

Otizm Spektrum Bozukluğunda Mikroglia ve Astrositler Tarafından Aracılık Edilen Nöroinflamasyon ve Sinaptik Hassasiyet

Neuroinflammation and Synaptic Sensitization Mediated by Microglia and Astrocytes in Autism Spectrum Disorder

Dursun Alper YILMAZ^{1*}, İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN²

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ağrı, Türkiye.

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muğla, Türkiye.

Özet

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), çocukluk döneminde başlayan yaygın bir nörogelişimsel bozukluk olarak kabul edilmektedir. OSB'nin patofizyolojik temelleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yakın dönemde, OSB'deki mikroglial ve astrositik hücreler bileşenlerinin etkilerine dair artan bir ilgi gözlemlenmektedir. Mikroglial hücreler, sinaptik bağlantıları düzenleyerek nöronal ağın morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünü modüle edebilirler, yaralanma veya patojenik uyarıcılara yanıt olarak yaralanma bölgesini saran inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu gerçekleştirerek tepki verebilirler. Benzer şekilde, astrositler, iyon ve nörotransmitter alımı yoluyla beyin mikroçevresinde homeostatik dengeyi sağlamaktadır. Ancak, OSB ile mikroglial ve astrositik hücreler arasındaki moleküler etkileşimler hala tam olarak anlaşılmamıştır. Geçmiş çalışmalar, OSB hastalarının ölü doku örneklerinde ve OSB modellemesi yapılan hayvanlarda artmış sayıda reaktif mikroglia ve astrositin varlığına dair bulgular sunmuş, böylece mikroglia ve astrositlerin OSB'nin patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür. Dolayısıyla, mikroglial ve astrositik etkilerin OSB'deki rollerinin daha derinlemesine anlaşılması, etkili terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu derleme çalışması, mikroglial ve astrositik işlevleri ile OSB'nin patogeneze olan katkılarını incelemeyi hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: Astrosit, mikroglia, nöroinflamasyon, otizm spektrum bozukluğu

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is recognized as a common neurodevelopmental disorder that begins in childhood. The pathophysiological basis of ASD has not yet been fully elucidated. Recently, there has been a growing interest in the effects of microglial and astrocytic cellular components in ASD. While microglial cells can modulate the morphological and functional integrity of the neuronal network by regulating synaptic connections, they can also respond to injury or pathogenic stimuli by secreting inflammatory cytokines that surround the site of injury. Similarly, astrocytes maintain homeostatic balance in the brain microenvironment through ion and neurotransmitter uptake. However, the molecular interactions between ASD and microglial and astrocytic cells are still poorly understood. Previous studies have demonstrated the presence of increased numbers of reactive microglia and astrocytes in postmortem tissue samples of ASD patients and in animals modeled for ASD, suggesting that microglia and astrocytes may play an important role in the pathogenesis of ASD. Therefore, a deeper understanding of the role of microglial and astrocytic influences in ASD is crucial for the development of effective therapeutic approaches. This review aims to examine microglial and astrocytic functions and their contribution to the pathogenesis of ASD.

Key Words: Astrocytes, microglia, neuroinflammation, autism spectrum disorder

Atıf için (how to cite): Yılmaz, D. A., & Çağırın İ. H., (2024). Otizm spektrum bozukluğunda mikroglia ve astrositler tarafından aracılık edilen nöroinflamasyon ve sinaptik hassasiyet. *Nuh'un Gemisi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 46-60.

Gönderi Tarihi: 21.03.2024, Kabul Tarihi: 28.05.2024, Yayın Tarihi: 30.07.2024

1. Giriş

OSB, sosyal etkileşimde yaşanan güçlükler, iletişim eksiklikleri, tekrarlayan davranışlar ve yoğun ve odaklanmış ilgi alanlarıyla karakterize edilen bir nörogelişimsel durumdur (Hodges ve ark., 2020). Otistik belirtiler genellikle çocukluk döneminde başlar ve bireyin ömrü boyunca devam eder (Yılmaz, 2022). OSB'yi oluşturan nedenler karmaşık ve çok yönlüdür, ancak son çalışmalar glial hücrelerin OSB'nin temel mekanizmalarında rol oynayabileceğini göstermektedir (Al-Kafaji ve ark., 2023; Hodges ve ark., 2020). "Glia" veya "nöroglia" terimi, merkezi sinir sisteminde bulunan farklı nöroepitel hücrelerini kapsar. Bu hücreler arasında oligodendrositler (OLG'ler), astrositler, oligodendrosit progenitor hücreleri ve ependimal hücreler yer alır. Ayrıca, periferik sinir sistemindeki nöral crest hücreleri (periferik glia) ve bağışıklık hücreleri olan miyeloid kökenli mikroglia da bu kategoride değerlendirilir. (Verkhatsky ve ark., 2019). Son çalışmalar, glial hücrelerin aktivasyonunun OSB'deki bilişsel ve davranışsal güçlüklerle ilişkilendirilebileceğini ileri sürmektedir (Scuderi & Verkhatsky, 2020). Glial hücreler, nöronları desteklemenin ötesinde nörogenez, sinaptogenez, inflamasyon, glutamat regülasyonu ve diğer önemli işlevlerde de rol oynarlar (Haroon ve ark., 2017).

Mikroglia, merkezi sinir sisteminde (MSS) yerleşik makrofajlar olup, çeşitli zorluklara yanıt verir ve beyinde ile omurilikte ilk aktif bağışıklık savunması olarak görev yapar (Umpierre ve Wu, 2021). Astrositler, merkezi sinir sistemindeki en yaygın glial hücrelerden biri olup, nörogenez, sinaptik gelişim, sinyal iletimi ve plastisite gibi kritik süreçlerde rol oynar. Bu hücreler, erken gelişimden yetişkinliğe kadar, hem normal hem de patolojik koşullarda beyin fonksiyonlarının düzenlenmesine katkı sağlar (De Pittà ve ark., 2016). Belirli genetik ifadeler, glial hücrelerin OSB'nin patofizyolojisinde hayati bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Artmış glial hücre proliferasyonu ve gliozis, ölü insan beyin örneklerinde tespit edilmiştir (Li ve ark., 2021). Ayrıca, Rett sendromu (RTT), Kırılgan X sendromu ve tüberöz skleroz fare modelleri gibi OSB hayvan modellerinde glial anormallikler gösterilmiştir (Dias ve ark., 2023; Kahanovitch ve ark., 2019; Nadadhur ve ark., 2019).

Bu derleme, mikroglia ve astrositlerin OSB'nin gelişimine karmaşık bir şekilde nasıl katkıda bulunabileceğini incelemektedir. Ayrıca, bu iki glial hücre türünün OSB bağlamında nasıl etkileşimde bulunabileceğini araştırmaktadır. Son olarak, mikroglia aracılığıyla OSB'nin düzenlenmesinde mitokondri ve metilasyonun olası rolleri tartışılmıştır.

2. Mikroglia ve OSB'de nöroinflamasyon ilişkisi

MSS'de konumlanmış bağışıklık hücreleri olarak kabul edilen mikroglialar, Iba1, Cx3cr1, CD11b, CD68, MHC-II ve F4/80 gibi işaretleyicileri ifade ederler ve nöroinflamasyonun ana düzenleyicilerinden biri olarak işlev görürler (Vargas-Soria ve ark., 2023). Bu hücreler embriyonik dönemin sekizinci gününde görülmeye başlarlar ve doğum sonrası 2-3 hafta içinde olgunlaşma sürecini tamamlarlar. Olgunlaştıkça, immatür amip formlarından olgun dallanmış formlara doğru geçiş yapabilirler, dokusal homeostazı sürdürebilirler ve çoklu benzersiz fenotipleri ve işlevsel transfer yetenekleri sayesinde doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonlarına katkıda bulunabilirler (Gzielo ve Nikiforuk, 2021). Reaktif mikroglia, hem nöroinflamatuvar hem de nörokoruyucu özelliklere sahip olabilir (Voet ve ark., 2019). Mast hücrelerinin saldırdığı mediatörler, mikrogliaları uyararak yerel inflamasyonu tetikleyebilir ve bu da OSB belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir (Dong ve ark., 2019). Mikroglia, M1 tipi (klasik aktivasyon) ve M2 tipi (alternatif aktivasyon) olmak üzere iki farklı aktivasyon durumuna ayrılabilir. M1 fenotipi mikroglia enflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretme eğilimindeyken, M2 fenotipi mikroglia anti-enflamatuvar sitokinler ve nörotrofinler üretme eğilimindedir (Guo ve ark., 2022). Mikroglia, hayatta kalmak ve bakım sağlamak için koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1), interleukin (IL)-34 ve interferon regüle edici faktör (IRF8) gibi transkripsiyon faktörlerine bağımlıdır (Mehl ve ark., 2022). Aynı zamanda çeşitli sinyal yolları aracılığıyla hedef enflamatuvar genlerin ifadesini etkileyebilir; bu sinyal yolları JNK, JAK/STAT, ERK1/2, NF-kB ve p38 gibi yolları içerir (Asveda ve ark., 2023).

Mikroglia, Merkezi Sinir Sistemi'ndeki enflamatuvar yanıtların vazgeçilmez düzenleyicileridir. Fizyolojik koşullar altında, mikroglia, patojenleri temizlemek ve doku onarımını desteklemek amacıyla son derece etkili gözetim mekanizmalarını uygular. Patolojik koşullar altında, gelişmekte olan beyin çevresel uyarıcılara oldukça duyarlıdır ve güçlü bir enflamatuvar yanıt üretir. Bu da nöroinflamasyona yol açar ve mikroglia (gliyoz) reaksiyonu başlatır. Bu reaksiyon, mikrogliaların çoğalmasına, periferik kan beyaz kan hücrelerini çekmelerine ve böylece ilk doku hasarını artırmalarına yol açar. Bu durum, reaktif gliyozun OSB patogenezi içindeki bağışıklık aktivasyonunun tetiklediği enflamatuvar durumu şiddetlendirebilir (Feldman, 2022).

2.1. Sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenen mikroglia kaynaklı nöroinflamasyon

Genç yetişkinlerde OSB olan bireylerde yapılan fonksiyonel pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi sonuçlarına göre, mikrogliaların birden fazla beyin bölgesinde aktive olduğu gözlemlenmiştir (Scuderi ve Verkhatsky, 2020). Aynı şekilde, kan ve beyin omurilik sıvısında artmış pro-enflamatuvar sitokin seviyeleri ve postmortem dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) bölgesinde artan mikroglia sayısı ve aktivasyonu, OSB'nin nöroinflamasyonla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Nair ve ark., 2022). Bununla birlikte, erkek

OSB hastalarının anterior singulat korteks (cingulate gyrus) gri ve beyaz madde dokularında, pro-enflamatuar (CD68 ve IL-1 β) ve anti-enflamatuar (IGF1 ve IGF1R) gen ifadesinde değişiklikler gözleendiği rapor edilmiştir (Guo ve ark., 2023). Güncel çalışmalar, anti-enflamatuar sitokin IL-37 ile pro-enflamatuar sitokinler IL-18 ve TNF gen ifadelerinin, OSB'li çocukların amigdala ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerinde arttığını göstermiştir (Kumar ve ark., 2023). Aynı şekilde, IL-38'in OSB'li çocukların amigdalasında azaldığı tespit edilmiştir (Fucic ve ark., 2023).

Kemokinler, hücre migrasyonunu düzenleyen sitokinlerin alt kümesi olarak kabul edilirler. Genellikle iki kategoriye ayrılırlar: CXC kemokinler ve CC kemokinler (CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin) dahil). CCL2, OSB'li bireylerin beyin ve kanında yüksek seviyelerde bulunur ve bu alanda birçok araştırma yapılmıştır. MSS'deki mikroglia ve astrositler tarafından üretilen CCL2, mikroglia reaktivitesini, migrasyonunu ve çoğalmasını düzenlemekte önemli bir rol oynar. Anne sıçanların CAF (kafeterya diyeti) veya Poli (I:C) aşılmasına maruz kalan yavrularında, CCL2 sinyalinin mikroglial morfolojiyi etkileyerek sosyal davranışı bozduğu gözlelenmiştir (Escobar ve ark., 2023). Flavonoid metoksil luteolin veya peptid nörotensin (NT) inhibitörü, insan mikroglialarında pro-enflamatuar sitokinler IL-1 β , CCL2 ve CCL5 gen ifadesini ve salınımını azaltmıştır (Dos Santos ve ark., 2023). Tüm bu bulgular, sitokinlerin ve kemokinlerin nöroinflamasyonun OSB benzeri davranışlarla ilişkili temel araçları olduğunu desteklemektedir (Tablo 1).

2.2.Mikroglialar: sinaptik budanma, fagositoz

Mikroglia, sinir devrelerinin gelişiminde rol oynayan uyarıcı devreleri temizleyerek ve yutarak, sinapsları 'budanma' olarak adlandırılan bir süreçle şekillendirir (Mordelt ve de Witte, 2023). OSB, genellikle sinaps anomalileri ile ilişkilendirilir. Araştırmalar, OSB model farelerinin beyinlerinde dendritik dikenlerin yoğunluğunun arttığını ve sinaps yapısının anormal olduğunu göstermektedir (Zong ve ark., 2023). Mikroglia, dinamik morfolojik ve fonksiyonel özellikleri aracılığıyla sinaptik fonksiyonu ve plastisitesini şekillendirir. Sinaptik fagositoz, mikroglialar tarafından sinaptik plastisiteyi düzenlemek için yoğun bir şekilde araştırılan bir mekanizmadır (Park ve Chung, 2023). Elektron mikroskopisi ve yüksek çözünürlüklü canlı görüntüleme ile presinaptik ve postsinaptik bileşenler, mikroglial lizozomlarda tanımlanmıştır (Quick ve ark., 2023). Kompleman kaskadı, mikroglia tarafından araboluculuk edilen klasik fagositoz yollarından biridir. Bu yolculukta, C1q kompleman bileşeni, nöronlarda C3 ile mikroglialardaki kompleman reseptörü 3 (CR3) aracılığıyla bağlanarak sinapsları hedefler (Zheng ve ark., 2022). Bununla birlikte, mikroglia sinir hücreleri arasındaki bağlantıları fagositoz yapmadan da düzenleyebilir ve şekillendirebilir. Mikroglia'nın dendritlerle teması, postsinaptik kalsiyum yükselmesini artırarak dendritik dikenlerin oluşma olasılığını artırabilir. Tersine, mikrogliaların dendritik dikenlerle teması, lokal ekstraselüler matriksi değiştirerek ve sinaptik stabiliteyi azaltarak diken geri çekilme olasılığını artırabilir. Dendritik diken dinamikleri ve sinaptik AMPAR taşıması, sırasıyla mikroglia tarafından salgılanan BDNF ve TNF α tarafından etkilenebilir ve bu moleküller kısmen sinapsları yutma yerine kısmen sarmalayarak fonksiyonlarını yerine getirebilir (Bairamian ve ark., 2022).

Mikroglialının, özellikle mikroglia spatial yapısındaki değişiklikler nedeniyle OSB'li bireylerin dorsolateral prefrontal korteksinde (DLPFC) nöronların etrafında toplandığı gözlelenmiştir (Nair ve ark., 2022). Bununla birlikte, mikroglia sürekli olarak nöron yüzeyini tarama işlevi de gösterir (Bakina ve ark., 2022). Fare modellerinde, sitoplazmik PTEN yerleşimi olan (Ptenm3m4/m3m4) durumunda, nöronlar ile mikroglia arasında çapraz iletişim işaretleri belirlenmiş, Ptenm3m4/m3m4 nöronları doğal olarak aktive olmuş mikroglialardan kaynaklı bir budama sürecini tetiklemiştir (Jaini ve ark., 2020). Sıçan mikroglia ve nöronların primer kültürlerinde, karbon monoksit, mikroglia-nöron iletişimini düzenleyerek anti-enflamatuar ve nörotrofik etkiler sağlar (Soares ve ark., 2022). Diğer yandan, mikroglia, canlı nöronları ve nöronal progenitörleri fagositoz yaparak yutarak, bu hücrelerin ölümüne neden olabilir. Mikroglia aktivasyonundaki değişiklikler, olası olarak fagositoz yoluyla nöral öncül hücrelerinin alımı ile beyin gelişimini etkileyebilir. Bu fenomen genellikle 'beni ye' ve 'beni yeme' olarak ifade edilir. Mikroglia, açığa çıkan 'beni ye' sinyallerini algıladığında, sinyale maruz kalan nöronları veya nöron parçalarını hızla tanır ve fagositoz yapar. Fagositoz gerçekleştirilirken, 'beni yeme' sinyali inhibisyoncu nöron hücre yüzey sinyalleri yoksa veya kaldırıldığında oluşur. Fosfolipid fosfatidil gliserin, mikrogliaların ölü ve hayatta kalan nöronları fagositoz yapmak için temel bir 'beni ye' sinyalidir. Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI1), lökositlerde 'beni yeme' sinyali olarak işlev gösterir, mikroglial migrasyonunu indükler ancak VNR aracılı mikroglial fagositozunu inhibe eder (Jin ve ark., 2023). İn vitro koşullarda, mikroglial enflamasyon, TNF- α , Toll benzeri reseptör ligandları (TLR) veya amiloid- β tarafından aktive edilir. Aktivasyon sonrası mikroglia, reaktif nitrojen (RNS) ve ROS'un az miktarda salınımı ile nöronların yüzeyinde reversibl fosfatidilserin yönlendirmesi oluşur ve bu da mikroglial fagositozunu tetikler. Ajanlar doğrudan nöronların ölümüne neden olacak kadar güçlü değilse, nöronları yeterli stres altına sokarak, hücre yüzeyinde veya hücre dışına bazı moleküllerin (örneğin, UDP, fosfatidilserin, calreticulin) salınmasına yol açabilirler. Bu moleküllerin salınımı, mikroglial fagositozun tetiklenmesine ve sonuç olarak stres altındaki nöronların fagositoz aracılığıyla ölüme sürüklenmesine neden olabilir (Huntoon ve ark., 2023).

Mikroglia, sinaptik budama sürecine katılarak OSB gelişiminde rol oynar. Hayvan çalışmaları, bu mekanizmanın OSB'nin altında yatan nöropatolojik süreçte önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Örneğin, tümör baskılayıcı gen PTEN'deki germ hücre mutasyonları, OSB riskini artıran monojenik risk durumlarından biridir. Pten^{Y68H/+} fare modelinde yapılan çalışmalar, reaktif mikroglia bulgularını ortaya çıkarmış ve bu durum gelişmiş fagositoz ile ilişkilendirilmiştir (Alejandra ve ark., 2023). Ayrıca, atg7 geninin silinmesi, miyeloid hücre özgül lizozim M-Cre fare modelinde otizm benzeri davranışlara yol açmıştır. Ardından, AtG7 eksik mikroglia ile ko-kültür yapıldığında, sinaptosom parçalanmasını bozmuş ve olgunlaşmamış dendritik filopodia artmıştır (Kim ve ark., 2017).

TREM2, gelişim sırasında fare hipokampusunun CA1 bölgesinde sinaptik fagositozda rol oynar (Yu ve ark., 2023). Genellikle TREM2^{-/-} fare modelleri, değişmiş sosyal yetenek ve tekrarlayan davranışlar sergiler. Ayrıca, OSB hastalarında TREM2 protein seviyeleri semptom şiddeti ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir (Luo ve ark., 2023). Hoxb8 mikroglial defektleri ve sinaptik bileşen mutasyonları nedeniyle oluşan nöronal bozukluklar, farelerin otizm benzeri davranış sergilemelerine yol açabilir (Nagarajan vd., 2018). CX3CR1 eksikliği olan bir fare modeli, erken postnatal dönemde mikroglia geçici azalma ve sonuç olarak sinaptik budama defekti gösterdi. Mikroglial Tmem59 silinmesi olan bir fare modelinde, mikroglial Tmem59'un silinmesinin sinaptik fagositozu bozarak otizm benzeri davranışlara neden olduğu gösterildi (Ma ve ark., 2023). Otizm modellerinde gözlenen bu mikroglia geçici azalması sonrası sinaptik budama defekti, özellikle sosyal eksiklikler gibi otistik davranışlarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Elci ve ark., 2023). Bu bulgular, mikroglia aracılığında gerçekleşen sinaptik budamanın OSB'nin gelişimine katkıda bulunabileceğini daha da vurgulamıştır.

Mikroglia, uyarıcı ve inhibitör sinapsların hassas dengesini kurma ve sürdürme konusunda benzersiz bir rol oynar. Disfonksiyonel sosyal ve bilişsel davranışların, OSB'de medial prefrontal korteksteki (mPFC) uyarıcı ve inhibitör sinaptik bağlantılardaki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, OSB risk genlerinin belirli inhibitör nöron fonksiyonunu ve sinapsları modüle ettiği belirtilmiştir. Örneğin, Rett sendromunun (RTT) çoğu davranışsal özelliği, riskli MECP2 geninin GABAerjik interneuronlardan silindiğinde tekrarlanabilir (Rahn ve ark., 2023).

2.3. Mikroglia, OSB'de sinaptik budama yoluyla eksitasyon/inhibisyon dengesini düzenler

Bilimsel bulgular, gliyal hücrelerin işlevinin, sinir hücrelerinin uyarıcı (eksitatör) ve yavaşlatıcı (inhibitör) sinir iletimi arasındaki hassas dengeyi etkilediğini gösteriyor (Dzyubenko ve Hermann, 2023). Bu denge yapısının ve işlevinin bozulması, merkezi sinir sistemi hastalıklarının patogenezi olarak kabul edilmektedir. Mikroglialarda gerçekleşen anormal sinaptik budama sonrası, sinaptik uyarıcıdan inhibitöre (U/I) dengesizliği oluşturan mikroglial sinaptik budama süreçleri incelenmiştir. Nöronlar, uyarıcı ve inhibitör girdiler arasında bir denge sağlayarak, bu dengeye U/I denge adı verilir. Eğer U/I denge bozulursa, örneğin otizm gibi durumlarda gözlenen artmış uyarıcı girdi seviyeleri, beyin fonksiyonunu ve sosyal davranışları etkileyebilir (Elci ve ark., 2023).

Şu ana kadar, mikroglia aracılı sinaptik budama üzerine yapılan çalışmalar genellikle uyarıcı sinapslar üzerinde yoğunlaşmıştır. Mikroglia, glutamat sinyallesine Xc sistemi aracılığıyla katılır. Xc taşıyıcı, hücre içinden glutamat taşıyan klor bağımlı bir antiparotördür. Mikroglia, reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) neden olduğu GSH eksikliği sonucu TLR4 sinyal yolunu aktive eder. Bu da Xc ekspresyonunu artırır ve glutamatın hücreden dışarı çıkmasına neden olur. ROS, IL-1 β ve TNF- α gibi maddeler, EAAT işlevini bozarak hücre dışındaki glutamat seviyelerini yükseltir. Kısacası, reaktif mikroglia, bozulmuş glutamat alımı yoluyla sinaptik iletimi etkiler; aynı zamanda glutamat, D-serin ve ATP gibi uyarıcı toksinleri salgılar ve astroglialardan gelen glial verici salınımını değiştirir (Gajewski ve Barger, 2023).

Mikroglia aynı zamanda gelişen inhibisyonlu devreyi şekillendirip şekillendirmediği konusunda kesin bilgi yoktur. Ancak gelişim sırasında GABA reseptörlerine sahip mikroglia, inhibisyonlu sinapsları seçerek budama yapar ve bu mikroglial yanıtın bozulması, davranışsal anormallikleri tetikler. Bu da mikroglia aracılı inhibitör sinaptik budamanın önemli bir işlevini vurgular (Mordelt ve de Witte, 2023).

Otizm benzeri fenotip, mikroglia ve astroglia arasındaki uyarım-inhibitör dengeyi değiştirerek değiştirilebilir. Toplam olarak, bu çalışma, mikroglia ve U/I denge değişiklikleri arasındaki ilişkileri OSB'de göstermiştir

2.4. Mikroglialar, cinsiyet farklılıkları ve OSB gelişme riski ilişkisi

Dikkat ağı (SN), merkezi yürütme ağı (CEN) ve varsayılan mod ağı (DMN), OSB semptomatolojisi için büyük önem taşır. OSB'li ergenlerde, SN, CEN ve DMN'nin işlevsel bağlantılarında cinsiyet farklılıkları gözlemlenmektedir. Bu nedenle, OSB'nin nöral mekanizmalarını anlamaya çalışırken cinsiyetle ilgili biyolojik faktörlerin dikkate alınması gereklidir (Blume ve ark., 2023). OSB, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha sık görülür. Ancak bu cinsiyet farklılığının temelinde yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır, bu da OSB'deki cinsiyet farklılıkları riskinin mekanizmalarını araştırmayı zorlaştırmaktadır.

Mikrogliaların, OSB'deki cinsiyet farklılıklarında belirgin bir rol oynadığı bilinmektedir (Elci ve ark., 2023). Örneğin, mikroglia belirteçlerinin yüksek düzeyde ifade edildiği gözlemlenmiştir, bu da erkeklerde OSB riskinin

daha yüksek olabileceğini göstermektedir (Loayza ve ark., 2023). Gebelik sırasında düşük kurşun seviyelerine maruz kalmanın modelinde, kurşuna maruz kalan erkek yavrularda artan glial hücre proliferasyonu gözlemlenmiş ve otizm benzeri davranışın artan insidansına neden olmuştur. Bu da cinsiyetle ilişkili glial hücrelerin otizm benzeri davranışların insidansını etkileyebileceğini göstermektedir (Lee ve ark., 2023). Daha fazla kanıt, mikroglia ile cinsiyet arasındaki farklılıkları desteklemektedir. Örneğin, genom geniş çaplı ilişki çalışmaları (GWAS), erkek hastalarda ölü beyin dokusunda bulunan mikroglia belirteçlerini içeren genlerin regülasyonuna dair kanıtlar sağlamıştır (Kent ve Miron, 2023). Sonuç olarak, mikroglia ile ilgili cinsiyet farklılıkları, OSB'ye duyarlılığın temelini oluşturabilir.

3. Astrositlerin ifade ettiği nörotransmitterler ve iyon kanalları, sinirsel iletişimde etkin rol üstlenir

Astrositlerin bağışıklık fonksiyonları, mikroglialarla benzerlik gösterir (Liu ve ark., 2020). Postnatal 14. günden postnatal 30. güne kadar olan dönemde, astrositler olgunlaşma sürecini tamamlarlar (Nguyen ve ark., 2023). Yaralanma sonrasında, astrositler reaktif hale gelerek morfolojik değişiklikler ve hücre bölünmesi yoluyla bağışıklık yanıtları oluştururlar. Bu süreç, mikroglial kontraksiyonundan farklı olarak, hücrelerin uzaması ve hipertrofiyle gerçekleşir. Astrositler, A1 nörotoksik ve A2 nörokoruyucu fenotipler olmak üzere iki gruba ayrılır. A1 astrosit fenotipi, lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan mikroglia tarafından TNF, IL-1 α ve C1q yoluyla oluşturulur. Ayrıca, A1 astrositlerin salgıladığı bir nörotoksin, nöronları ve olgun oligodendrositleri hızla öldürebilir. Öte yandan, A2 astrositler onarıcı işlevlere sahiptir ve nöronal sağkalım ve büyümeyi teşvik etmek için nörotrofik veya anti-enflamatuar genlerin ifadesini artırabilirler. A1 ve A2 astrositleri belirlemek için yaygın olarak kullanılan özgül belirteçler C3, S100a10 ve PTX3'tür. Reaktif astrositler, nöroinflamasyonu artırmakla kalmaz; aynı zamanda sinaptik dallanma veya akson büyümesini engelleme gibi olumsuz etkiler de yaratabilir. Bununla birlikte, reaktif astrositler anti-enflamatuar, nörokoruyucu ve kan-beyin bariyeri onarımı gibi faydalı etkilere de sahip olabilir. Bu ikili doğa, reaktif astrositlerin hem nörolojik hasara katkıda bulunabileceğini hem de beyin dokusunun iyileşmesini destekleyebileceğini gösterir (Fan ve Huo, 2021; Kunkl ve ark., 2022).

Son bir genom geniş çaplı ilişki analizine (GWAS) göre, otizmle en belirgin ilişkili genlerin %65'i astrositlerde ifade edilmektedir (Sloan ve Barres, 2014). Astrositler hipertrofik ve proliferatif bir hale geldiğinde, Glial Fibriler Asitik Protein (GFAP) ifadesi artar. OSB tanısı almış çocuklarda, beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında GFAP seviyeleri kontrol grubuna kıyasla üç kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Rodriguez ve Kern, 2011). Ayrıca, GFAP dışında AQP4 ve CX43 gibi astrosit belirteçlerinin de OSB'li bireylerin örneklerinde anormal düzeyde ifade edildiği tespit edilmiştir (Davoudi ve ark., 2023).

Astrositler sadece inflamasyonu düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda sinaptik fonksiyonu ve plastisitesini modüle ederek beyinde homeostazı sürdürürler. Ayrıca, reaktif A1 astrositleri sağlıklı durumdaki astrositlerin oluşturduğu sinapslardan daha az sinaps oluşturabilir. Mikroglialar sinapslarla kısa periyodik temas kurarken, astrositler ise üçlü sinapsın ön ve son kısımlarında bükülen bir yapı olarak bulunur. Birçok reseptör, yapışma molekülü ve iyon kanalı astrosit sinapslarının etrafında yer alır ve sinaptik fonksiyonun sürdürülmesi için önemlidir (Fan ve Huo, 2021; Kunkl ve ark., 2022).

3.1. OSB'de astrositlerin nörotransmitter dengelemesi ve E/I iletim dengesi üzerindeki rolü

E/I (eksitasyon/inhibisyon) sinir iletim dengesizliği, özellikle glutamaterjik ve GABAerjik sinir iletimini etkileyerek, OSB patogenezi için önemli bir rol oynamaktadır (Tokatly Latzer ve ark., 2023). Astrositler, MSS içinde nörotransmitter homeostazını düzenlemek amacıyla sinaptik olarak salınan nörotransmitterleri, örneğin glutamat, glicin ve γ -aminobütirik asit (GABA), alarak ve bunların öncüllerini metabolik süreçlerle nöronlara geri salarak işlev görürler (De Pittà ve ark., 2016).

Glutamat, MSS'deki uyarıcı nöronlar tarafından yaygın olarak salınan bir nörotransmitterdir (Haroon ve ark., 2017). Astrositler, glutamat homeostazını sürdürme göreviyle, glutamat salınımı ve alımının dengelemesini sağlarlar ve glutamat eksitotoksitesitesini önlerler (Haroon ve ark., 2017; Nair ve ark., 2022). Glutamat alımı, Na⁺ bağımlı ve bağımsız taşıyıcılar dahil olmak üzere iki glutamat taşıyıcı sistemi aracılığıyla gerçekleşir (Dong ve ark., 2020). Birçok araştırma, OSB bağlamında astrosit glutamat düzeylerinde değişikliklere işaret ediyor. Örneğin, valproik asit (VPA) ile indüklenen OSB sıçan modelinde, postnatal 120. günde glutamat alımında artış tespit edilmiştir (Bristol Silvestrin ve ark., 2013). Ayrıca, OSB'li çocuklarda anterior singulat kortekste (ACC) bölgesinde glutamat metabolitlerinde anormallikler gözlemlenmiştir (Briend ve ark., 2023). Astroglial spesifik Fmr1 knock-out farelerde ve onarım farelerinde, glutamat taşıyıcısı GLT1'deki düzensizliklerin nörotransmitter homeostazını bozduğu ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkilediği gösterilmiştir (Kalinowska ve ark., 2022). GLT1, astrositlerde E/I dengesini düzenlemek için kritik bir rol oynar. Astrosit spesifik GLT1 knock-out fare modelinde, aşırı tekrarlayan davranışlar sergilendiği görülmüştür. Ayrıca glutamin sentetazı (GS) gibi enzimlerin varlığı da glutamin-glutamat döngüsü yoluyla nöronların amino asit nörotransmitterlerini metabolize etmesine yardımcı olur. GABAerjik nöronların astrosit glutaminine bağımlılığı, astrosit GS eksikliğinin inhibisyonel nöron fonksiyonunu bozabileceğini düşündürmektedir (Ben Haim ve Escartin, 2022).

GABA, öğrenme ve bellek gibi temel işlevleri düzenleyen yüksek ölçüde temsil edici bir inhibitör nörotransmitterdir. Bozulmuş GABA iletimi, E/I dengesizliği patolojisinin bir göstergesi olabilir. Astrositler, çoğunlukla GABAA ve GABAB reseptörleri ve GABA taşıyıcıları (GAT'ler) gibi bileşenleri ifade ederek GABA reseptörlerini düzenler. Önceki çalışmalar, OSB fare modellerinde GABAerjik ara nöronların ve iletiminde azalmaların meydana geldiğini belirtmiştir (Hollestein ve ark., 2023). Maternal kurşun maruziyeti modelinde ise astroglitozis yoluyla yüksek GABA seviyelerinin davranışsal değişiklikleri önlediği gösterilmiştir (Lee ve ark., 2023). Diğer yandan, aşırı GABAerjik sinaptik iletimin inhibisyonu hipokampal CA1 bölgesinde E/I dengesini geri getirebilir ve otizm benzeri davranışları düzeltebilir. Aynı şekilde, striatumdaki astroglial GABAB-Gi yolunun inhibisyonu dikkat artışı ve davranışsal hiperaktiviteyi azaltabilir (Liu ve ark., 2023).

3.2. Astrositler iyon kanallarını regüle eder

Astrositler, elektriksel olarak uyarılamamakla birlikte iyon (kalsiyum, sodyum ve potasyum) taşıma yoluyla aktive olurlar ve MSS içinde iyon homeostazını sağlamak gibi önemli görevleri üstlenirler (De Pittà ve ark., 2016). Bu bağlamda, hücrel iyon konsantrasyonundaki değişiklikler astrositlerin uyarılmasını iletebilir (De Pittà ve ark., 2016). Astrositlerden glutamat salınımı, astrosit içindeki kalsiyum (Ca^{2+}) konsantrasyonunun yükselmesi ile gerçekleşir (Gzielo ve Nikiforuk, 2021). Kalsiyum (Ca^{2+}) sinyali, birçok türde, solucanlardan insanlara kadar, astrositlerin temel fizyolojik işlevlerinin altında yattığı düşünülen bir mekanizmadır. Astrositlerdeki Ca^{2+} seviyelerinin yükselmesi, gliotransmitterlerin (örneğin glutamat, GABA, adenosin trifosfat ve D-serin gibi), postsinaptik nöron aktivitesini modüle edebileceği ve presinaptik reseptörlere etki edebileceği anlamına gelir. Ca^{2+} dalgaları ayrıca, astrositlerin soma ve vasküler son uçları arasında vazoaktif habercileri iletebileceği bir iletişim mekanizması olarak düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2019). İnflamasyon durumunda, astrositlerdeki kalsiyum sinyallerinin bozulmasının önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Fan ve Huo, 2021).

Ancak, astrositlerin (Ca^{2+}) sinyalleri yoluyla OSB'nin mekanizmasına ne şekilde katkıda bulunduğu tam olarak belirlenmemiştir. Örneğin, astrosit spesifik inositol 1,4,5-trifosfat altı reseptör tip 2 (IP3R2) knockout farelerde ve IP3R2-null mutant farelerde, intrasellüler Ca^{2+} depolarizasyonunun astrosit aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, (Ca^{2+}) iyonlarının astrosit fonksiyon bozukluğunun OSB benzeri fenotiplerle ilişkilendirilmiş olabileceğini öne sürmüştür (Sherwood ve ark., 2021). Benzer şekilde, OSB hastalarından elde edilen astrositlerin anormal (Ca^{2+}) sinyali ile davranışları değiştirebileceği ve nöronal aktiviteyi etkileyebileceği bulunmuştur (Park ve Chung, 2023). Bu bağlamda, (Ca^{2+}) sinyalinin OSB'de önemli bir rol oynadığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. Dolayısıyla, astrositlerdeki kalsiyum sinyali ile ilgili değişiklikler, OSB'de müdahale stratejileri için potansiyel bir hedef olarak değerlendirilebilir.

Son dönemde yapılan araştırmalar, postsinaptik astrositlerin sitoplazmik sodyum konsantrasyonunun (Na^+) nöronal aktivite tarafından tetiklenebileceğini ve geçici bir artışa neden olabileceğini ortaya koymuştur. Bu geçici (Na^+) artışları, Na^+ geçirgen kanallar ve Na^+ bağımlı taşıyıcılar aracılığıyla kontrol edilir ve astrosit homeostatik yanıtları, dinamik olarak [Na^+] tarafından düzenlenir. Bu geçici artışlar, nörotransmitterlerin hücre zarından geçişini, laktat ve glutamat metabolizmasını/sinyal iletimini ve (K^+) tamponlamasını düzenleyerek işlev görür (Morris ve ark., 2020). Nörotransmitterler, iyon taşıma, amino asitler ve diğer birçok molekül plazma membranı ve iç membran üzerinden geçerek, büyük bir sodyum (+) gradyanı ile enerji sağlar ve bu, sodyum homeostazını astrosit fizyolojisinin temel bir yönü haline getirir. Beyinde temel enerji tüketici olarak görev yapan Na^+/K^+ -ATPaz, astrositlerden Na^+ çıkışı sağlayarak Na^+ homeostazını korur (Zhao ve ark., 2022). Mevcut sodyum kanalları ve astrosit ifadesi, hücre dışına sodyum çıkışı sağlamak üzere yama kelepçe kayıtlarıyla belgelenmiştir. Özellikle, astrositler içindeki gerilime bağımlı sodyum kanalları omurilik ve hipokampal kesitlerde belirlenmiştir (Felix ve ark., 2020).

Astrositler, içe doğru düzeltilebilen potasyum kanalları (K^+) ve aquaporin 4 (Aqp4) aracılığıyla K^+ tamponlayarak ve nöron hücreleri arasında su ve K^+ akışını düzenleyerek nöronal uyarım ve inhibisyon arasında dengesizliğe neden olabilir (Elsherbini ve ark., 2022). Örneğin, artan nöronal uyarım sonucu astrosit K^+ tamponlamasının bozulması, su kanallarının (örneğin Aqp4) kaybindan kaynaklanabilir ve bu da otizmin büyük bir bileşenini oluşturabilir (Davoudi ve ark., 2023). Ayrıca, sodyum kanal blokleri olan riluzol, inhibisyon indeksini etkili bir şekilde artırabilir ve OSB'de PFC işlevsel bağlantısını normalleştirebilir (Datta ve ark., 2023). Tüm bu bulgular, Na^+/K^+ sinyalinin OSB'de temel fizyolojik işlevlere sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, astrositlerdeki Na^+/K^+ sinyali ile indüklenen değişiklikler, OSB tedavisinde değerlendirilebilecek önemli bir hedef olarak görülebilir. Sonuç olarak, astrositler hücrel E/I oranının dengelenmesine katkı sağlar ve bu sayede OSB'de homeostazı teşvik eder

3.3. Astrositler, nörotransmitter reseptörleri ve taşıyıcılarını ifade eder

Astrositler, birçok nörotransmitter reseptörü ve taşıyıcısını ifade ederek sinir hücreleri ile etkileşimde bulunurlar ve sinaptik iletişimi kolaylaştırırlar. Bu sayede, astrositler sinirsel iletimi düzenlemek ve sinaptik plastisiteyi etkilemek için önemli bir rol oynarlar. Örneğin, astrositler presinaptik nöronlardan gelen glutamat salınımını inhibe edebilir ve postsinaptik nöronlardaki reseptör ifadesini değiştirerek sinaptik iletimi modüle edebilirler.

Ayrıca, sinir devrelerinin olgunlaşması ve optimize edilmesi için gereken süreçlerden biri olan sinaps eliminasyonunu da düzenleyebilirler. Çoklu epidermal büyüme faktörü benzeri alan protein 10 (MEGF10) ve MER tirozinprotein kinaz (MERTK) aracılığıyla fagositoz yoluyla sinaps eliminasyonunu teşvik ederler (van Tilborg ve ark., 2016). Bu süreç, sinir devrelerinin olgunlaşmasında ve işlevsel uyum sağlanmasında kritik bir rol oynar. Astrositler ayrıca sinaps eliminasyonunu mikroglia aracılı fagositozunu başlatan C1q ifadesini düzenleyerek de etkileyebilirler.

Bu bulgular, astrositlerin sinir devrelerinin dinamikliği ve plastisitesi üzerinde etkili olduğunu ve bu nedenle otizm spektrum bozukluğunun patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, otizm spektrum bozukluğuyla ilişkilendirilen genlerin bazıları astrositlerde ifade edilir ve bu da astrositlerin bu bozukluğun gelişimine katkıda bulunabileceğini gösterir. Son çalışmalar, astrositlerin kompleman bileşeni 4 (C4) adlı proteinin ifadesinde rol oynadığını ve bu proteinin sinaps eliminasyonunu düzenlemekte rol alabileceğini bulmuştur (Rapino ve ark., 2023). Bu, astrositlerin sinir devrelerinin yapısını ve işlevini etkileyebileceği bir mekanizmayı daha belirtmektedir.

Ayrıca, in vitro ve in vivo deneylerde astrositler ile nöronlar arasında karşılıklı iletişimin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Örneğin, Rett sendromu fare modelinde yapılan çalışmalarda, normal veya mutasyonlu nöronların hipokampal astrositlerle ko-kültür edildiğinde, normal morfolojisinin bozulduğu gözlemlenmiştir (Kahanovitch ve ark., 2019). Benzer şekilde, otizm spektrum bozukluğu kaynaklı astrositlerin normal nöron gelişimini etkileyebileceği in vitro ko-kültür deneyleri ile de gösterilmiştir (Gzielo ve Nikiforuk, 2021). Bu bulgular, astrosit iltihabının nöron fonksiyonunu etkileyebileceğini ve bu nedenle otizm spektrum bozukluğunun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

4. Mikroglia ve astrositler arasındaki etkileşimin MSS inflamasyonu üzerindeki rolü

Mikroglia ve astrositler arasında sıkı bir iletişim bulunmaktadır ve bu iletişim yoluyla merkezi sinir sistemi inflamasyonu düzenlenir. Bu etkileşim, inflamatuvar mediatörler ve çeşitli sitokinlerin salınımı ile gerçekleşir ve nöronal fonksiyonun temeli ve işlev bozukluğu üzerinde etkili olabilir. Özellikle, mikroglia ve astrositler arasındaki etkileşim, MSS inflamasyonunu düzenlemekte önemlidir (Umpierre ve Wu, 2021).

Lipopolisakkarit (LPS) tarafından aktive edilen mikroglia, reaktif astrositleri oluşturabilir. Bu reaktif astrositler daha fazla mikroglia aktivasyonunu tetiklemek için ATP salınımı yapabilir. LPS-aktive edilen mikroglia, reaktif astrositlerde nörotoksik bir fenotip oluşturabilir. Bu süreçte, interlökinler, kemokinler ve diğer moleküller mikroglia tarafından astrositlere salınarak nörotoksik faktörlerin ifadesini artırabilir (Feldman, 2022).

Astrositlerin ifade ettiği lipokalin ailesinin üyesi olan ORM2, inflamatuvar uyarılara yanıt olarak mikroglial aktiviteyi düzenler. Astrositik ORM2, mikroglial C-C kemokin reseptörü tip 5 (CCR5) ile etkileşime girebilir ve bu etkileşim mikroglial aktiviteyi etkileyebilir. Bu durum, astrosit-mikroglia etkileşiminin bir örneğini sunar. Mikroglia ve astrositler arasındaki etkileşim, polarizasyon süreçleri yoluyla da gerçekleşebilir (Liu ve ark., 2020). Örneğin, in-vitro koşullarda mikroglia ve astrositler sırasıyla M2-tipi mikroglia ve A2-tipi astrositlere dönüşebilir. Bu durum, inflamasyon ve nöroproteksiyon arasındaki dengenin sağlanmasında rol oynayabilir (Fan ve Huo, 2021).

Sonuç olarak, mikroglia ve astrositler arasındaki etkileşim, nöroinflamasyon ve nöronal fonksiyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu etkileşim, otizm spektrum bozukluğu gibi nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bu nedenle, mikroglia-astrosit etkileşimi, potansiyel bir müdahale hedefi olarak değerlendirilebilir.

5. Mikroglia aracılığıyla OSB'de mitokondriyal fonksiyon ve metilasyonun olası rolü

Mitokondriler, hücrelerin enerji üretimi için temel olan ATP'nin sentezlendiği organellerdir. Ayrıca, hücre metabolizmayı düzenleme, hücre sinyal iletimi, hücre döngüsü ve programlanmış hücre ölümü gibi birçok önemli işlevleri de vardır. Mitokondri, hücre içinde dinamik bir şekilde hareket edebilir, farklı hücresel ihtiyaçlara uyum sağlayarak yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gösterebilir (Kathrin ve ark., 2023).

OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarda, mitokondriyal fonksiyonun bozulduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon, enerji üretiminde azalma, oksidatif stresin artması, hücre sinyal yollarının bozulması gibi etkilerle ilişkilendirilir. Son çalışmalar, annenin gebelik sırasında ve erken yaşam döneminde maruz kaldığı çevresel faktörlerin (örneğin PM2.5 maruziyeti) mitokondriyal disfonksiyonu artırarak OSB riskini artırabileceğini göstermektedir (Kathrin ve ark., 2023; Santos ve ark., 2023).

Mitokondrilerden sızan mitokondriyal DNA'nın (mtDNA), stres altındaki mitokondrilerden sızıldığında enflamasyonun ana aktivatörlerinden biri olabileceği öne sürülmüştür. Bu mtDNA, bağışıklık sistemi tepkilerini tetikleyebilir ve inflamasyonu provoke edebilir. OSB'li bireylerde mitokondriyal DNA miktarının artmış olduğu gözlemlenmiştir (Al-Kafaji ve ark., 2023).

FOXP1 sendromu gibi nörogelişimsel bozukluklar, genetik faktörlerin etkisiyle mitokondriyal disfonksiyonla ilişkilendirilebilir. FOXP1 geninin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyerek bilişsel ve motor bozukluklara yol açabilir (Chien ve ark., 2013).

Mitokondrilerin astrosit olgunlaşmasında ve sinaps oluşumunda rol aldığı da belirtilmiştir (Kathrin ve ark., 2023). Mikrogliaların hamster mitokondrileri ile çoğalması gibi çalışmalar, mitokondriyal işlevin glial hücrelerin işlevselliği üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, mitokondriyal disfonksiyonun nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini ve mitokondriyal fonksiyonun nöronların, astrositlerin ve mikrogliaların etkileşimi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (Al-Kafaji ve ark., 2023). Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir, çünkü mitokondriyal disfonksiyonun OSB ve diğer nörogelişimsel bozukluklarla tam olarak nasıl ilişkili olduğunu anlamak karmaşık bir konudur.

DNA metilasyonu, özellikle OSB'de ilgi çeken bir alan haline gelmiştir. Otizmli çocuklar bozulmuş metilasyon desenleri sergiler (Tremblay ve Jiang, 2019). Bu bozulmuş metilasyon ve epigenetik değişiklikler, genellikle otizmde görülen immün disfonksiyona katkıda bulunabilir. Bir çalışma, farklı metillenmiş bölgelerin mikroglial inflamasyonunu ve mikroglial gelişimini düzenleyen transkripsiyon faktörü bağlama bölgeleriyle zenginleştirildiğini bulmuştur (Wes ve ark., 2016).

Beyin hücrelerinde, Methyl CpG bağlayıcı protein-2 (MeCP2) izoformları (E1 ve E2), önemli epigenetik düzenleyicilerdir. MeCP2 kaybı veya kazanç-of-fonksiyon mutasyonları, OSB, MECP2 duplikasyon sendromu ve RTT gibi nörogelişimsel bozukluklara neden olabilir (Neul, 2012). RTT ve MECP2 hayvan modellerinden gelen çalışmalar, mikroglialarda epigenetik mekanizmaların işlev bozukluğunu açıklayabileceğini göstermiştir. MeCP2, metillenmiş CG bölgelerine bağlanarak gen transkripsiyonunun düzenlenmesine katılır. Büyük bir çalışma, mikroglia özgül MECP2 knockout farelerinde RTT benzeri bir fenotipin görüldüğünü ve bu fenotipin vahşi tip mikroglia ile takviye edilmesiyle tersine çevrilebileceğini gösterdi. Ayrıca, mikroglia içinde MECP2'un silinmesinin, ekstraselüler glutamat seviyelerinde ve nöronal dendritlerde anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, MeCP2'nin mikroglialardaki epigenetik düzenleme mekanizmasını düzenleyerek fare davranışını etkilediğini göstermiştir (Neul, 2012; Pepe ve ark., 2023).

Ardından, OSB ile ilişkilendirilen diğer genler olan OXTR, MAGEL2, SNRPN, RELN ve GAD1'in OSB beyinlerinde hipermetilasyonlu transkripsiyon başlama bölgelerine sahip olduğu ve bu genlerin ürünlerinin ifadesinin azaldığı bulunmuştur (Tremblay ve Jiang, 2019). Mikroglialının tam olarak anlaşılması olmasına rağmen, çok sayıda kanıt, mikrogliaların epigenetik düzenlemenin OSB etiyojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Mordelt ve de Witte, 2023).

6. Sonuç

Sonuç olarak, yakın zamanda gerçekleştirilen araştırmalar, OSB patogenezi içinde mikroglia ve astrositlerin oynadığı kritik rolleri aydınlatmıştır. Önceleri glial hücrelerin OSB'deki etkileri tam olarak anlaşılmamıştı ve bu durum, nörolojik semptomların tedavisinde özellikle nöronal aktivite ve sinaptik ileti üzerine odaklanan nörofarmakolojik yaklaşımların yaygın olarak benimsenmesine neden olmuştu. Ancak, son verilere dayanarak, glial hücrelerin OSB'nin patogenezi üzerindeki etkisinin göz ardı edilemez olduğu görülmektedir.

Literatürdeki bulgular, glial hücre etkileşimlerinin OSB patogenezi içinde en azından kısmen rol oynadığını göstermektedir. Bu da gelecekteki farmakolojik girişimlerin, glial hücre fonksiyonlarını iyileştirerek OSB semptomlarının giderilmesi veya önlenmesi yönünde odaklanması gerektiğini işaret etmektedir. Geleneksel nörolojik tedavi yaklaşımlarının ötesinde, glial hücrelerin düzenleyici yeteneklerinin daha iyi anlaşılması, OSB tedavisinde yeni ve etkili stratejiler geliştirmemize yardımcı olabilir.

Yazarların Katkısı

Konu seçimi: DAY; Tasarım:İHÇ; Planlama: DAY,İHÇ; Veri toplama ve analiz: DAY,İHÇ; Makalenin yazımı: DAY; Eleştirel gözden geçirme:İHÇ.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması yaşamadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynakça

- Al-Kafaji, G., Jahrami, H. A., Alwehaidah, M. S., Alshammari, Y., & Husni, M. (2023). Mitochondrial DNA copy number in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry, 14*, 1196035. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1196035>
- Alejandra, F., Nick, S., Charis, E., & Kevin, M. W. (2023). Intrinsic control of DRG sensory neuron diversification by Pten. *bioRxiv*, 2023.2008.2004.552039. <https://doi.org/10.1101/2023.08.04.552039>
- Asveda, T., Talwar, P., & Ravanan, P. (2023). Exploring microglia and their phenomenal concatenation of stress responses in neurodegenerative disorders. *Life Sci, 328*, 121920. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121920>
- Bairamian, D., Sha, S., Rolhion, N., Sokol, H., Dorothée, G., Lemere, C. A., & Krantic, S. (2022). Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener, 17*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00522-2>
- Bakina, O., Kettenmann, H., & Nolte, C. (2022). Microglia form satellites with different neuronal subtypes in the adult murine central nervous system. *J Neurosci Res, 100*(4), 1105-1122. <https://doi.org/10.1002/jnr.25026>
- Ben Haim, L., & Escartin, C. (2022). Astrocytes and neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative diseases: Exploring the missing links. *Curr Opin Neurobiol, 72*, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.09.002>
- Blume, J., Dhanasekara, C. S., Kahathuduwa, C. N., & Mastergeorge, A. M. (2023). Central executive and default mode networks: An appraisal of executive function and social skill brain-behavior correlates in youth with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord. https://doi.org/10.1007/s10803-023-05961-4*
- Briend, F., Barantin, L., Cléry, H., Cottier, J. P., Bonnet-Brilhault, F., Houy-Durand, E., & Gomot, M. (2023). Glutamate levels of the right and left anterior cingulate cortex in autistic adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 126*, 110801. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110801>
- Bristol Silvestrin, R., Bambini-Junior, V., Galland, F., Daniele Bobermim, L., Quincozes-Santos, A., Torres Abib, R., Zanotto, C., Batassini, C., Brolese, G., Gonçalves, C. A., Riesgo, R., & Gottfried, C. (2013). Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: altered glutamate metabolism in the hippocampus. *Brain Res, 1495*, 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.11.048>
- Chien, W. H., Gau, S. S., Chen, C. H., Tsai, W. C., Wu, Y. Y., Chen, P. H., Shang, C. Y., & Chen, C. H. (2013). Increased gene expression of FOXP1 in patients with autism spectrum disorders. *Mol Autism, 4*(1), 23. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-23>
- Datta, S., Rashid, Z., Naskar, S., & Chattarji, S. (2023). Administration of the glutamate-modulating drug, riluzole, after stress prevents its delayed effects on the amygdala in male rats. *PNAS Nexus, 2*(6), pgad166. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad166>
- Davoudi, S., Rahdar, M., Hosseinmardi, N., Behzadi, G., & Janahmadi, M. (2023). Chronic inhibition of astrocytic aquaporin-4 induces autistic-like behavior in control rat offspring similar to maternal exposure to valproic acid. *Physiol Behav, 269*, 114286. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114286>
- De Pittà, M., Brunel, N., & Volterra, A. (2016). Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? *Neuroscience, 323*, 43-61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.001>

- Dias, C. M., Issac, B., Sun, L., Lukowicz, A., Talukdar, M., Akula, S. K., Miller, M. B., Walsh, K., Rockowitz, S., & Walsh, C. A. (2023). Glial dysregulation in the human brain in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, *120*(23), e2300052120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2300052120>
- Dong, H., Wang, Y., Zhang, X., Zhang, X., Qian, Y., Ding, H., & Zhang, S. (2019). Stabilization of brain mast cells alleviates LPS-induced neuroinflammation by inhibiting microglia activation. *Front Cell Neurosci*, *13*, 191. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00191>
- Dong, Y. Y., Xia, M., Wang, L., Cui, S., Li, Q. B., Zhang, J. C., Meng, S. S., Zhang, Y. K., & Kong, Q. X. (2020). Spatiotemporal expression of SphK1 and S1PR2 in the Hippocampus of Pilocarpine Rat Model and the Epileptic Foci of Temporal Lobe Epilepsy. *Front Cell Dev Biol*, *8*, 800. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00800>
- Dos Santos, B. L., Dos Santos, C. C., Soares, J. R. P., da Silva, K. C., de Oliveira, J. V. R., Pereira, G. S., de Araújo, F. M., Costa, M. F. D., David, J. M., da Silva, V. D. A., Butt, A. M., & Costa, S. L. (2023). The flavonoid agathisflavone directs brain microglia/macrophages to a neuroprotective anti-inflammatory and antioxidant state via regulation of NLRP3 inflammasome. *Pharmaceutics*, *15*(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051410>
- Dzyubenko, E., & Hermann, D. M. (2023). Role of glia and extracellular matrix in controlling neuroplasticity in the central nervous system. *Semin Immunopathol*, *45*(3), 377-387. <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00989-1>
- Elci, M. E., Usta, M. B., & Karabekiroglu, K. (2023). Role of glia cells in Autism Spectrum Disorders. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, *15*(4), 577-588. <https://doi.org/10.18863/pgy.1189139>
- Elsherbini, D. M. A., Ghoneim, F. M., El-Mancy, E. M., Ebrahim, H. A., El-Sherbiny, M., El-Shafey, M., Al-Serwi, R. H., & Elsherbiny, N. M. (2022). Astrocytes profiling in acute hepatic encephalopathy: Possible enrolling of glial fibrillary acidic protein, tumor necrosis factor-alpha, inwardly rectifying potassium channel (Kir 4.1) and aquaporin-4 in rat cerebral cortex. *Front Cell Neurosci*, *16*, 896172. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.896172>
- Escobar, A. P., Bonansco, C., Cruz, G., Dagnino-Subiabre, A., Fuenzalida, M., Negrón, I., Sotomayor-Zárate, R., Martínez-Pinto, J., & Jorquera, G. (2023). Central and peripheral inflammation: a common factor causing addictive and neurological disorders and aging-related pathologies. *Int J Mol Sci*, *24*(12). <https://doi.org/10.3390/ijms241210083>
- Fan, Y. Y., & Huo, J. (2021). A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases: Angels or devils? *Neurochem Int*, *148*, 105080. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105080>
- Feldman, R. A. (2022). Microglia orchestrate neuroinflammation. *Elife*, *11*. <https://doi.org/10.7554/eLife.81890>
- Felix, L., Delekate, A., Petzold, G. C., & Rose, C. R. (2020). Sodium fluctuations in astroglia and their potential impact on astrocyte function. *Front Physiol*, *11*, 871. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00871>
- Fucic, A., Mantovani, A., Vena, J., Bloom, M. S., Sincic, N., Vazquez, M., & Aguado-Sierra, J. (2023). Impact of endocrine disruptors from mother's diet on immuno-hormonal orchestration of brain development and introduction of the virtual human twin tool. *Reprod Toxicol*, *117*, 108357. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108357>
- Gajewski, M., & Barger, S. (2023). Design, synthesis, and characterization of novel Xc- transport inhibitors: Inhibition of microglial glutamate release and neurotoxicity. *Journal of Neuroinflammation*, *20*(1), 292. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02972-x>

- Guo, B., Zhang, M., Hao, W., Wang, Y., Zhang, T., & Liu, C. (2023). Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. *Transl Psychiatry*, 13(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02297-y>
- Guo, S., Wang, H., & Yin, Y. (2022). Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*, 14, 815347. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347>
- Gzielo, K., & Nikiforuk, A. (2021). Astroglia in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 22(21). <https://doi.org/10.3390/ijms222111544>
- Haroon, E., Miller, A. H., & Sanacora, G. (2017). Inflammation, glutamate, and glia: A trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 193-215. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.199>
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*, 9(Suppl 1), S55-s65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
- Hollestein, V., Poelmans, G., Forde, N. J., Beckmann, C. F., Ecker, C., Mann, C., Schäfer, T., Moessnang, C., Baumeister, S., Banaschewski, T., Bourgeron, T., Loth, E., Dell'Acqua, F., Murphy, D. G. M., Puts, N. A., Tillmann, J., Charman, T., Jones, E. J. H., Mason, L., Ambrosino, S., Holt, R., Bölte, S., Buitelaar, J. K., & Naaijen, J. (2023). Excitatory/inhibitory imbalance in autism: The role of glutamate and GABA gene-sets in symptoms and cortical brain structure. *Transl Psychiatry*, 13(1), 18. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02317-5>
- Huntoon, K., Lee, D., Dong, S., Antony, A., Kim, B. Y. S., & Jiang, W. (2023). Targeting phagocytosis to enhance antitumor immunity. *Trends Cancer*, 9(8), 650-665. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.04.006>
- Jaini, R., Loya, M. G., King, A. T., Thacker, S., Sarn, N. B., Yu, Q., Stark, G. R., & Eng, C. (2020). Germline PTEN mutations are associated with a skewed peripheral immune repertoire in humans and mice. *Hum Mol Genet*, 29(14), 2353-2364. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa118>
- Jin, Y., Tang, Z., Shang, S., Chen, Y., Han, G., Song, M., Zhou, J., Zhang, H., & Ding, Y. (2023). Nanodisc-paved biobridge facilitates stem cell membrane fusogenicity for intracerebral shuttling and bystander effects. *Adv Mater*, e2302367. <https://doi.org/10.1002/adma.202302367>
- Kahanovitch, U., Patterson, K. C., Hernandez, R., & Olsen, M. L. (2019). Glial dysfunction in MeCP2 deficiency models: Implications for Rett Syndrome. *Int J Mol Sci*, 20(15). <https://doi.org/10.3390/ijms20153813>
- Kalinowska, M., van der Lei, M. B., Kitiashvili, M., Mamcarz, M., Oliveira, M. M., Longo, F., & Klann, E. (2022). Deletion of Fmr1 in parvalbumin-expressing neurons results in dysregulated translation and selective behavioral deficits associated with fragile X syndrome. *Mol Autism*, 13(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00509-2>
- Kathrin, N., Mia, M., Dominique, E., Kimon, R., Sara, T., Anke, S., Katharina, D., Ludger Tebartz van, E., & Simon, M. (2023). Altered markers of mitochondrial function in adults with autism spectrum disorder. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 16(11), 2125–2138. <https://doi.org/10.1101/2023.06.26.23291908>
- Kent, S. A., & Miron, V. E. (2023). Microglia regulation of central nervous system myelin health and regeneration. *Nature Reviews. Immunology*, 24(1), 49–63. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00907-4>

- Kim, H. J., Cho, M. H., Shim, W. H., Kim, J. K., Jeon, E. Y., Kim, D. H., & Yoon, S. Y. (2017). Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry*, 22(11), 1576-1584. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.103>
- Kumar, S., Mehan, S., & Narula, A. S. (2023). Therapeutic modulation of JAK-STAT, mTOR, and PPAR- γ signaling in neurological dysfunctions. *J Mol Med (Berl)*, 101(1-2), 9-49. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02272-6>
- Kunkl, M., Amormino, C., Tedeschi, V., Fiorillo, M. T., & Tuosto, L. (2022). Astrocytes and inflammatory T helper cells: A dangerous liaison in multiple sclerosis. *Front Immunol*, 13, 824411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.824411>
- Lee, K. S., Min, W. K., Choi, Y. J., Jin, S., Park, K. H., & Kim, S. (2023). The effect of maternal exposure to air pollutants and heavy metals during pregnancy on the risk of neurological disorders using the national health insurance claims data of South Korea. *Medicina (Kaunas)*, 59(5), 951. <https://doi.org/10.3390/medicina59050951>
- Li, X., Liu, G., Yang, L., Li, Z., Zhang, Z., Xu, Z., Cai, Y., Du, H., Su, Z., Wang, Z., Duan, Y., Chen, H., Shang, Z., You, Y., Zhang, Q., He, M., Chen, B., & Yang, Z. (2021). Decoding cortical glial cell development. *Neurosci Bull*, 37(4), 440-460. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00640-9>
- Liu, L., Lin, L., Shen, C., Rondard, P., Pin, J. P., Xu, C., & Liu, J. (2023). Asymmetric activation of dimeric GABA(B) and metabotropic glutamate receptors. *Am J Physiol Cell Physiol*, 325(1), C79-c89. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00150.2022>
- Liu, L. R., Liu, J. C., Bao, J. S., Bai, Q. Q., & Wang, G. Q. (2020). Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. *Front Immunol*, 11, 1024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01024>
- Loayza, M., Lin, S., Carter, K., Ojeda, N., Fan, L. W., Ramarao, S., Bhatt, A., & Pang, Y. (2023). Maternal immune activation alters fetal and neonatal microglia phenotype and disrupts neurogenesis in mice. *Pediatr Res*, 93(5), 1216-1225. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02239-w>
- Luo, L., Li, T., Wu, Q., Yuan, B., Hu, C., Yang, T., Wei, H., & Chen, J. (2023). Retinoic acid administration normalizes aberrant microglial activation via regulating TREM2 transcription in the PFC of valproic acid induced autism rat. *Neurosci Lett*, 803, 137193. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137193>
- Ma, Z., Li, W., Zhuang, L., Wen, T., Wang, P., Yu, H., Liu, Y., & Yu, Y. (2023). TMEM59 ablation leads to loss of olfactory sensory neurons and impairs olfactory functions via interaction with inflammation. *Brain Behav Immun*, 111, 151-168. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.04.005>
- Mehl, L. C., Manjally, A. V., Bouadi, O., Gibson, E. M., & Tay, T. L. (2022). Microglia in brain development and regeneration. *Development*, 149(8). <https://doi.org/10.1242/dev.200425>
- Mordelt, A., & de Witte, L. D. (2023). Microglia-mediated synaptic pruning as a key deficit in neurodevelopmental disorders: Hype or hope? *Curr Opin Neurobiol*, 79, 102674. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102674>
- Morris, G., Maes, M., Berk, M., Carvalho, A. F., & Puri, B. K. (2020). Nutritional ketosis as an intervention to relieve astrogliosis: Possible therapeutic applications in the treatment of neurodegenerative and neuroprogressive disorders. *Eur Psychiatry*, 63(1), e8. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.13>

- Nadadhur, A. G., Alsaqati, M., Gasparotto, L., Cornelissen-Steijger, P., van Hugte, E., Dooves, S., Harwood, A. J., & Heine, V. M. (2019). Neuron-Glia interactions increase neuronal phenotypes in tuberous sclerosis complex patient iPSC-Derived Models. *Stem Cell Reports*, *12*(1), 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.11.019>
- Nair, N., Hegarty, J. P., 2nd, Cirstea, C. M., Gu, M., Appling, C. B., & Beversdorf, D. Q. (2022). Relationship between MR spectroscopy-detected glutamatergic neurometabolites and changes in social behaviors in a pilot open-label trial of memantine for adults with Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*, *13*, 898006. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.898006>
- Neul, J. L. (2012). The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci*, *14*(3), 253-262. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/jneul>
- Nguyen, T. T., Camp, C. R., Doan, J. K., Traynelis, S. F., Sloan, S. A., & Hall, R. A. (2023). GPR37L1 controls maturation and organization of cortical astrocytes during development. *Glia*, *71*(8), 1921-1946. <https://doi.org/10.1002/glia.24375>
- Park, J., & Chung, W. S. (2023). Astrocyte-dependent circuit remodeling by synapse phagocytosis. *Curr Opin Neurobiol*, *81*, 102732. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102732>
- Pepe, G., Fioriniello, S., Marracino, F., Capocci, L., Maglione, V., D'Esposito, M., Di Pardo, A., & Della Ragione, F. (2023). Blood-Brain Barrier Integrity Is Perturbed in a Mecp2-Null Mouse Model of Rett Syndrome. *Biomolecules*, *13*(4). <https://doi.org/10.3390/biom13040606>
- Quick, J. D., Silva, C., Wong, J. H., Lim, K. L., Reynolds, R., Barron, A. M., Zeng, J., & Lo, C. H. (2023). Lysosomal acidification dysfunction in microglia: an emerging pathogenic mechanism of neuroinflammation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation*, *20*(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02866-y>
- Rahn, R. M., Yen, A., Chen, S., Gaines, S. H., Bice, A. R., Brier, L. M., Swift, R. G., Lee, L., Maloney, S. E., Culver, J. P., & Dougherty, J. D. (2023). Mecp2 deletion results in profound alterations of developmental and adult functional connectivity. *Cereb Cortex*, *33*(12), 7436-7453. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad050>
- Rapino, F., Natoli, T., Limone, F., O'Connor, E., Blank, J., Tegtmeyer, M., Chen, W., Norabuena, E., Narula, J., Hazelbaker, D., Angelini, G., Barrett, L., O'Neil, A., Beattie, U. K., Thanos, J. M., de Rivera, H., Sheridan, S. D., Perlis, R. H., McCarroll, S. A., Stevens, B., Subramanian, A., Nehme, R., & Rubin, L. L. (2023). Small-molecule screen reveals pathways that regulate C4 secretion in stem cell-derived astrocytes. *Stem Cell Reports*, *18*(1), 237-253. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.11.018>
- Rodriguez, J. I., & Kern, J. K. (2011). Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron Glia Biol*, *7*(2-4), 205-213. <https://doi.org/10.1017/s1740925x12000142>
- Santos, J. X., Sampaio, P., Rasga, C., Martiniano, H., Faria, C., Café, C., Oliveira, A., Duque, F., Oliveira, G., Sousa, L., Nunes, A., & Vicente, A. M. (2023). Evidence for an association of prenatal exposure to particulate matter with clinical severity of Autism Spectrum Disorder. *Environ Res*, *228*, 115795. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115795>
- Scuderi, C., & Verkhratsky, A. (2020). The role of neuroglia in autism spectrum disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *173*, 301-330. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.011>

- Sherwood, M. W., Arizono, M., Panatier, A., Mikoshiba, K., & Oliet, S. H. R. (2021). Astrocytic IP(3)Rs: Beyond IP(3)R2. *Front Cell Neurosci*, 15, 695817. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.695817>
- Sloan, S. A., & Barres, B. A. (2014). Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 27, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.03.005>
- Soares, N. L., Paiva, I., Bravo, J., Queiroga, C. S. F., Melo, B. F., Conde, S. V., Romão, C. C., Summavielle, T., & Vieira, H. L. A. (2022). Carbon monoxide modulation of microglia-neuron communication: Anti-neuroinflammatory and neurotrophic role. *Mol Neurobiol*, 59(2), 872-889. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02643-z>
- Tokatly Latzer, I., Hanson, E., Bertoldi, M., García-Cazorla, À., Tsuboyama, M., MacMullin, P., Rotenberg, A., Rouillet, J. B., & Pearl, P. L. (2023). Autism spectrum disorder and GABA levels in children with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Dev Med Child Neurol*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15659>
- Tremblay, M. W., & Jiang, Y. H. (2019). DNA Methylation and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder. *Annu Rev Med*, 70, 151-166. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-120417-091431>
- Umpierre, A. D., & Wu, L. J. (2021). How microglia sense and regulate neuronal activity. *Glia*, 69(7), 1637-1653. <https://doi.org/10.1002/glia.23961>
- van Tilborg, E., Heijnen, C. J., Benders, M. J., van Bel, F., Fleiss, B., Gressens, P., & Nijboer, C. H. (2016). Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants: Potential therapeutic targets. *Prog Neurobiol*, 136, 28-49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.11.002>
- Vargas-Soria, M., García-Alloza, M., & Corraliza-Gómez, M. (2023). Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *J Neuroinflammation*, 20(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x>
- Verkhatsky, A., Ho, M. S., Zorec, R., & Parpura, V. (2019). The Concept of Neuroglia. *Adv Exp Med Biol*, 1175, 1-13. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8_1
- Voet, S., Prinz, M., & van Loo, G. (2019). Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology. *Trends Mol Med*, 25(2), 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005>
- Wes, P. D., Holtman, I. R., Boddeke, E. W., Möller, T., & Eggen, B. J. (2016). Next generation transcriptomics and genomics elucidate biological complexity of microglia in health and disease. *Glia*, 64(2), 197-213. <https://doi.org/10.1002/glia.22866>
- Yilmaz, D. A. (2022). Effect of physical activity interventions in autism spectrum disorder. *International Journal of Disabilities Sports and Health Sciences*, 5(2), 158-173. <https://doi.org/https://doi.org/10.33438/ijds.1162884>
- Yu, C. J., Wang, M., Li, R. Y., Wei, T., Yang, H. C., Yin, Y. S., Mi, Y. X., Qin, Q., & Tang, Y. (2023). TREM2 and microglia contribute to the synaptic plasticity: from physiology to pathology. *Mol Neurobiol*, 60(2), 512-523. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03100-1>
- Zhao, J., Sun, J., Zheng, Y., Zheng, Y., Shao, Y., Li, Y., Fei, F., Xu, C., Liu, X., Wang, S., Ruan, Y., Liu, J., Duan, S., Chen, Z., & Wang, Y. (2022). Activated astrocytes attenuate neocortical seizures in rodent models through driving Na(+)-K(+)-ATPase. *Nat Commun*, 13(1), 7136. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34662-2>

Zheng, Y., Fan, L., Xia, S., Yang, Q., Zhang, Z., Chen, H., Zeng, H., Fu, X., Peng, Y., Xu, C., Yu, K., Liu, F., & Cao, S. (2022). Role of complement C1q/C3-CR3 signaling in brain injury after experimental intracerebral hemorrhage and the effect of minocycline treatment. *Front Immunol*, *13*, 919444. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.919444>

Zhou, B., Zuo, Y. X., & Jiang, R. T. (2019). Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS Neurosci Ther*, *25*(6), 665-673. <https://doi.org/10.1111/cns.13123>

Zong, W., Lu, X., Dong, G., Zhang, L., & Li, K. (2023). Molecular mechanisms of exercise intervention in alleviating the symptoms of autism spectrum disorder: Targeting the structural alterations of synapse. *Front Psychiatry*, *14*, 1096503. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1096503>