno natural e inerente ao desenvolvimento (Fig 3).

Em um poste com fios emaranhados, como um “gatonet”, temos a representação de uma circuitaria desorganizada e imprecisa, análoga às nossas redes neurais pouco tempo depois do nascimento. O excesso de “fios” traz em si um excesso de ruído, conexões que podem desviar, interromper ou amplificar o sinal do rumo desejado, atrapalhando a transmissão precisa da informação entre as diferentes regiões neurais. Já após a eliminação das sinapses em excesso, os circuitos encontram-se organizados e alinhados de maneira que a informação passa a ser transmitida entre as diferentes estações (regiões cerebrais) de maneira apropriada, sem interferências. Como foi comentado anteriormente, há várias hipóteses que apontam para as falhas nos mecanismos de poda desses excessos de sinapses nos indivíduos autistas, o que prejudicaria a capacidade de

se filtrar precisamente o sinal para que este seja integrado. Como consequência, observamos os sintomas que afetam a percepção sensorial como a hipersensibilidade observada em alguns indivíduos com TEA.

DA MOLÉCULA A COGNIÇÃO:

O componente genético e a neuroquímica por trás do TEA

O autismo possui um forte componente genético, evidenciado por seu caráter hereditário. Até hoje, há um grande esforço e muito investimento dedicado à investigação de genes específicos que desencadeiam os fenótipos comportamentais observados no espectro autista. Apesar do fator genético não ser o único fator de risco associado ao TEA, tem sido uma importante

CIRCUITOS NEURAIS NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA

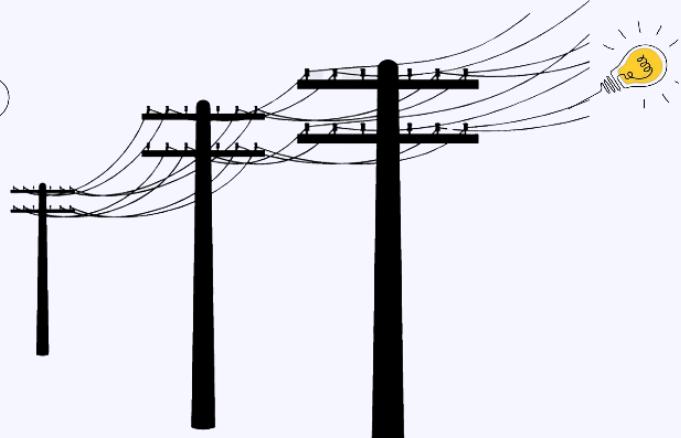
IMPRECISÃO E INEFICÁCIA NAS HABILIDADES SENSORIAIS E MOTORAS
(EX: MOVIMENTOS RUDIMENTARES E GROSSEIROS)

TEMPO DE VIDA



CIRCUITOS NEURAIS MADUROS APÓS A PODA SINÁPTICA

EFICIÊNCIA E FUNCIONALIDADE NAS HABILIDADES SENSORIAIS E MOTORAS
(EX: MOVIMENTOS PRECISOS E REFINADOS)



AUTISMO PODE RESULTAR DE FALHA NA PODA SINÁPTICA (HIPERCONECTIVIDADE)

Figura 3 - A poda sináptica através da “analogia do poste” e a hipótese dos mecanismos de falha na poda sináptica no autismo.
Fonte: As Autoras.

“(...) há várias hipóteses que apontam para as falhas nos mecanismos de poda desses excessos de sinapses nos indivíduos autistas, o que prejudicaria a capacidade de se filtrar precisamente o sinal para que este seja integrado.”

linha de investigação na compreensão da biologia por trás da função cerebral e suas manifestações comportamentais. E, por sua vez, tem sido um dos desdobramentos para se alcançar as estratégias terapêuticas para o autismo (Hong & Iakoucheva, 2023).

Alguns transtornos do desenvolvimento possuem uma relação clara e direta de causalidade com a mutação de um único gene como: a Síndrome do X frágil e a mutação no gene FMR1, a Síndrome de Angelman e a mutação no gene UBE3A, o Complexo Esclerose Tuberosa e a mutação dos genes TSC1 ou TSC2 e, a Síndrome de Rett e a mutação nos genes PTEN e MECP2 (State & Šestan 2018). Em todos estes transtornos, observa-se características comportamentais que também são encontradas no autismo. Apesar disso, no autismo essa relação de causalidade não se dá de forma tão direta assim, existindo ainda um “gap” a ser preenchido entre o gene e o comportamento humano, dentro de toda a sua complexidade (State & Šestan 2012).

Atualmente, os estudos voltados aos “genes do autismo” têm enfatizado, mais do que a identificação do gene, as relações que existem entre eles. Na maioria das vezes, os genes convergem para vias moleculares comuns relacionadas a uma mesma função, como por exemplo: a função sináptica, a sinalização durante o neurodesenvolvimento e o controle da expressão gênica, como o remodelamento da cromatina (Krumm, 2014). A mutação em genes que codificam para proteínas importantes da estrutura de uma sinapse, sugerem que a função sináptica é atípica no autismo (State & Šestan 2018). Isto foi muito bem ilustrado em um artigo publicado na *Scientific Reports* em 2020, em que mais de 1000 genes de potencial risco ao TEA foram classificados em 17 grupos, cada um sendo relacionado a uma via biológica específica. Além das vias já citadas, referente ao desenvolvimento neural e ao controle da expressão gênica, destacou-se as alterações de genes associados à função gabaérgica, responsável pelo controle inibitório da função neuronal

(Brueggeman, 2020).

Em condições normais, a atividade elétrica neuronal é ajustada por um fino balanço entre a atividade de neurônios excitatórios, cujo neurotransmissor é o glutamato, e neurônios inibitórios, cujo neurotransmissor é o GABA. O GABA é o responsável por esse controle inibitório sobre a circuitaria neural, freando a atividade elétrica excessiva, e potencialmente danosa, no nosso cérebro. Curiosamente, o desequilíbrio entre a atividade excitatória e inibitória tem sido uma das hipóteses mais estudadas como causa das alterações comportamentais observadas no TEA. Um estudo pioneiro com humanos, realizou uma correlação entre os níveis de GABA e a performance em uma tarefa visual, na tentativa de prever o comportamento. Neste trabalho, a percepção visual adequada observada em indivíduos neurotípicos se correlacionou diretamente aos níveis adequados de GABA. Já nos indivíduos autistas, os níveis reduzidos de GABA resultou na perda da influência deste neurotransmissor inibitório sobre o comportamento. Desta forma, a falha no controle inibitório desarranja o processamento da informação proveniente do ambiente se refletindo em alterações de sensibilidade visual (Robertson, 2016). A relevância deste balanço excitatório/ inibitório para o autismo também se refletiu pelo excesso da atividade excitatória glutamatérgica. Fang e seus colaboradores observaram comportamentos típicos do autismo como déficits de interação sociais e comportamentos repetitivos em animais geneticamente modificados para nascerem com uma quantidade excessiva de neurônios excitatórios (Fang, 2014).

Anormalidades no sistema de serotonina e dopamina do cérebro de indivíduos autistas também já foram exploradas. A principal maneira de se prevenir que os níveis desses neurotransmissores fiquem desbalanceados é através de um mecanismo de “recolhimento” da sinapse após a sua liberação, e esta função é realizada por transportadores de serotonina e de dopamina (Carlsson et al., 1969). Já se identificou que alterações na função desse transporte associa-se às alterações de cognição social, e comportamentos restritos e repetitivos do autismo.

A serotonina é um importante neurotransmissor cerebral, produzida em uma região específica do tronco cerebral, e se espalha por diferentes áreas, influenciando uma vasta gama de processos como o humor, sono, comportamentos emocionais e cognitivos (Berger et al., 2009). Trabalhos com neuroimagem demonstraram uma redução no transporte de serotonina em pacientes autistas, que se associa às alterações motoras e ao comportamento restrito (Makkonen et al.,

2008; Andersson et al., 2021). Inclusive, há estudos que correlacionam geneticamente a função serotoninérgica com o autismo através da identificação de **polimorfismos** no transportador de serotonina (Huang & Santangelo 2008). Já a função da dopamina, um importante neurotransmissor relacionado ao circuito de recompensa e a motivação social, também se encontra alterada. Uma hiperfunção do transporte dopamínérigo foi encontrada em circuitos que conectam áreas referentes ao processamento cognitivo e emocional de indivíduos autistas (Figura 4). Esta descoberta poderia explicar os comportamentos impulsivos e agressivos presentes em pacientes com autismo, uma vez que este circuito é responsável pela regulação emocional e também pelos déficits sociais observados no autismo (Nakamura, 2010).

Falha na poda sináptica pode resultar no TEA

A **micróglia** é a principal célula responsável pela poda de sinapses durante o desenvolvimento pós-natal, sendo, portanto, a principal responsável por esculpir as redes neurais e por torná-las funcionais. Esta célula é conhecida por exercer um papel imunológico dentro do SNC, pois apesar de habitar no SNC, possui uma origem semelhante à de outras **células mieloides** (Ginhoux, 2013). Sua função permanente é garantir a homeostasia do sistema, assumindo os ajustes necessários para a promoção ou restauração da função neural. Tais ajustes são realizados a partir de um conjunto de moléculas que expressa ou reconhece como quimiocinas, citocinas e fatores tróficos. Estas moléculas promovem uma conversa entre o sistema nervoso e o sistema imune, auxiliando na rápida adaptação desta célula em situações de estresse ao sistema (Chagas & Serfaty, 2024).

Estressores ambientais como lesões, infecções, toxinas ou restrições dietéticas podem desafiar a harmonia do SNC, levando a micróglia a um estado temporário de instabilidade. Quando este desbalanço microglial ocorre em períodos precoces do desenvolvimento, como no período gestacional ou durante a infância, a sua função de poda sináptica pode ser interrompida (Chagas et al., 2020) e, consequentemente, isso pode resultar nas alterações no comportamento social (Dayananda et al., 2023) e processamento sensorial (Ren et al., 2020). Aumenta-se, assim, o risco para surgimento de transtornos do desenvolvimento, como o TEA (Schaafsma et al., 2017; Spann et al., 2017).

A importância da função da micróglia e sua função na poda e no surgimento do fenótipo autista foi demonstrada em um estudo com ratos mutantes que não expressavam a proteína a CX3CR1, necessária para manter a micróglia em um estado fisiológico. Na ausência desta proteína, estes animais apresentaram um excesso de sinapses imaturas no hipocampo junto a um fenótipo comportamental típico autista (de Fernandez Cossio et al., 2017). Outra molécula necessária a poda sináptica é o receptor TREM2 (Receptor ativador expresso em células mieloides 2). Em pesquisa com animais, esta molécula também foi relacionada ao autismo, como visto no trabalho de Filipello, em que se observou que a falta desta proteína leva a déficits de sociabilidade e alterações de conectividade. No mesmo trabalho, também foi demonstrado que pacientes com autismo possuem níveis reduzidos de TREM2, evidenciando que o autismo possa, de fato, ter sido ocasionado pela falha da performance microglial na eliminação do excesso de sinapses no início do desenvolvimento neural (Filipello et al., 2018).

A disfunção imunológica no TEA

O sistema imunológico tem um papel crítico no desenvolvimento adequado do nosso cérebro. Apesar de ainda não estar claro como ocorre a interação dessas células com as células do tecido neural, diversos trabalhos vêm demonstrando o papel que as células imunes inatas e adaptativas exercem na proteção contra a neuroinflamação e danos teciduais (Xie et al., 2015), na manutenção da homeostase do SNC (Ellwardt et al., 2016) e no surgimento de doenças neurodegenerativas e no envelhecimento (Stichel & Luebbert, 2007).

Em condições normais, tanto as células imunes quanto neuronais secretam citocinas que regulam a função neural. Porém, no autismo, uma desregulação imunológica pode estar associada a geração de autoanticorpos, ao desequilíbrio na secreção de citocinas e quimiocinas, ao aumento da permeabilidade da **barreira hematoencefálica** e a migração de células imunes para o dentro do tecido cerebral (Verkhatsky, et al., 2014).

Através de uma meta-análise, identificou-se que crianças autistas possuem um desbalanço na imunidade adaptativa em relação a crianças neurotípicas. Foi observado uma redução nas células T regulatórias, células T CD4 essenciais a manutenção da homeostasia

imunológica, que, no cérebro também desempenham um papel na regeneração e proteção através da mielinização. Neste mesmo estudo, também observou-se o aumento de outro subtipo de células T, as células T helper 17, cuja função no cérebro é a regulação da arquitetura cerebral por mecanismos de neuroplasticidade e memória (Ellul, et al., 2021; Ribeiro et al., 2019).

Outro aspecto importante sobre a função imunológica no contexto do TEA é o papel que as citocinas, substâncias produzidas pelas células do sistema imunológico e SNC, exercem no neurodesenvolvimento e na função cerebral. Enquanto algumas citocinas, como a IL-1 β e a IL-17 promovem o crescimento de neurônios e a formação de novas conexões entre as células nervosas e auxiliam no processo de aprendizagem, outras dificultam esses processos, como a IL-6 (Hughes et al., 2023; Erbescu et al., 2022). Já o INF- γ molda o nosso comportamento, afetando a forma como reagimos a situações de ansiedade e interagimos socialmente (Alves de Lima et al., 2020; Filiano et al., 2016). Desta forma, quando o sistema imunológico não funciona corretamente, ele pode afetar, não apenas o desenvolvimento e o funcionamento cerebral, como também impactar a cognição.

Em indivíduos com TEA, alguns trabalhos já demonstraram que os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) encontram-se aumentados no cérebro e no plasma (Li et al., 2009; Ashwood et al., 2011; Nadeem, et al., 2022). Ao mesmo tempo, observou-se a redução de citocinas como o TGF- β e a IL-10, cuja função é manter os níveis balanceados destas moléculas pró-inflamatórias. O desbalanço na expressão dessas citocinas foi correlacionado a déficits de linguagem e piora nos comportamentos tipicamente associados ao autismo (Hughes, et al., 2023; Nadeem, et al., 2022; Noori, et al., 2024). Assim, a gravidade dos sintomas neurocomportamentais parece corresponder ao grau de alteração do sistema imunológico, o que abre novas perspectivas para a previsão da evolução clínica e orientação terapêutica.

A relação entre a inflamação no início da vida e o risco de autismo tem sido explorada em trabalhos recentes, como o trabalho de Che e colaboradores. Neste estudo, os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL1- β) estavam elevados em amostras de sangue da mãe durante a gravidez e no cordão umbilical de indivíduos que vieram a ser diagnosticados com TEA (Che et al., 2022). Além disso, outros estudos clínicos também correlacionaram a disfunção imunológica no início da

gravidez com o TEA, isso porque, é comum que distúrbios mediados pela imunidade, como psoríase e alergia, acometam mães de crianças com TEA mais frequentemente que mães de crianças com desenvolvimento típico (Gottfried, et al., 2015). Neste sentido, a autoimunidade materna desencadeada por infecções virais ou bacterianas tem sido considerada fator de risco para o desenvolvimento de TEA (Meltzer, 2017). Também já foi observado que pacientes com TEA exibem níveis aumentados de anticorpos contra proteínas expressas no SNC, como por exemplo, mielina, astrócitos, proteínas de choque térmico e receptores de serotonina (5-HT) (Gottfried, et al., 2015).

Em casos mais graves de COVID-19, também há uma alta produção de autoanticorpos contra o INF- γ , que regula o sistema imunológico (Rotulo et al., 2023). Em condições normais, durante o desenvolvimento cerebral, essa molécula auxilia no recrutamento de linfócitos T necessários a maturação da micróglia - célula essencial para a formação e manutenção das conexões neurais (Pasciuto et al., 2020). Em 2021, o nosso grupo discutiu o risco em potencial de infecções, como a COVID-19, em fases iniciais da vida, no comprometimento da função microglial sobre a formação adequada da conectividade neural, discutida na seção anterior, e o surgimento de doenças do neurodesenvolvimento, como o autismo (da Silva Chagas, L et al., 2021). Neste artigo, ressaltamos a importância de se acompanhar os impactos neurológicos a longo prazo de infecções virais na infância, o que pode contribuir para estratégias de prevenção e intervenção mais eficazes e precoces.

CONCLUSÃO

Mais do que divergências nas funções cerebrais, o autismo é um transtorno sistêmico que vai afetar o organismo como um todo (Randolph-Gips & Srinivasan, 2012; Ludyga et al., 2021). Assim, além dos déficits relacionados ao neurodesenvolvimento, diversos outros sistemas do corpo também são impactados, como o sistema imunológico, o trato gastrointestinal, os músculos, dentre outros. E, devido à existência de um forte eixo bidirecional que integra todo o nosso organismo com o nosso cérebro, o papel das neurociências na compreensão do autismo tem relevância em qualquer perspectiva que optamos por analisar: genética, desenvolvimento pré-natal, comportamental, ou influência ambiental (Fig 4).

De maneira geral, a compreensão dos aspectos genéticos e dos mecanismos moleculares trouxe grandes

avanços sobre a função cerebral do indivíduo autista. Esse percurso, que vai desde os genes associados a diferentes aspectos da função sináptica até a construção das redes neurais, em toda sua complexidade, justifica o autismo como uma doença do neurodesenvolvimento e as divergências cognitivas inerentes ao transtorno. No entanto, é importante reavaliar até que ponto é possível validar padrões de alterações de função e conectividade neural que se reproduzam de forma consistente em indivíduos diagnosticados. A individualidade dentro do espectro vem se destacando, como ilustrado em um artigo da *Nature*, de 2015. Os autores avaliaram a conectividade funcional entre os hemisférios cerebrais e identificaram a existência de padrões únicos e individualizados de distorção da conectividade, nos quais tanto o aumento quanto a redução de conectividade apresentaram correlação significativa com os sintomas comportamentais de TEA (Hahamy, 2015).

Neste sentido, a incessante busca por moléculas que estejam por trás do transtorno e possam aliviar os complexos sintomas deveria andar lado a lado com estratégias e políticas que visem a promoção de condições adequadas para que indivíduos autistas experimentem sua forma de estar no mundo da maneira mais plena possível.

REFERÊNCIAS

Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet* (London, England), 392(10146), 508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)



Figura 4 - Das moléculas a cognição. As principais alterações moleculares que impactam na função cognitiva. Fonte: As Autoras.

CDC. Clinical Testing and Diagnosis for Autism Spectrum Disorder. 2024 (<https://www.cdc.gov/autism/hcp/diagnosis/index.html>) acessado em: 31/01/2025

WHO. Autism. 2022 ([https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/autism-spectrum-disorders-\(asd\)](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/autism-spectrum-disorders-(asd))) acessado em: 31/01/2025

Li, Z., Yang, L., Chen, H., Fang, Y., Zhang, T., Yin, X., Man, J., Yang, X., & Lu, M. (2022). Global, regional and national burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 31, e33. <https://doi.org/10.1017/S2045796022000178>

Gesi, C., Migliarese, G., Torriero, S., Capellazzi, M., Omboni, A. C., Cerveri, G., & Mencacci, C. (2021). Gender Differences in Misdiagnosis and Delayed Diagnosis among Adults with Autism Spectrum Disorder with No Language or Intellectual Disability. *Brain sciences*, 11(7), 912. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070912>

Wertheimer, O., & Hart, Y. (2024). Autism spectrum disorder variation as a computational trade-off via dynamic range of neuronal population responses. *Nature neuroscience*, 27(12), 2476–2486. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01800-6>

Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience bulletin*, 33(2), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>

Leekam, S. R., Nieto, C., Libby, S. J., Wing, L., & Gould, J. (2007). Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 37(5), 894–910. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0218-7>

Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S. A., Engel-Yeger, B., & Gal, E. (2009). A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0593-3>

Hazen, E. P., Stornelli, J. L., O'Rourke, J. A., Koesterer, K., & McDougle, C. J. (2014). Sensory symptoms in autism spectrum disorders. *Harvard review of psychiatry*, 22(2), 112–124. <https://doi.org/10.1097/01.HRP.0000445143.08773.58>

Volkmar, F. R., & Reichow, B. (2013). Autism in DSM-5: progress and challenges. *Molecular autism*, 4(1), 13. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-13>

Moseley, R. L., & Pulvermüller, F. (2018). What can autism teach us about the role of sensorimotor systems in higher cognition? New clues from studies on language, action semantics, and abstract emotional concept processing. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 100, 149–190. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.11.019>

Bhat A. N. (2021). Motor Impairment Increases in Children With Autism Spectrum Disorder as a Function of Social Communication, Cognitive and Functional Impairment, Repetitive Behavior Severity, and Comorbid Diagnoses: A SPARK Study Report. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 14(1), 202–219. <https://doi.org/10.1002/aur.2453>

First M. B. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *The Journal of nervous and mental disease*, 201(9), 727–729. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a2168a>

Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 137–145. doi:10.1016/j.tins.2007.12.005

Bourgeron T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(9), 551–563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>

Hong, D., & Iakoucheva, L. M. (2023). Therapeutic strategies for autism: targeting three levels of the central dogma of molecular biology. *Translational psychiatry*, 13(1), 58. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02356-y>

State, M. W., & Šestan, N. (2012). Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6100), 1301–1303. <https://doi.org/10.1126/science.1224989>

Krumm, N., O'Roak, B. J., Shendure, J., & Eichler, E. E. (2014). A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends in neurosciences*, 37(2), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.11.005>

- Sestan, N., & State, M. W. (2018). Lost in Translation: Traversing the Complex Path from Genomics to Therapeutics in Autism Spectrum Disorder. *Neuron*, 100(2), 406–423.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.015>
- Brueggeman, L., Koomar, T., & Michaelson, J. J. (2020). Forecasting risk gene discovery in autism with machine learning and genome-scale data. *Scientific reports*, 10(1), 4569. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61288-5>
- Robertson, C. E., Ratai, E. M., & Kanwisher, N. (2016). Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. *Current biology: CB*, 26(1), 80–85.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.019>
- Fang, W. Q., Chen, W. W., Jiang, L., Liu, K., Yung, W. H., Fu, A. K. Y., & Ip, N. Y. (2014). Overproduction of upper-layer neurons in the neocortex leads to autism-like features in mice. *Cell reports*, 9(5), 1635–1643.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.11.003>
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*, 60, 355–366.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Carlsson, A., Corrodi, H., Fuxe, K., & Hökfelt, T. (1969). Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-meta-tyramine. *European journal of pharmacology*, 5(4), 357–366.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(69\)90113-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(69)90113-7)
- Makkonen, I., Riikonen, R., Kokki, H., Airaksinen, M. M., & Kuikka, J. T. (2008). Serotonin and dopamine transporter binding in children with autism determined by SPECT. *Developmental medicine and child neurology*, 50(8), 593–597. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03027.x>
- Andersson, M., Tangen, Ä., Farde, L., Bölte, S., Halldin, C., Borg, J., & Lundberg, J. (2021). Serotonin transporter availability in adults with autism-a positron emission tomography study. *Molecular psychiatry*, 26(5), 1647–1658. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00868-3>
- Huang, C. H., & Santangelo, S. L. (2008). Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(6), 903–913.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30720>
- Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Tsuchiya, K. J., Sugihara, G., Iwata, Y., Suzuki, K., Matsuzaki, H., Suda, S., Sugiyama, T., Takei, N., & Mori, N. (2010). Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Archives of general psychiatry*, 67(1), 59–68.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.137>
- Ronan, J. L., Wu, W., & Crabtree, G. R. (2013). From neural development to cognition: unexpected roles for chromatin. *Nature reviews. Genetics*, 14(5), 347–359.
<https://doi.org/10.1038/nrg3413>
- Hutsler, J. J., & Zhang, H. (2010). Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain research*, 1309, 83–94.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.120>
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9228–9231.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.200>
- Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D., & Huber, T. (2013). Origin and differentiation of microglia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 45.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00045>
- Chagas, L. D. S., & Serfaty, C. A. (2024). The Influence of Microglia on Neuroplasticity and Long-Term Cognitive Sequelae in Long COVID: Impacts on Brain Development and Beyond. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3819.
<https://doi.org/10.3390/ijms25073819>
- Chagas, L. D. S., Sandre, P. C., Ribeiro E Ribeiro, N. C. A., Marcondes, H., Oliveira Silva, P., Savino, W., & Serfaty, C. A. (2020). Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2111.
<https://doi.org/10.3390/ijms21062111>

Dayananda K.K., Ahmed S., Wang D., Polis B., Islam R., Kaffman A. Early life stress impairs synaptic pruning in the developing hippocampus. *Brain Behav. Immun.* 2023;107:16–31. doi: 10.1016/j.bbi.2022.09.014

Ren J., Yan Y., Cheng S., Long J., Zhang H., Wang J., Shen Y., Zhou Y.D., Anderson M.P. Maternal immune activation alters visual acuity and retinogeniculate axon pruning in offspring mice. *Brain Behav. Immun.* 2020;89:518–523. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.017

Schaafsma W., Basterra L.B., Jacobs S., Brouwer N., Meerlo P., Schaafsma A., Boddeke E., Eggen B.J.L. Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood. *Neurobiol. Dis.* 2017;106:291–300. doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.017

Spann M.N., Sourander A., Surcel H.M., Hinkka-Yli-Salomaki S., Brown A.S. Prenatal toxoplasmosis antibody and childhood autism. *Autism. Res.* 2017;10:769–777. doi: 10.1002/aur.1722.

de Fernandez Cossio L., Guzman A., van der Veldt S., Luheshi G.N. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain Behav. Immun.* 2017;63:88–98. doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.028

Filipello F., Morini R., Corradini I., Zerbi V., Canzi A., Michalski B., Erreni M., Markicevic M., Starvaggi-Cucuzza C., Otero K., et al. The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. *Immunity.* 2018;48:979–991. e8. doi: 10.1016/j.jimmuni.2018.04.016.

Xie, L., Choudhury, G. R., Winters, A., Yang, S. H., & Jin, K. (2015). Cerebral regulatory T cells restrain microglia/macrophage-mediated inflammatory responses via IL-10. *European journal of immunology*, 45(1), 180–191. <https://doi.org/10.1002/eji.201444823>

Ellwardt, E., Walsh, J. T., Kipnis, J., & Zipp, F. (2016). Understanding the Role of T Cells in CNS Homeostasis. *Trends in immunology*, 37(2), 154–165. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.12.008>

Stichel, C. C., & Luebbert, H. (2007). Inflammatory processes in the aging mouse brain: participation of dendritic cells and T-cells. *Neurobiology of aging*, 28(10), 1507–1521. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.022>

Verkhratsky, A., Rodríguez, J. J., & Parpura, V. (2014). Neuroglia in ageing and disease. *Cell and tissue research*, 357(2), 493–503. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1814-z>

Ellul, P., Rosenzwajg, M., Peyre, H., Fourcade, G., Mariotti-Ferrandiz, E., Trebossen, V., Klatzmann, D., & Delorme, R. (2021). Regulatory T lymphocytes/Th17 lymphocytes imbalance in autism spectrum disorders: evidence from a meta-analysis. *Molecular autism*, 12(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00472-4>

Ribeiro, M., Brigas, H. C., Temido-Ferreira, M., Pousinha, P. A., Regen, T., Santa, C., Coelho, J. E., Marques-Morgado, I., Valente, C. A., Omenetti, S., Stockinger, B., Waisman, A., Manadas, B., Lopes, L. V., Silva-Santos, B., & Ribot, J. C. (2019). Meningeal γδ T cell-derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory. *Science immunology*, 4(40), eaay5199. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay5199>

Hughes, H. K., R J Moreno, & Ashwood, P. (2023). Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain, behavior, and immunity*, 108, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.001>

Erbescu, A., Papuc, S. M., Budisteanu, M., Arghir, A., & Neagu, M. (2022). Re-emerging concepts of immune dysregulation in autism spectrum disorders. *Frontiers in psychiatry*, 13, 1006612. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1006612>

Alves de Lima, K., Rustenhoven, J., Da Mesquita, S., Wall, M., Salvador, A. F., Smirnov, I., Martelossi Cebinelli, G., Mamuladze, T., Baker, W., Papadopoulos, Z., Lopes, M. B., Cao, W. S., Xie, X. S., Herz, J., & Kipnis, J. (2020). Meningeal γδ T cells regulate anxiety-like behavior via IL-17a signaling in neurons. *Nature immunology*, 21(11), 1421–1429. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0776-4>

Filiano, A. J., Xu, Y., Tustison, N. J., Marsh, R. L., Baker, W., Smirnov, I., Overall, C. C., Gadani, S. P., Turner, S. D., Weng, Z., Peerzade, S. N., Chen, H., Lee, K. S., Scott, M. M., Beenakker, M. P., Litvak, V., & Kipnis, J. (2016). Unexpected role of interferon-γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature*, 535(7612), 425–429. <https://doi.org/10.1038/nature18626>

- Li, X., Chauhan, A., Sheikh, A. M., Patil, S., Chauhan, V., Li, X. M., Ji, L., Brown, T., & Malik, M. (2009). Elevated immune response in the brain of autistic patients. *Journal of neuroimmunology*, 207(1-2), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.12.002>
- Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Pannier, I., Hansen, R., Pessah, I., & Van de Water, J. (2011). Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, behavior, and immunity*, 25(1), 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>
- Nadeem, A., Ahmad, S. F., Al-Harbi, N. O., Al-Ayadhi, L. Y., Sarawi, W., Attia, S. M., Bakheet, S. A., Alqarni, S. A., Ali, N., & AsSobie, H. M. (2022). Imbalance in proinflammatory and anti-inflammatory cytokines milieu in B cells of children with autism. *Molecular immunology*, 141, 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.12.009>
- Hughes, H. K., R J Moreno, & Ashwood, P. (2023). Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain, behavior, and immunity*, 108, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.001>
- Noori, A. S., Rajabi, P., Sargolzaei, J., & Alaghmand, A. (2024). Correlation of biochemical markers and inflammatory cytokines in autism spectrum disorder (ASD). *BMC pediatrics*, 24(1), 696. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05182-3>
- Che, X., Hornig, M., Bresnahan, M., Stoltenberg, C., Magnus, P., Surén, P., Mjaaland, S., Reichborn-Kjennerud, T., Susser, E., & Lipkin, W. I. (2022). Maternal mid-gestational and child cord blood immune signatures are strongly associated with offspring risk of ASD. *Molecular psychiatry*, 27(3), 1527–1541. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01415-4>
- Gottfried, C., Bambini-Junior, V., Francis, F., Riesgo, R., & Savino, W. (2015). The Impact of Neuroimmune Alterations in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 6, 121. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00121>
- Meltzer, A., & Van de Water, J. (2017). The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(1), 284–298. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.158>
- Rotulo, G. A., & Palma, P. (2023). Understanding COVID-19 in children: immune determinants and post-infection conditions. *Pediatric research*, 94(2), 434–442. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02549-7>
- Pasciuto, E., Burton, O. T., Roca, C. P., Lagou, V., Rajan, W. D., Theys, T., Mancuso, R., Tito, R. Y., Kouwer, L., Callaerts-Vegh, Z., de la Fuente, A. G., Prezzemolo, T., Mascali, L. G., Brajic, A., Whyte, C. E., Yshii, L., Martinez-Muriana, A., Naughton, M., Young, A., Moudra, A., ... Liston, A. (2020). Microglia Require CD4 T Cells to Complete the Fetal-to-Adult Transition. *Cell*, 182(3), 625–640.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.026>
- da Silva Chagas, L., Sandre, P. C., de Velasco, P. C., Marcondes, H., Ribeiro E Ribeiro, N. C. A., Barreto, A. L., Alves Mauro, L. B., Ferreira, J. H., & Serfaty, C. A. (2021). Neuroinflammation and Brain Development: Possible Risk Factors in COVID-19-Infected Children. *Neuroimmunomodulation*, 28(1), 22–28. <https://doi.org/10.1159/000512815>
- Randolph-Gips, M., & Srinivasan, P. (2012). Modeling autism: a systems biology approach. *Journal of clinical bioinformatics*, 2(1), 17. <https://doi.org/10.1186/2043-9113-2-17>
- Ludyga, S., Pühse, U., Gerber, M., & Mücke, M. (2021). Muscle strength and executive function in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 14(12), 2555–2563. <https://doi.org/10.1002/aur.2587>
- Hahamy, A., Behrmann, M., & Malach, R. (2015). The idiosyncratic brain: distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nature neuroscience*, 18(2), 302–309. <https://doi.org/10.1038/nn.3919>

GLOSÁRIO

post mortem: Termo em latim que significa "após a morte". É usado para se referir a algo que ocorre ou é realizado depois da morte de uma pessoa.

Córtex Orbitofrontal: Parte específica do córtex frontal, localizada logo acima dos olhos, responsável por ajudar na tomada de decisões, regulação emocional, controle de impulsos e processamento de recompensas e punições. Ele também nos ajuda a avaliar recompensas e consequências, influenciando desde escolhas do dia a dia até o modo como interagimos com outras pessoas.

Córtex cingulado anterior: Parte do cérebro que ajuda no controle das nossas emoções e decisões. Ele está envolvido em situações como lidar com a dor, sentir empatia pelos outros, e gerenciar o estresse.

Amígdala: Parte do cérebro responsável por controlar nossas emoções, especialmente o medo. É como um alarme interno que nos avisa quando algo nos ameaça ou quando estamos em perigo.

Córtex parietal posterior: É uma área do cérebro localizada na parte de trás do lobo parietal, perto do topo da cabeça. Ele é responsável por processar informações sensoriais, como tato e percepção de espaço. Essa região ajuda o cérebro a entender o ambiente ao nosso redor, coordenar movimentos e perceber onde as partes do nosso corpo estão. O córtex parietal posterior também está envolvido na habilidade de reconhecer objetos e locais.

Área de Broca: Região do cérebro responsável pela produção da fala e pela coordenação dos movimentos necessários para falar. Ela está localizada no lobo frontal, geralmente no hemisfério esquerdo do cérebro.

Limiar: É o ponto de corte ou limite onde algo começa ou pode ser detectado. O ponto de transição entre dois estados ou condições.

Sinapses: As conexões do nosso sistema nervoso, e, portanto, a forma como a informação é passada de um neurônio para o outro. A comunicação acontece através de pequenas substâncias químicas que ajudam a transmitir o sinal entre os neurônios.

Neuroplasticidade: É a capacidade do cérebro de se reorganizar e adaptar as nossas conexões a diferentes circunstâncias influenciadas pelo nosso meio. Isso acontece quando aprendemos algo novo, praticamos uma habilidade ou até mesmo quando o cérebro precisa se adaptar após um dano. Além disso, é uma etapa importante do desenvolvimento de conexões neurais funcionais.

Poda sináptica: É um processo no qual o cérebro elimina conexões (sinapses) que não estão sendo usadas com frequência.

Alterações epigenéticas: São modificações no DNA ou nas proteínas ao redor do DNA que induzem ou reprimem a expressão de certos genes sem mudar a sequência do DNA.

GLOSSÁRIO

Espículas dendríticas: São pequenas projeções que ficam nos dendritos dos neurônios. São pontos de captação de sinal do neurônio, facilitando a formação de novas conexões entre as células nervosas.

Cromatina: É como um "emaranhado" de DNA dentro do núcleo das células, que ajuda a manter o DNA organizado, também controla as informações genéticas que serão expressas ou não pela célula.

Tronco Cerebral: Estrutura localizada na base do cérebro, responsável por funções vitais como a respiração, os batimentos cardíacos e os reflexos.

Polimorfismo: Diferentes variações de um gene dentro de uma população, o que pode resultar em características físicas ou comportamentais diferentes entre as pessoas ou os seres vivos.

Células mieloides: São um tipo de célula do sistema imunológico atuantes na defesa do nosso organismo. Incluem células como os macrófagos, por exemplo, que fagocitam microrganismos.

Micróglia: São células do sistema nervoso central que têm a função de proteger o cérebro e a medula espinhal. Elas atuam como "vigilantes", monitorando a saúde do cérebro e se tornando ativas para combater infecções, eliminar células danificadas e remover resíduos. Assumem importante função na construção dos circuitos neurais.

Barreira hematoencefálica: É uma espécie de filtro natural que protege o cérebro, controlando quais substâncias podem entrar ou sair da corrente sanguínea para o tecido cerebral.

Mielinização: É o processo pelo qual uma substância chamada mielina envolve as fibras nervosas, acelerando a transmissão dos sinais elétricos entre os neurônios, tornando a comunicação no cérebro e no sistema nervoso mais rápida e eficiente. A mielinização é essencial para funções como aprendizado, coordenação motora e raciocínio.

Mielina: É uma substância que funciona como o isolamento de um fio elétrico, permitindo que as mensagens entre os neurônios sejam enviadas com mais velocidade e precisão.

Astrócitos: São um tipo de célula glial do cérebro e do sistema nervoso central que desempenham várias funções essenciais para o funcionamento dos neurônios.

Proteína de choque térmico: São proteínas produzidas pelas células em resposta ao estresse, como altas temperaturas, infecções ou falta de oxigênio. Ajudam a evitar danos às outras proteínas e auxiliam na recuperação celular. Além disso, desempenham um papel importante no funcionamento do sistema imunológico e na proteção contra doenças neurodegenerativas.

FINANCIAMENTO

Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

As autoras deste artigo declaram não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

AGRADECIMENTOS

Mariana Pardini Leal Silva, uma entusiasta das neurociências que contribuiu na revisão e fluidez do artigo no intuito de torná-lo mais acessível a sociedade.

AUTORES

1 Doutora em Neurociências, Universidade Federal Fluminense. Pesquisadora/Pós-doutoranda, Programa de Pós-graduação em Neurociências, Universidade Federal Fluminense.

2 Bacharel em Ciências Biológicas com habilitação em Biotecnologia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. Mestranda, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Biologia Celular e Molecular do Instituto Oswaldo Cruz.

Artigo aceito em 10 de abril de 2025.