



# NEUROLIGINAS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Bianca Fernandes dos Santos

Maria Hadassa Sarai Costa Conte

Walquirya Borges Simi

## RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurológica complexa, caracterizada por desafios na comunicação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos. Desde os estudos iniciais de Leo Kanner na década de 1940, a compreensão do autismo, especialmente quanto à sua base genética, evoluiu significativamente. O TEA resulta da interação de múltiplos genes que influenciam o desenvolvimento cerebral e a regulação neural. Avanços em tecnologia genética permitiram identificar mutações raras e variações genéticas associadas ao TEA, além de explorar fatores epigenéticos. Modelos animais, especialmente camundongos, mostraram que mutações nas neuroliginas alteram a função sináptica e resultam em comportamentos semelhantes ao autismo. No entanto, a tradução desses achados para humanos exige cautela. A literatura científica reconhece a contribuição das mutações nas neuroliginas para o autismo, mas destaca a necessidade de uma abordagem integrativa que considere uma ampla rede de fatores genéticos e ambientais. Avanços contínuos nessa área podem levar a tratamentos mais eficazes e personalizados para indivíduos com TEA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Autismo, Neuroligina e Mutação.

## ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurological condition characterized by challenges in social communication, repetitive behaviors, and restricted interests. Since Leo Kanner's initial studies in the 1940s, the understanding of autism,

particularly regarding its genetic basis, has evolved significantly. ASD results from the interaction of multiple genes that influence brain development and neural regulation. Advances in genetic technology have allowed the identification of rare mutations and genetic variations associated with ASD, as well as the exploration of epigenetic factors. Animal models, especially mice, have shown that mutations in neuroligins alter synaptic function and result in behaviors similar to autism. However, translating these findings to humans requires caution. The scientific literature recognizes the contribution of neuroligin mutations to autism but emphasizes the need for an integrative approach that considers a broad network of genetic and environmental factors. Continuous advances in this field may lead to more effective and personalized treatments for individuals with ASD.

**KEY WORDS:** Autism, Neuroligin and Mutation.

## 1. INTRODUÇÃO

O autismo, também conhecido como Transtorno do Espectro Autista (TEA), é uma condição neurológica complexa que tem intrigado pesquisadores e cientistas por muitos anos. Desde os primeiros estudos de Leo Kanner, entre 1942 e 1943, a compreensão dessa condição evoluiu significativamente, especialmente no que diz respeito à sua base genética. A contribuição dos fatores genéticos para o autismo é amplamente reconhecida e sustentada por evidências robustas que demonstram a influência crucial da hereditariedade nesse transtorno<sup>1,2</sup>.

O transtorno é caracterizado por desafios na comunicação social, além de movimentos contínuos, interesses fixos e hipo ou hipersensibilidade a estímulos sensoriais, que podem variar entre os indivíduos portadores do TEA. Um aspecto notável é que o autismo não é desencadeado por um único gene, mas sim por uma complexa interação de múltiplos genes. Muitos desses genes estão envolvidos em processos cruciais para o desenvolvimento cerebral e a regulação neural<sup>3,4,5</sup>. À medida que a tecnologia genética avança, a análise genômica se torna uma ferramenta cada vez mais valiosa no estudo do autismo. Estudos de sequenciamento genético têm revelado mutações raras e variações genéticas que podem estar ligadas ao TEA. Além disso, pesquisadores estão explorando o papel dos fatores epigenéticos, alterações químicas e proteicas do DNA sem alterar sua sequência<sup>6</sup>, que podem influenciar a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA<sup>7</sup>.

Em 2003, Huda Zoghbi, neurologista do Baylor College, no Texas, propôs que as sinapses poderiam explicar o autismo, com base em estudos conduzidos no Instituto Pasteur, na França, que identificaram mutações em proteínas conhecidas como neuroliginas em dois irmãos autistas suecos. As neuroliginas são proteínas situadas na membrana pós-sináptica dos neurônios e desempenham um papel importante na formação de sinapses no cérebro, facilitando a comunicação entre essas células nervosas. No seres humanos, existem cinco tipos de genes representados a partir dessas proteínas, sendo eles, NLGN1, NLGN2, NLGN3, NLGN4X e NLGN5, os quais são responsáveis por atuar de forma única nas transmissões sinápticas. As neuroliginas estão envolvidas na adesão celular e na organização da estrutura das sinapses, que são as conexões entre os neurônios. Essas proteínas são encontradas na superfície das células neurais, onde interagem

com outras proteínas chamadas neurexinas, que estão localizadas na superfície de neurônios adjacentes. Essa interação entre neuroliginas e neurexinas é fundamental para a formação e a estabilidade das sinapses<sup>8</sup> e foram identificadas mutações nos genes das neuroliginas em pacientes com transtorno do espectro autista (TEA)<sup>9</sup>.

Logo, sendo o autismo um dos transtornos psicológicos mais enigmáticos da atualidade, com suas causas e influências ainda sendo objeto de intensa investigação científica, acredita-se que uma compreensão mais precisa da origem do espectro autista poderia facilitar o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e até mesmo estratégias de prevenção.

Enquanto os mecanismos subjacentes ao autismo são explorados, a análise das neuroliginas e neurexinas podem oferecer pistas valiosas sobre como as bases genéticas e ambientais interagem para influenciar a expressão do autismo e assim contribuir para avanços significativos na compreensão e abordagem para o TEA, promovendo uma melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados e suas famílias.

Portanto, este trabalho teve como principal objetivo relacionar e apurar as informações existentes atualmente sobre neuroliginas e sua relação com o aspecto genético do transtorno do espectro autista.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1 Pergunta de pesquisa**

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, ou seja, a avaliação de dados provenientes de diversos estudos literários, onde a problemática de pesquisa foi definida utilizando a estratégia PICOS (Tabela 1). A mesma foi desenvolvida em conformidade com as orientações do método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), fundamentado nos protocolos de pesquisas registrados no portal Open Science (<https://osf.io/>).

**Tabela 1 – Componentes da pergunta de pesquisa delimitada de acordo com a estratégia PICOS.**

Descrição	Abreviação	Componentes da Pesquisa
Populaçãp problema	P	Mutações nas neuroliginas associadas ao TEA
Intervenção	I	
Controle, Comparação	C	Pessoas autistas sem mutações nas neuroliginas
Desfecho, Resultado ( <i>Outcome</i> )	O	Autismo
Tipo de estudo	S	Casos-controles, Estudo experimentais e Estudos observacionais

Fonte: Autoria própria, 2024

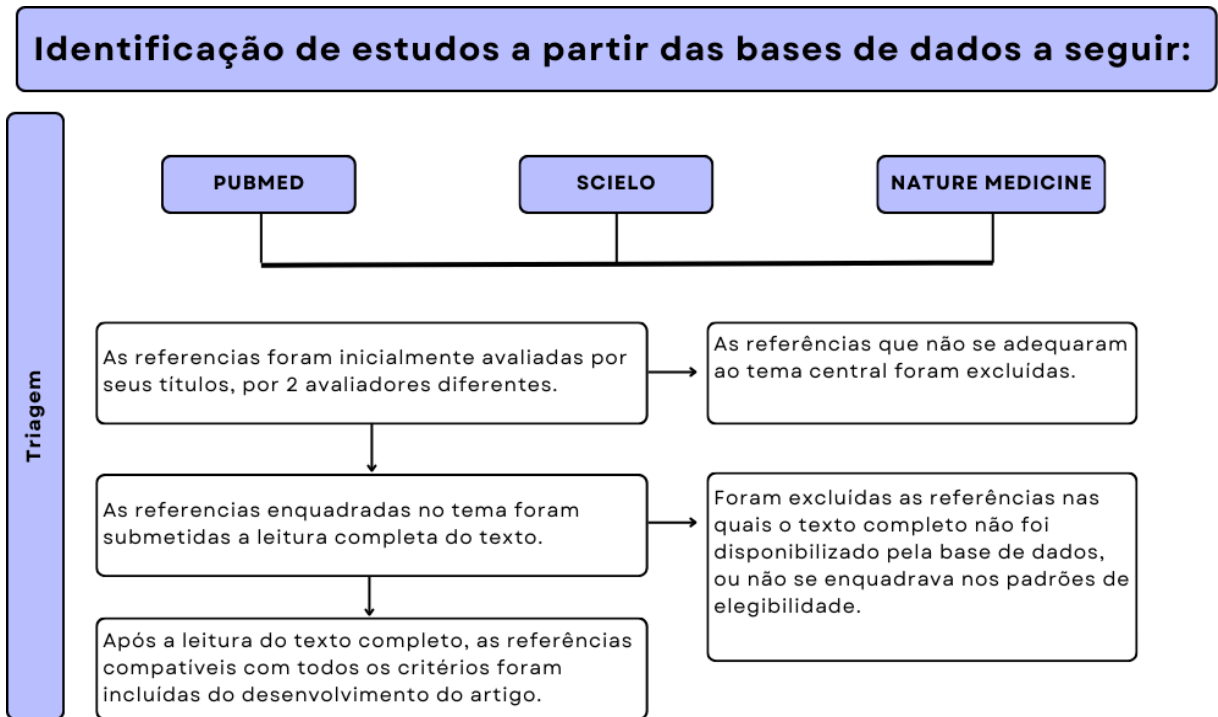
## **2.2 Estratégia de busca**

Durante a execução do levantamento de artigos científicos para a elaboração deste estudo, foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, SCIELO e Nature Medicine, utilizando descritores específicos. Nos instrumentos de pesquisa utilizados, foram adotadas as mesmas táticas de busca (Autism, Neuroligin, Mutation) OR (Autism and Neuroligin). Não foram impostas limitações quanto à data de publicação e idioma dos trabalhos. A triagem dos materiais utilizados foi feita manualmente, com o objetivo de identificar pesquisas de maior importância e potencial para o presente trabalho.

## **2.3 Seleção de artigos**

Os artigos identificados durante as pesquisas nas bases de dados anteriormente mencionadas foram submetidos à análise e apuração dos estudos com base no título e resumo de acordo com os critérios de elegibilidade, ou seja, deveriam ser artigos genéticos, neurológicos ou neurocientíficos citáveis, com algumas das palavras chaves no título, além de dispor seu texto completo sem custos adicionais. Posteriormente, os estudos foram submetidos a revisão do texto

completo e avaliação rigorosa de qualidade, para finalmente serem incluídos para o progresso desta revisão. Todas as fases deste processo estão demonstradas no fluxograma abaixo (Figura 1).



Fonte: Autoria própria, 2024

**Figura 1 – Representação do processo de identificação dos artigos utilizados, em forma de fluxograma.**

## 2.4 Métodos de inclusão e exclusão

### 2.4.1 Métodos de inclusão

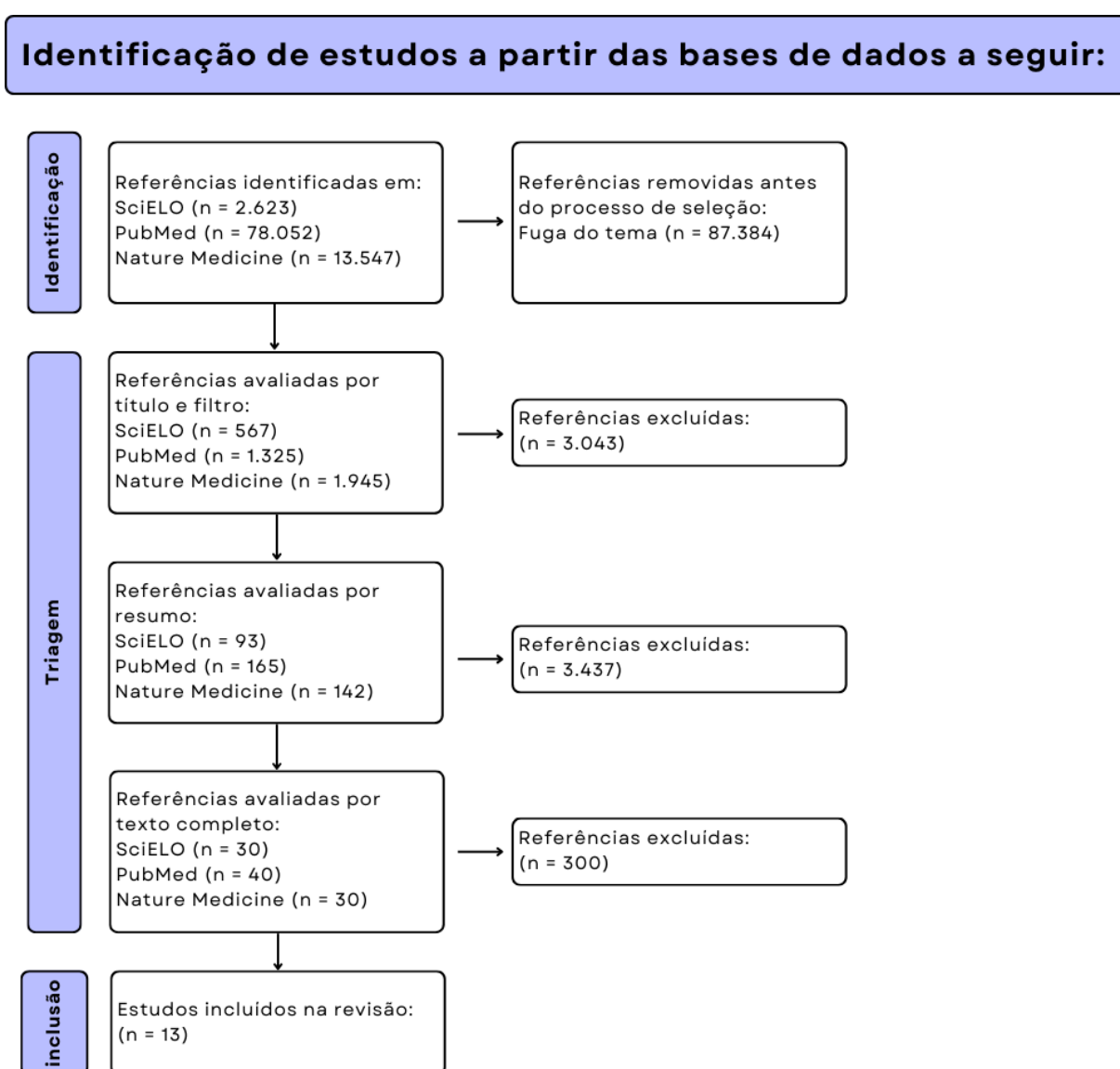
Foram incluídos estudos cujo tema central era a ação das neuroiginas no desenvolvimento do autismo, sejam resultados de afirmação ou negação da interferência. Não houve restrição quanto ao tipo de estudo, porém, os utilizados foram casos-controle, estudos experimentais e estudos observacionais.

### 2.4.2 Métodos de exclusão

Foram excluídos os estudos que não se correlacionaram com o tema da pergunta da pesquisa ou que não permitiam acesso gratuito ao conteúdo completo.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

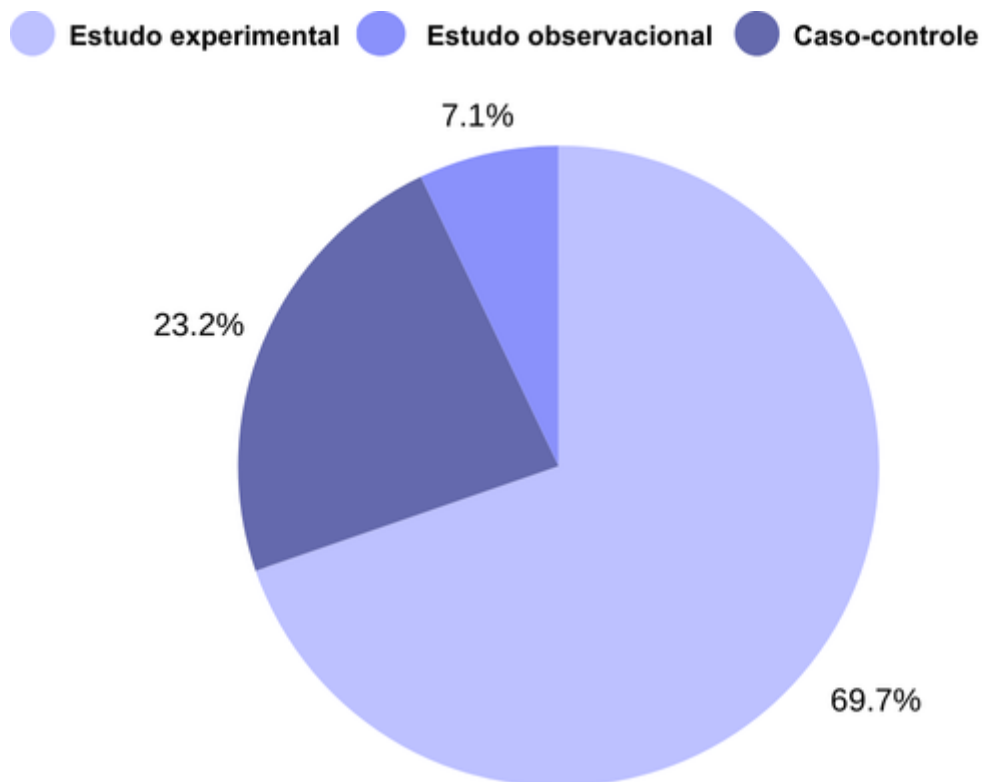
Utilizando as palavras chaves, foram obtidos 94.222 resultados. Tais resultados foram triados da seguinte forma: separação em artigos genéticos, neurológicos ou neurocientíficos citáveis, com algumas das palavras chaves no título. Após o enquadre nessas categorias, 400 artigos foram selecionados para leitura dos resumos e 100 foram classificados como potenciais escolhas. Após a leitura do texto completo dos 100 artigos realizada por 2 colaboradores, 13 foram utilizados na pesquisa, conforme mostrado no fluxograma abaixo (Figura 2).



Fonte: Autoria própria, 2024

Figura 2 – Apresentação do resultado do processo de seleção dos artigos em forma de fluxograma.

Este trabalho inclui estudos experimentais, que correspondem a 69% dos resultados desta análise (n=9), estudos de caso-controle que equivalem a 23% (n=3), e estudos observacionais (n=1), equivalentes a 7% . Os mesmos, forneceram informações relevantes sobre a ação das neuroliginas associadas ao desenvolvimento do TEA, conforme mostrado no gráfico abaixo (Figura 3).



Fonte: Autoria própria, 2024

**Figura 3 – Gráfico para representação em porcentagem dos tipos de estudos selecionados.**

Após leitura detalhada dos textos completos, os artigos selecionados foram dispostos em um quadro de identificação que dispõe de revista publicadora, autor, ano de publicação, título, metodologia do trabalho e breve resumo dos resultados (Quadro 1).

N°	Revista	Autor	Ano	Título	Metodologia	Resultados
1	Brain Research Bulletin.	Deeba Noreen Baig; et al.	2017	Distortion of the normal function of synaptic adhesion molecules by	Estudo experimental	Camundongos knock-in com a mutação NLGN3 R451C, associada ao TEA, mostram

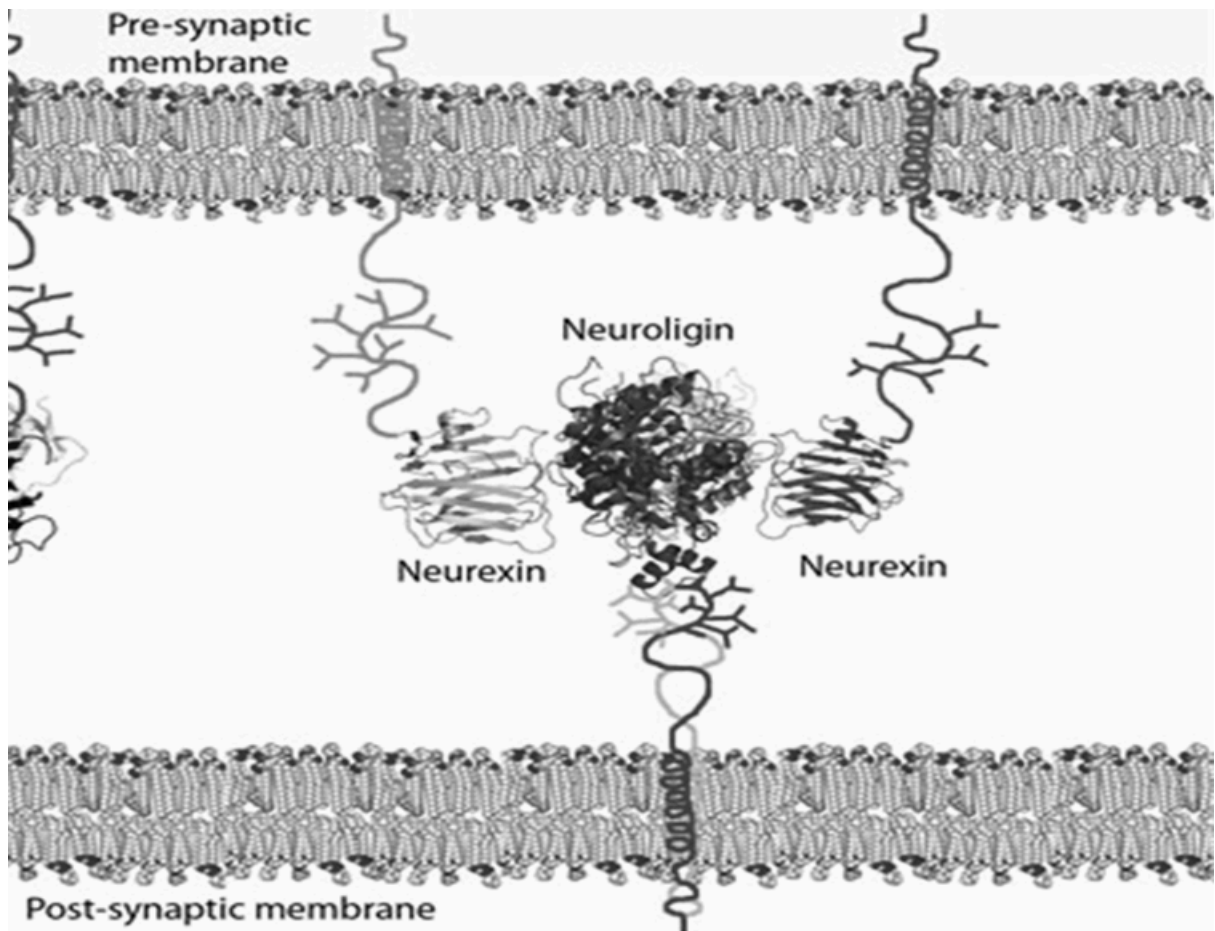


				genetic variants as a risk for autism spectrum disorders		déficits na interação social e aumento no aprendizado e memória espacial, refletindo o fenótipo clínico do TEA.
2	The European journal of neuroscience	Giuseppina Martella; et al.	2018	The neurobiological bases of autism spectrum disorders: the R451C-neuroigin 3 mutation hampers the expression of long-term synaptic depression in the dorsal striatum	Estudo experimental	Os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) podem ser causados por uma transmissão sináptica anormal em certas áreas cerebrais.
3	Cell	Peter Scheiffele; et al.	2000	Neuroigin Expressed in Nonneuronal Cells Triggers Presynaptic Development in Contacting Axons	Estudo experimental	Foram encontradas três alterações genéticas diferentes que carregavam duas, uma ou nenhuma inserção no domínio extracelular.
4	European journal of human genetics	Tero Ylisaukko-oja; et al.	2005	Analysis of four neuroigin genes as candidates for autism	Estudo experimental	Identificaram-se as variantes K494K e P818P em NLGN1, três variantes intrônicas e uma no 5'UTR, nenhuma funcional. Nenhuma variante foi encontrada em NLGN4/NLGN4Y e uma foi identificada em NLGN3.
5	Human mutation	Angélique Quartier; et al.	2019	Novel mutations in NLGN3 causing autism spectrum disorder and cognitive impairment	Estudo experimental	O gene NLGN3 ligado ao X, que codifica uma molécula de adesão celular pós-sináptica, estava envolvido em uma forma monogênica não síndrômica de transtorno do espectro do autismo (TEA) pela descrição de uma

						variante missense única.
6	Science	Ben Chih; et al.	2005	Control of excitatory and inhibitory synapse formation by neuroligins	Estudo experimental	A redução da expressão da isoforma da neuroligina por RNA interferente causa perda de sinapses excitatórias e inibitórias. Assim, neuroliginas regulam a formação e o equilíbrio funcional dessas sinapses em neurônios do hipocampo.
7	European Journal of Human Genetics	Luigi Boccuto; et al.	2013	Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders	Caso controle	Foram identificados cinco casos com mutações deletérias no gene SHANK3 em 2,3% dos 221 pacientes examinados, incluindo três com Transtorno do Espectro Autista (TEA), um com Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS) e um com Síndrome de Asperger.
8	Genomic Medicine	Pamela Feliciano; et al.	2019	Exome sequencing of 457 autism families recruited online provides evidence for autism risk genes	Caso Controle	Um estudo identificou variantes em genes que são reconhecidos como causas ou contribuintes significativos para o TEA em 10,4% das famílias sem achados genéticos prévios.
9	Translational Psychiatry	Jing Lu; et al.	2020	Autism-associated miR-873 regulates ARID1B, SHANK3 and NRXN2 involved in neurodevelopment	Estudo experimental	Um estudo in vitro mostrou que as células de neuroblastoma SH-SY5Y interrompidas pelo CRISPR/Cas9 miR-873 adquiriram uma morfologia semelhante à

						neuronal e aumentaram a expressão de genes importantes do TEA, <i>ARID1B</i> , <i>SHANK3</i> , <i>ADNP2</i> , <i>ANK2</i> e <i>CHD8</i> .
10	Nature	João Peça; et al.	2011	Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction	Estudo experimental	A proteína pós-sináptica SHANK3 é considerada responsável pelo desenvolvimento da síndrome de deleção 22q13 e outros TEAs não síndrômicos quando há uma ruptura no nível genético.
11	Translational Psychiatry	A G Chiocchetti; et al.	2016	Transcriptomic signatures of neuronal differentiation and their association with risk genes for autism spectrum and related neuropsychiatric disorders	Estudo observacional	A expressão de genes relacionados ao TEA, receptores glutamatérgicos e marcadores dopaminérgicos durante a diferenciação neuronal apresentou alta correlação entre os dados de microarray e PCR em tempo real.
12	Nat Genet	Jamain S; et al.	2003	Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism	Caso-control e	Identificou-se que o gene <i>Nlgn3</i> está associado a uma forma monogênica não síndrômica do TEA; que a proteína <i>Nlgn3</i> submete-se a alguns fenótipos causados pela interrupção do gene <i>Nlgn3</i> .
13	Front Psychiatry	Chen CH; et al.	2017	Neuroigin 2 R215H Mutant Mice Manifest Anxiety, Increased Prepulse Inhibition, and Impaired Spatial Learning and Memory	Estudo experimental	Apesar dos avanços na compreensão das bases genéticas do TEA, as terapias permanecem limitadas e abordagens modificadoras da condição são inexistentes.

A função das neuroliginas é clara, são moléculas de adesão celular ancoradas à membrana pós-sináptica dos neurônios e possuem função de transição sináptica, ou seja, transmitir sinais vitais para comunicação neuronal<sup>10,11,12</sup> conforme ilustrado na figura 3 ,abaixo.



**Figura 3 1.**The structures of synaptic cell adhesion proteins neuroligin-1 in isolation and in complex with neurexin-1b reveal specific protein-protein and protein-Ca<sup>2+</sup> interactions. [Internet]. [www-ssrl.slac.stanford.edu](http://www-ssrl.slac.stanford.edu). Available from: [https://www-ssrl.slac.stanford.edu/research/highlights\\_archive/neuroligin\\_hires.html](https://www-ssrl.slac.stanford.edu/research/highlights_archive/neuroligin_hires.html)

Diversas evidências indicam que a expressão e a função exclusivas da proteína NLGN3 (uma das isoformas de neuroliginas presentes em humanos e roedores) estão relacionadas à disfunção específica dos circuitos, característica do TEA não síndrômico (quando não apresenta sintomas e/ou mutações genéticas adicionais e o padrão de herança é genético e ambiental), causada pela interrupção do gene NLGN3. Até o momento, mais de dez mutações missense (resultam quando

uma mudança de um único par de base causa a substituição de um aminoácido diferente na proteína resultante) foram identificadas no locus NLGN3 em indivíduos com TEA<sup>10</sup>, inclusive em camundongos testados que possuíam mutações humanas no gene NLGN3 e que apresentaram comportamentos semelhantes ao autismo<sup>13</sup>. É necessário destacar que patologias humanas podem se assemelhar à de outros animais, porém não são iguais.

A análise de genes de neuroliginas em camundongos têm apontado para uma associação entre mutações nesses genes e alterações comportamentais e sinápticas relacionadas ao TEA, sugerindo um mecanismo subjacente aos sintomas. Os resultados obtidos em modelos de camundongos são fundamentais para a validação de hipóteses sobre a etiologia do TEA e oferecem uma base para a criação de novas abordagens terapêuticas. No entanto, é importante ressaltar que, os modelos animais não reproduzem completamente a condição humana. Portanto, os achados em camundongos devem ser interpretados com cautela e dentro de um contexto amplo que inclui pesquisas genéticas, celulares e clínicas em humanos<sup>12,13,14,15</sup>.

Um estudo realizado em 2005 com 100 famílias com o transtorno do espectro autista, analisou a sequência de codificação proteica dos genes *NLGN1*, *NLGN3*, *NLGN4* e *NLGN4Y* a fim de relacionar mutações nas neuroliginas com o desenvolvimento do transtorno. Foram diagnosticadas 27 pessoas com autismo, e apenas uma variante rara foi encontrada em um só indivíduo, sendo essa em NLGN3, mas não foi classificada como mutação funcional, ou seja, não é causal e demonstra que o autismo ocasionado por mutação na sequência codificadora das neuroliginas é extremamente raro<sup>14</sup>. Porém, em um estudo experimental realizado em 2019, Quartier et al. diz que o gene NLGN3 ligado ao cromossomo X, que codifica uma molécula de adesão celular pós-sináptica, estava envolvido em uma forma monogênica não síndrômica de transtorno do espectro do autismo (TEA) pela descrição de uma variante missense única<sup>16</sup>.

O estudo das mutações nas neuroliginas e sua relação com o transtorno do espectro autista representa um domínio de pesquisa de notável complexidade e abrangência. A literatura atual reflete uma divergência acadêmica entre estudos que corroboram com a hipótese de que tais mutações constituem um fator de risco

dominante para o TEA e aqueles que sustentam que estas representam apenas uma fração de um espectro mais abrangente de determinantes genéticos e ambientais.

No âmbito dos estudos que advogam uma conexão direta, encontram-se pesquisas experimentais<sup>12</sup>, que elucidam a distorção funcional das moléculas de adesão sináptica por variantes genéticas como um vetor de risco para transtorno. Em 2018, um estudo de revisão da literatura<sup>13</sup> ampliou essa perspectiva ao demonstrar que a mutação R451C-neuroigin 3 compromete a expressão da depressão sináptica de longo prazo no estriado dorsal, fornecendo um mecanismo plausível pelo qual as mutações em neuroliginas podem influenciar a fisiologia cerebral, resultando em comportamentos que são paralelos aos observados em indivíduos com TEA, como a introspecção, agressividade e movimentos repetitivos.<sup>17</sup>

Adicionalmente, estudos experimentais como os de Ylisaukko-oja et al.<sup>15</sup> e Chih, Engelman e Scheiffele<sup>18</sup> contribuem com evidências empíricas sobre o papel das neuroliginas na formação de sinapses excitatórias e inibitórias, enquanto Südhof<sup>19</sup> e Hu et al.<sup>20</sup> oferecem revisões que contemplam as implicações neurobiológicas das neurexinas e neuroliginas em distúrbios neuropsiquiátricos. Contrapondo-se a essa visão, revisões de literatura como as apresentadas por Uchigashima, Cheung e Futai<sup>10</sup> reconhecem o papel das neuroliginas enquanto organizadoras sinápticas circuito-específicas, mas enfatizam a necessidade de compreender como essas proteínas modulam tanto a função normal quanto a disfunção associada ao TEA. Lord et al.<sup>21</sup> e Trobiani et al.<sup>11</sup> oferecem uma análise mais holística, discutindo as neuroliginas dentro da via sináptica em TEA e sublinhando a complexidade dos mecanismos subjacentes.

Em contraste, estudos de caso-controle como os de Boccuto et al.<sup>22</sup> e Feliciano et al.<sup>23</sup> abordam a prevalência de variantes do gene SHANK3, responsável por regular a produção de proteínas responsáveis pelas sinapses, possibilitando a conexão entre as células nervosas, em pacientes com diferentes subtipos do autismo, sugerindo que as mutações nas neuroliginas são apenas uma parte de um espectro mais amplo de variantes genéticas associadas ao autismo. Assim como, os estudos experimentais realizados em 2020<sup>24</sup> e 2011<sup>25</sup> em camundongos fornecem evidências funcionais e comportamentais de que mutações no SHANK3 resultam em características comportamentais associadas ao autismo, demonstrando a importância do SHANK3 para a conectividade e funcionalidade neuronal normal.

Estudos observacionais como o de Chiocchetti et al.<sup>26</sup> e revisões como a de Quesnel-Vallières et al.<sup>27</sup>, também destacam a importância de mecanismos convergentes e a necessidade de uma abordagem integrativa para entender a patofisiologia do TEA.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em suma, a literatura científica apresenta um panorama complexo e multifacetado, onde a contribuição das mutações nas neuroliginas para o autismo é reconhecida, contudo, também é vista como parte de uma rede mais ampla de fatores genéticos e ambientais que afetam o neurodesenvolvimento. É imperativo que futuras pesquisas continuem a explorar essas relações para desenvolver intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas para indivíduos com TEA. A presente discussão visa contribuir para o corpo acadêmico existente, fornecendo uma análise comparativa e crítica dos estudos em questão, delineando grupos de concordância e discordância, e promovendo um diálogo erudito e coerente entre as diversas perspectivas científicas.

#### **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rodrigues Da Cunha P, Medeiros S, Thais N, Nascimento S, César U, França D. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: principais formas de tratamento 1. Unicat. 2021.
2. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Jan 16;6(1):1–23.
3. Gonçalves Amanda Pilosio, Silva Bruna da, Menezes Marina, Tonial Luana. Transtornos do espectro do autismo e psicanálise: revisitando a literatura. *Tempo psicanal*. [Internet]. 2017 Dez [citado 2023 Out 29]; 49(2): 152-181.
4. Laura Trobiani, Maria Meringolo, Tamara Diamanti, Yves Bourne, Pascale Marchot, Giuseppina Martella, Luciana Dini, Antonio Pisani, Antonella De Jaco, Paola Bonsi, The neuroligins and the synaptic pathway in Autism Spectrum Disorder, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 119, 2020.
5. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:191-213. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153431. Epub 2013 Jul 22
6. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2023 Jun 3;114. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953620523001930>

7. Fadda GM, Cury VE. O ENIGMA DO AUTISMO: CONTRIBUIÇÕES SOBRE A ETIOLOGIA DO TRANSTORNO. *Psicologia em Estudo* [Internet]. 2016 Nov 25;21(3):411
8. Gupta AR, State MW. Autismo: genética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006 May;28(suppl 1):s29–38.
9. Coutinho S C João Victor, Bosso V Rosa Maria, Autismo e genética: uma revisão da literatura. *Revista científica do ITPAC*. 2015 jan. 8;4.
10. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics* [Internet]. 2003 Mar 31;34(1):27–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng1136>
11. Chen CH, Lee PW, Liao HM, Chang PK. Neuroligin 2 R215H Mutant Mice Manifest Anxiety, Increased Prepulse Inhibition, and Impaired Spatial Learning and Memory. *Frontiers in Psychiatry*. 2017 Nov 27;8.
12. Baig DN, Yanagawa T, Tabuchi K. Distortion of the normal function of synaptic cell adhesion molecules by genetic variants as a risk for autism spectrum disorders. *Brain Research Bulletin*. 2017 Mar;129:82–90.
13. Martella G, Meringolo M, Trobiani L, De Jaco A, Pisani A, Bonsi P. The neurobiological bases of autism spectrum disorders: the R451C-neuroligin 3 mutation hampers the expression of long-term synaptic depression in the dorsal striatum. *European Journal of Neuroscience*. 2017 Oct 4;47(6):701–8.
14. Scheiffele P, Fan J, Choih J, Fetter R, Serafini T. Neuroligin Expressed in Nonneuronal Cells Triggers Presynaptic Development in Contacting Axons. *Cell*. 2000 Jun;101(6):657–69.
15. Ylisaukko-oja T, Rehnström K, Auranen M, Vanhala R, Alen R, Kempas E, et al. Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *European journal of human genetics: EJHG* [Internet]. 2005 Dec 1;13(12):1285–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16077734/>
16. Quartier A, Courraud J, Thi Ha T, McGillivray G, Isidor B, Rose K, et al. Novel mutations in NLGN3 causing autism spectrum disorder and cognitive impairment. *Human Mutation*. 2019 Jul 29;40(11):2021–32.
17. Burrows EL, Koyama L, May C, Hill-Yardin EL, Hannan AJ. Environmental enrichment modulates affiliative and aggressive social behaviour in the neuroligin-3 R451C mouse model of autism spectrum disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2020 Aug;195:172955.
18. Chih B. Control of Excitatory and Inhibitory Synapse Formation by Neuroligins. *Science*. 2005 Feb 25;307(5713):1324–8.
19. Craig AM, Kang Y. Neurexin–neuroligin signaling in synapse development. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007 Feb;17(1):43–52.
20. Hu Z, Xiao X, Zhang Z, Li M. Genetic insights and neurobiological implications from NRXN1 in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2019 May 28;24(10):1400–14.



21. National Institute of Mental Health. Autism spectrum disorder [Internet]. National Institute of Mental Health (NIMH). 2024. Available from: [https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd#:~:text=Autism%20spectrum%20disorder%20\(ASD\)%20is](https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd#:~:text=Autism%20spectrum%20disorder%20(ASD)%20is)
22. Boccutto L, Lauri M, Sarasua SM, Skinner CD, Buccella D, Dwivedi A, et al. Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders. *European journal of human genetics: EJHG* [Internet]. 2013 Mar 1;21(3):310–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22892527/>
23. Feliciano P, Zhou X, Astrovskaya I, Turner TN, Wang T, Brueggeman L, et al. Exome sequencing of 457 autism families recruited online provides evidence for autism risk genes. *npj Genomic Medicine*. 2019 Aug 23;4(1).
24. Lu J, Zhu Y, Williams S, Watts M, Tonta MA, Coleman HA, et al. Autism-associated miR-873 regulates ARID1B, SHANK3 and NRXN2 involved in neurodevelopment. *Translational Psychiatry* [Internet]. 2020 Dec 1;10(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-01106-8>
25. Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature* [Internet]. 2011 Apr 1;472(7344):437–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature09965>
26. Chiocchetti AG, Haslinger D, Stein JL, de la Torre-Ubieta L, Cocchi E, Rothämel T, et al. Transcriptomic signatures of neuronal differentiation and their association with risk genes for autism spectrum and related neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*. 2016 Aug;6(8):e864–4.
27. Quesnel-Vallières M, Weatheritt RJ, Cordes SP, Blencowe BJ. Autism spectrum disorder: insights into convergent mechanisms from transcriptomics. *Nature Reviews Genetics* [Internet]. 2018 Nov 2;20(1):51–63. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0066-2>
28. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2023 Jun 3;114. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953620523001930>
29. D Araç, AA Boucard, E Özkan, P Strop, E Newel, TC Südhof, et al. The structures of synaptic cell adhesion proteins neuroligin-1 in isolation and in complex with neurexin-1b reveal specific protein-protein and protein-Ca<sup>2+</sup> interactions. [Internet]. Dunn L, editor. [www-ssrl.slac.stanford.edu](http://www-ssrl.slac.stanford.edu). SSRL Science Highlight; 2007 [cited 2024 Jun 16]. Available from: [https://www-ssrl.slac.stanford.edu/research/highlights\\_archive/neuroligin\\_hires.html](https://www-ssrl.slac.stanford.edu/research/highlights_archive/neuroligin_hires.html)

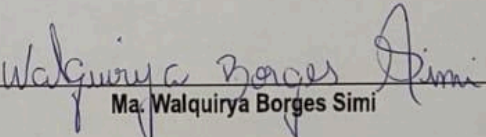
### Ata de Defesa

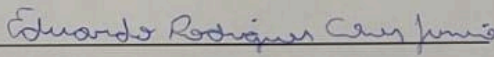
No dia de 03 de julho de 2024, às 18:10 h na sala Auditorio T.I. deu-se início ao Exame de Defesa das alunas Bianca Fernandes dos Santos e Maria Hadassa Sarai Costa Conte, alunas regularmente matriculadas no curso de Biomedicina do UNIVAG Centro Universitário que apresentaram seu Trabalho de Conclusão de Curso II intitulado NEUROLIGINAS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. As alunas tiveram como Orientadora a professora Ma. Walquirya Borges Simi e foram Membros da Banca:

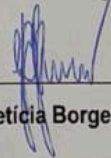
**Membro 1 Dr. Eduardo Rodrigues Alves Junior**

**Membro 2 Dra. Leticia Borges da Silva Heinen**

As alunas foram arguidas pela Banca, durante o tempo considerado necessário, tendo obtido pelo trabalho a nota 9,5 (nove e meio). A nota final é definida individualmente pela professora da disciplina considerando sua participação em todo processo de desenvolvimento do trabalho, seja o comparecimento às orientações, seja a produção do trabalho, até a apresentação final. A sessão foi encerrada às 19:05 h, e, nada mais havendo, eu, orientadora,, lavrei a presente ata que vai assinada por mim e pelos membros da Banca Examinadora.

  
Ma. Walquirya Borges Simi

  
Dr. Eduardo Rodrigues Alves Junior

  
Dra. Leticia Borges da Silva Heinen

