

NEUROCIÊNCIAS

INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS HORMONAIS PRÉ-NATAIS NA SUSCEPTIBILIDADE AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

INFLUENCE OF PRENATAL HORMONAL LEVELS ON SUSCEPTIBILITY TO AUTISM SPECTRUM DISORDER: A LITERATURE REVIEW

Leticia Burato Wessler^{1,3,7}; Artur Mendes Vittoria de Souza^{1,3}, Andriele Gonçalves Marcon¹, Juliana Fátima Stocki^{2,3}; Layra Matias Hurbik^{2,3}; Aléxia Trichês Silvério^{2,3}; Amanda Henz^{2,3}; Philippe Rodrigues da Silva⁴; Jaime Lin^{3,6}; Kelsa de Souza Kock^{2,3,5}

RESUMO

O Transtorno do espectro autista (TEA) representa uma variedade heterogênea de condições de desenvolvimento neurológico que surgem precocemente e que tendem a ser mais prevalentes em homens do que em mulheres. Dada a notável heterogeneidade fenotípica, neurobiológica, de desenvolvimento e etiológica dentro do espectro do autismo, investigações recentes têm investigado a influência de fatores relacionados ao sexo como marcadores úteis para esclarecer essa diversidade. Estudos indicam uma ligação entre a exposição fetal a níveis elevados de hormônios andrógenos e um aumento na suscetibilidade ao autismo. Assim, sugere-se que deficiências ou alterações hormonais materna podem afetar o neurodesenvolvimento do feto em fases precoce, consequentemente, aumentando a vulnerabilidade ao TEA. Entender como as mudanças nos níveis hormonais pré-natais estão relacionadas ao autismo pode ajudar na identificação de potenciais fatores de risco. Correlações significativas entre os níveis hormonais e a gravidade do transtorno, poderão abrir caminho para o desenvolvimento de estratégias de intervenção precoce mais direcionadas. As descobertas desta revisão bibliográfica podem contribuir para a formulação de políticas de saúde pública mais precisas e direcionadas, particularmente em relação ao suporte a gestantes e à identificação precoce de riscos associados ao TEA

Palavras-chave: autismo, transtorno do espectro autista, hormônios, hormônios andrógenos.

¹ Aluno do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

² Aluno do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

³ Membro do Grupo de Estudos em Neurociências – GEN

⁴ Médico Generalista formado pela Universidade Anhembi Morumbi – UAM

⁵ Professor do curso de Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

⁶ Médico Neuropediatra, Mestre e Doutor

⁷ Bacharel em Biomedicina, Mestre e Doutora em Ciência da Saúde pela UNESC

Leticia Burato Wessler: Bacharel em Biomedicina. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde. Acadêmica de Medicina na Universidade do Extremo Sul Catarinense

Endereço: Rua Lupicínio Rodrigues, 401, Milanese. CEP:88804-531 - Criciúma

E-mail: leticia.wessler@hotmail.com

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) encompasses a heterogeneous variety of neurodevelopmental conditions that arise early in life and tend to be more prevalent in males than in females. Given the notable phenotypic, neurobiological, developmental, and etiological heterogeneity within the autism spectrum, recent investigations have explored the influence of sex-related factors as useful markers to clarify this diversity. Studies indicate a link between fetal exposure to elevated levels of androgen hormones and an increased susceptibility to autism. Thus, it is suggested that maternal hormonal deficiencies or alterations may affect the neurodevelopment of the fetus in early stages, consequently increasing vulnerability to ASD. Understanding how changes in prenatal hormonal levels are related to autism can help in identifying potential risk factors. Significant correlations between hormonal levels and the severity of the disorder could pave the way for the development of more targeted early intervention strategies. The findings of this literature review may contribute to the formulation of more precise and targeted public health policies, particularly in relation to supporting pregnant women and the early identification of risks associated with ASD.

Keywords: autism, autism spectrum disorder, hormones, androgen hormones.

Introdução

Atualmente, o TEA é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por interação e comunicação social prejudicada, padrões restritos e repetitivos de comportamento ou interesses, além de processamento sensorial alterado¹. Apesar de inicialmente o TEA ter sido considerado uma condição extremamente rara², esse transtorno apresentou um crescimento exponencial em suas taxas de prevalência nas últimas décadas, atingindo atualmente 1 em cada 36 crianças³,

O diagnóstico acontece clinicamente com base na presença de sintomas centrais. No entanto, há uma grande variabilidade clínica que inclui comprometimento intelectual em graus variados e associação com outros transtornos psiquiátricos e síndromes genéticas). Quanto a sua etiologia, o TEA apresenta-se como uma condição multifatorial, resultante de fatores genéticos e ambientais⁴. Estima-se que esse transtorno seja hereditário em 50 a 90% dos casos, o que demonstra a importância dos fatores genéticos na patogênese do TEA⁵. Desse modo, várias doenças genéticas são comórbidas ao TEA, como a síndrome do X frágil (SFX)⁶. Interessantemente, importantes "redes" de convergência de risco genético de TEA incluem vias envolvidas na neurotransmissão e neuroinflamação⁷.

Diversos elementos ambientais causadores, incluindo fatores de risco pré-natal, peri-natais e pós-natais parecem contribuir para o desenvolvimento de TEA. A exposição pré-natal a medicamentos teratogênicos como a talidomida, ou

anticonvulsivantes maternos como o VPA, podem elevar o risco da ocorrência de TEA no feto, levando ao estresse oxidativo, alterações epigenéticas e comprometimento do comportamento social^{8,9}. Como fatores peri-natais, pode-se citar baixo peso e asfixia ao nascer, além de gestação anormalmente curta¹⁰, como responsáveis pela elevação do risco de TEA bem como os fatores pós natais caracterizados por doença autoimune, infecção viral, hipóxia entre outros^{11,12}.

Apesar de vários estudos clínicos e experimentais, parece que nenhum fator etiológico, biomarcador ou modelo específico de transmissão foram associados de forma consistente ao desenvolvimento de TEA. No entanto, observam-se alguns processos fisiopatológicos na contribuição da etiologia do TEA. John Rubenstein e Michael Merzenich, em 2003, propuseram a teoria de que o TEA e outros distúrbios relacionados, poderiam apresentar um desequilíbrio na proporção entre excitação e inibição neuronal, ocasionando a hiperexcitabilidade dos circuitos corticais¹³. De fato, o estudo de Horder e colaboradores (2013), confirmou que indivíduos com TEA apresentam níveis anormais de glutamato (GLU) na região dos gânglios basais, fenômeno este que pode ser causado devido às perturbações nos níveis de glutamato descarboxilase (GAD), contribuindo para um desequilíbrio na proporção GLU e ácido γ -aminobutírico (GABA)¹⁵.

Já se sabe que o ambiente intrauterino e as interações bioquímicas entre mãe e feto contribuem para a fisiopatologia do TEA. A síndrome dos ovários policísticos (SOP), por exemplo, é um dos distúrbios endócrinos mais comuns em mulheres em idade reprodutiva e uma doença heterogênea caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovariana e morfologia ovariana policística. Dessa forma, estudos têm demonstrado que o hiperandrogenismo é provavelmente o principal determinante de resultados obstétricos adversos em pacientes com SOP¹⁶. Interessantemente, crianças nascidas de mulheres hiperandrogênicas possuem mais traços autistas, além de maior risco de desenvolver TEA¹⁷ (Palomba et al., 2012).

Em complemento, evidências moleculares e comportamentais também apontam para uma conexão entre a desregulação dos hormônios esteroides sexuais e o início ou desenvolvimento do autismo¹⁸. Estudos demonstraram que crianças e adultos autistas possuem níveis aumentados de hormônios andrógenos no sangue. Além disso, a exposição fetal a níveis elevados destes hormônios, como no caso das mães que apresentaram SOP, pode aumentar a suscetibilidade ao TEA^{18,19}.

O autismo, em particular, tem sido descrito como uma manifestação extrema de certos traços sexualmente dimórficos ou como consequência de um “cérebro masculino extremo”²⁰. Os seres humanos, assim como todos os seres vivos sexualmente reprodutores, exibem diferenças dependentes do sexo na anatomia e fisiologia²¹. Dentre estas distinções, o desenvolvimento do cérebro parece divergir entre os sexos; já se sabe que o volume cerebral e espessura cortical são desiguais desde quando recém-nascidos²¹.

Estudos prévios avaliaram a exposição pré e pós-natal a andrógenos, como a testosterona, onde foi visto que o período de gestação, tempo de exposição e a concentração em que o feto foi exposto, pode gerar alterações comportamentais, cognitivas, estruturais e funcionais no cérebro fetal²². Essas exposições androgênicas anormais exercem efeitos comportamentais como visto no estudo realizado por McEwen²³ (1981), quando a exposição a andrógenos em roedores e primatas não humanos fêmeas em desenvolvimento aumentou a brincadeira típica masculina, enquanto quando induziram a redução desses andrógenos nos machos em desenvolvimento, esse tipo de comportamento masculino foi diminuído.

Já os hormônios estrógenos no cérebro em desenvolvimento desempenha papel na sinaptogênese, apoptose e diferenciação neuronal, sendo o estradiol um importante hormônio para a formação de sinapses no córtex, estimulando o sistema excitatório pelo GABA²⁴. Altos níveis de estrogênios no período pré-natal podem afetar o desenvolvimento cerebral, aumentando o número de sinapses excitatórias no córtex, elevando a probabilidade de TEA como sugerido por estudos anteriores, já que a formação de sinapses, a diferenciação neuronal, bem como o sistema GABAérgico parecem ser afetados neste transtorno^{14,25}.

Uma discrepância nos níveis de estrogênio entre a mãe e o filho pode ser potencialmente atribuída à placenta, que age como um regulador endócrino na interface materno-fetal e é a principal fonte de produção de estrogênio para o feto por meio da aromatização de andrógenos²⁶. Diversas linhas de evidência sugerem o papel contributivo da placenta na etiologia do autismo. Primeiramente, observa-se aumento da inflamação placentária em casos de autismo²⁷. Em segundo lugar, há uma morfologia placentária atípica²⁸ e um aumento no tamanho da placenta²⁹ em casos de autismo e em situações de alto risco familiar, respectivamente. Terceiramente, complicações relacionadas à placenta, como pré-eclâmpsia³⁰, são mais frequentes em gestações que resultam em autismo. Além disso, assim como no autismo, a disfunção placentária também afeta desproporcionalmente mais os homens do que as mulheres³¹.

No cérebro, a sinalização mediada por estrogênio nos neurônios GABAérgicos no hipotálamo é crucial para suprimir o eixo esteroideogênico. A ineficiente supressão desse eixo no TEA pode resultar de aromatização ineficiente de andrógenos no hipotálamo, resistência à sinalização de estrogênio e/ou disfunção do sistema GABAérgico. Durante o período pré-natal, fatores como a genética fetal, complicações na gravidez podem influenciar diferentes pontos dessa via fisiopatológica²⁹.

Altos níveis de estrogênios pré-natais têm o potencial de desregular diversos aspectos da endocrinologia pré-natal, impactando o desenvolvimento cerebral em áreas que transcendem a diferenciação sexual. Evidências substanciais sugerem que o estradiol desempenha um papel mais abrangente como um "neuroesteróide" com múltiplas propriedades reguladoras³². A sinalização de estrogênio é crucial

durante o desenvolvimento do cerebelo em camundongos, afetando tanto o crescimento das células de Purkinje em machos quanto em fêmeas. No entanto, essa interrupção leva a reduções específicas no comportamento social em camundongos machos, indicando uma resposta sexualmente dimórfica no cerebelo¹³. A sinalização de estrogênio emerge como um modulador essencial da inibição neuronal, especialmente durante o período inicial do desenvolvimento cerebral e a "janela crítica" da plasticidade cortical, fortemente dependente do sistema GABAérgico³³. O fenótipo perceptivo no autismo, caracterizado pela redução da inibição GABAérgica, pode ser influenciado por níveis mais elevados de estrogênios pré-natais, aumentando sinapses excitatórias no córtex. Essa perspectiva alinha-se com a teoria excitatória/inibitória (E-I) do autismo³⁴, indicando que os estrogênios podem recrutar proteínas necessárias para a formação de sinapses nas espinhas. Ademais, o estradiol promove o aumento de espinhas em neurônios corticais primários embrionários e modula a transição pós-natal da excitação para a inibição³⁵.

Embora o estradiol, derivado da testosterona, seja conhecido como o principal agente masculinizante pré-natal em mamíferos, seu papel específico na diferenciação sexual humana permanece ambíguo. Homens com deficiência de aromatase, enzima responsável pela conversão de testosterona em estradiol, apresentam desenvolvimento típico do trato urogenital, mas podem manifestar deficiências cognitivas, ausência de pico de crescimento e características sexuais secundárias atípicas, como proporções corporais feminizadas na idade adulta³⁶. Isso sugere que os estrogênios têm a capacidade de feminizar e masculinizar humanos, dependendo do tecido alvo e do contexto de desenvolvimento. No TEA, os estilos cognitivos e a neuroanatomia apresentam alguns fenótipos masculinizados, enquanto a conectividade funcional e o crescimento físico exibem um padrão misto de mudanças masculinas e femininas^{37,38}. No entanto, durante o período pré-natal, especialmente na janela de masculinização, o processo de diferenciação sexual é compreendido como direcionalmente masculino, contrariando um padrão anatômico e fisiologicamente feminino. Os elevados níveis de estrogênios fetais observados podem, portanto, contribuir para diferenças cognitivas no desenvolvimento, conforme proposto pela teoria do "cérebro masculino extremo" do autismo³⁹.

A teoria da hipermasculinização do cérebro autista foi desenvolvida por Baron-Cohen e colaboradores (2011). O cérebro masculino é programado para receber informações, sistematizar e resolver o problema, enquanto o cérebro feminino está predisposto a identificar pensamentos e sentimentos de outras pessoas⁴⁰. Naturalmente, durante o desenvolvimento, o feto experencia um brusco aumento dos níveis de testosterona entre as semanas 8 e 24 de gestação, chegando a níveis semelhantes ao da puberdade³⁹. Neste processo, a testosterona parece modular na poda precoce do axônio do tecido caloso, sendo que quando em níveis anormais, pode aumentar a lateralização do cérebro e gerar problemas na

conectividade entre os dois hemisférios, afetando a linguagem e a habilidade visuoespacial⁴¹.

A discrepância nas taxas de diagnóstico de autismo entre os sexos permanece evidente, mesmo ao considerar fatores como subdiagnóstico, erro diagnóstico e a tendência à camuflagem em mulheres. Os homens, de acordo com estudos, têm uma probabilidade três vezes maior de serem diagnosticados com o transtorno. Esses padrões sugerem a presença de mecanismos relacionados à diferenciação sexual no desenvolvimento do autismo, uma conclusão respaldada em estudos recentes⁴².

Pesquisadores exploraram a relação entre o autismo, a neuroanatomia diferencial sexual típica, a cognição e a expressão genética associada. Utilizando uma nova estrutura de aprendizagem profunda treinada para prever o sexo biológico com base em imagens cerebrais ponderadas em T1, os pesquisadores compararam o desempenho do modelo de previsão de sexo entre pacientes neurotípicos e autistas. Ademais, mulheres autistas exibem uma estrutura cerebral atípica em regiões sexualmente dimórficas, conforme evidenciado por ressonância magnética, comparada a controles neurotípicos³⁷.

Além disso, um estudo identificou atividade esteroidogênica pré-natal elevada no líquido amniótico de meninos autistas. Este estudo explorou se estrogênios pré-natais, essenciais para o desenvolvimento neural, também estão associados ao autismo na mesma coorte em que os andrógenos foram analisados. Estradiol, estrona, estriol e progesterona demonstraram associação com o autismo; estradiol, estrona e progesterona apresentando os maiores efeitos. Níveis elevados de estradiol durante o período pré-natal têm uma influência significativa maior na probabilidade de autismo em comparação com outros esteroides sexuais pré-natais, incluindo a testosterona. Esta constatação sugere que o excesso de exposição a estrogênios durante o desenvolvimento fetal é uma característica associada ao autismo, com potenciais interações com fatores genéticos que impactam o neurodesenvolvimento⁴². Outros aspectos também merecem destaque. A conectividade funcional no cérebro de homens com autismo revela padrões tanto hipermasculinos quanto hiperfemininos em comparação com as diferenças sexuais em indivíduos neurotípicos⁴³. Características faciais hipermasculinas são observadas em crianças autistas, conforme análises de fotogrametria tridimensional⁴⁴.

O entendimento do autismo vai além das observações em exames de imagens e dosagens séricas. A Teoria da Empatia-Sistemização (E-S), que classifica os indivíduos com base em dimensões de empatia e sistematização, traz uma perspectiva valiosa. A Teoria da E-S sugere que os indivíduos podem ser classificados com base em duas dimensões: empatia, que envolve a capacidade de reconhecer o estado mental de outra pessoa (empatia cognitiva) e o impulso para responder a ele com uma emoção apropriada (empatia afetiva); e sistematização,

que envolve o impulso para analisar ou construir um sistema baseado em regras. Ela destaca que as variações nos traços autistas podem ser influenciadas por fatores biológicos, como a exposição à testosterona pré-natal, e variantes genéticas comuns. Dessa forma, a compreensão do autismo se enriquece ao considerar essas nuances biológicas e dimensionais no comportamento^{45,19}. Ambas as dimensões são normalmente distribuídas na população em geral, com fatores biológicos, como a testosterona pré-natal e variantes genéticas comuns, contribuindo para uma proporção da variação^{45,19,46,47,48}. ().

Uma extensão da Teoria E-S é a Teoria do Cérebro Masculino Extremo (CME). Essa teoria propõe que, em relação à empatia e sistematização, os indivíduos autistas apresentam uma média deslocada para um tipo de cérebro considerado mais 'masculino', caracterizado por desafios na empatia e, pelo menos, habilidades médias em sistematização³⁹. As teorias consideram que as pontuações de empatia e sistematização são em parte influenciadas pelos níveis de exposição à testosterona fetal^{46,47} e pela variância genética comum⁴⁸.

As evidências atuais de grandes conjuntos de dados sugerem que tanto homens quanto mulheres autistas apresentam uma mudança masculinizada, indicando uma maior probabilidade de ter um cérebro do Tipo S ou do Tipo S Extremo. Isso é relevante para a compreensão da etiologia do autismo, implicando um mecanismo biológico envolvido no dimorfismo sexual neural³⁹. A teoria CME está alinhada com estudos de imagens cerebrais que revelam que mulheres autistas apresentam características masculinizadas tanto em estruturas cerebrais quanto em função cerebral^{37,43}. Além disso, a teoria CME estimulou pesquisas sobre fatores etiológicos pré-natais ligados ao sexo, como a confirmação de níveis elevados de esteroides sexuais pré-natais⁴⁹ e presença de esteroides sexuais circulantes elevados em mulheres autistas⁴⁴.

Diante desses achados, esta revisão bibliográfica é essencial por diversas razões fundamentais. Em primeiro lugar, o autismo é um distúrbio complexo e multifacetado, e a pesquisa sobre suas causas é crucial para aprimorar nossa compreensão dessa condição. Ao revisar as relações entre os hormônios esteroidais sexuais e o desenvolvimento do autismo, podemos obter informações valiosas sobre os fatores que contribuem para esse transtorno. Além disso, entender como mudanças nos níveis hormonais pré-natais estão relacionadas ao autismo pode ajudar na identificação de potenciais fatores de risco, sendo essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e intervenções mais eficazes, especialmente em contextos de alto risco. Além disso, as descobertas desta revisão podem contribuir para a formulação de políticas de saúde pública mais informadas e direcionadas, oferecendo potencialmente uma nova visão sobre a interação complexa entre hormônios e desenvolvimento neurológico. Em última análise, conduzir esta revisão não apenas aprimora nossa compreensão do autismo, mas também contribui para avanços significativos na pesquisa neurocientífica.

Referências

- 1- APA - American Psychiatric Association. Autism Spectrum Disorder 299.00 (F84.0). In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
- 2- Kanner L, Eisenberg L. Early infantile autism. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc. 1943-1955; 7:55-65.
- 3- Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. MMWR. 2021; 70(11):1-16.
- 4- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet. 2018; 392(10146):508-20.
- 5- Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Transtorno do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. Einstein. 2017; 15(2):233-8.
- 6- Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics. 2007; 120:1183-215.
- 7- Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. Nature. 2011; 474(7351):380-4.
- 8- Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). Reprod Toxicol. 2015; 56:155-69.
- 9- Narita M, Oyabu A, Imura Y, Kamada N, Yokoyama T, Tano K, Uchida A, Narita N. Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. Neurosci Res. 2010; 66(1):2-6.
- 10- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161:326-33.
- 11- Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2006; 9:485-99.
- 12- Ashwood P, Van de Water J. Is autism an autoimmune disease? Autoimmun Rev. 2004; 3(7-8):557-62.

- 13- Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* 2003; 2(5):255-67.
- 14- Puts NAJ, Wodka EL, Harris AD, Crocetti D, Tommerdahl M, Mostofsky SH, Edden RAE. Reduced GABA and altered somatosensory function in children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2017; 10(4):608-19.
- 15- Horder J, Lavender T, Mendez MA, O'Gorman R, Daly E, Craig MC, Lythgoe DJ, Barker GJ, Murphy DG. Reduced subcortical glutamate/glutamine in adults with autism spectrum disorders: a [¹H]MRS study. *Transl Psychiatry.* 2013; 3(7).
- 16- Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1805-11
- 17- Palomba S, Marotta R, Di Cello A, Russo T, Falbo A, Orio F, Tolino A, Zullo F, Esposito R, La Sala GB. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(6):898-904.
- 18- Ruta L, Ingudomnukul E, Taylor K, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Increased serum androstenedione in adults with autism spectrum conditions. *Psychoneuroendocrinology.* 2011; 36(8):1154-63.
- 19- Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science.* 2005; 310(5749):819-23.
- 20- Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002 Jun 1;6(6):248-254. doi: 10.1016/s1364-6613(02)01904-6. PMID: 12039606.
- 21- Ostatníková D, Lakatošová S, Babková J, Hodosy J, Celec P. Testosterone and the brain: from cognition to autism. *Physiol Res.* 2020; 69(Suppl 3).Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* 2010; 94(5):1805-11.
- 22- Hiort O. The differential role of androgens in early human sex development. *BMC Med.* 2013; 11:152.
- 23- McEwen BS. Sexual differentiation of the brain. *Nature.* 1981; 291.
- 24- Konkle AT, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Endocrinology.* 2011; 152(1):223-35.

- 25- Li J, Shi M, Ma Z, Zhao S, Euskirchen G, Ziskin J, Urban A, Hallmayer J, Snyder M. Integrated systems analysis reveals a molecular network underlying autism spectrum disorders. *Mol Syst Biol.* 2014; 10(12):774.
- 26- Kaludjerovic J, Ward WE. The interplay between estrogen and fetal adrenal cortex. *J Nutr Metab.* 2012;2012:837901.
- 27- Straughen JK, Misra DP, Divine G, Shah R, Perez G, VanHorn S, et al. The association between placental histopathology and autism spectrum disorder. *Placenta.* 2017; 57:183-8.
- 28- Anderson GM, Jacobs-Stannard A, Chawarska K, Volkmar FR, Kliman HJ. Placental trophoblast inclusions in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2007; 61:487-91.
- 12 Ashwood P, Van de Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2004; 3(7-8):557-62.
- 29- Park BY, Misra DP, Moye J, Miller RK, Croen L, Fallin MD, et al. Placental gross shape differences in a high autism risk cohort and the general population. *PLoS One.* 2018;13:e0191276.
- 30- Dachew BA, Mamun A, Maravilla JC, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2018; 212:142-7.
- 31- Murji A, Proctor LK, Paterson AD, Chitayat D, Weksberg R, Kingdom J. Male sex bias in placental dysfunction. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A:779-83.
- 32- Srivastava DP, Woolfrey KM, Liu F, Brandon NJ, Penzes P. Estrogen receptor beta activity modulates synaptic signaling and structure. *J Neurosci.* 2010; 30:13454-60.
- 33- Robertson CE, Kravitz DJ, Freyberg J, Baron-Cohen S, Baker CI. Slower rate of binocular rivalry in autism. *J Neurosci.* 2013; 33:16983-91.
- 34- Sellers KJ, Erli F, Raval P, Watson IA, Chen D, Srivastava DP. Rapid modulation of synaptogenesis and spinogenesis by 17 β -estradiol in primary cortical neurons. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:137.
- 35- Mukherjee J, Cardarelli RA, Cantaut-Belarif Y, Deeb TZ, Srivastava DP, Tyagarajan SK, et al. Estradiol modulates the efficacy of synaptic inhibition by decreasing the dwell time of GABAA receptors at inhibitory synapses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114:11763-8.
- 36- Chen Z, Wang O, Nie M, Alison K, Zhou D, Li M, Jiang Y, Xia W, Meng X, Chen S, Xing X. Aromatase deficiency in a Chinese adult man caused by novel compound

heterozygous CYP19A1 mutations: effects of estrogen replacement therapy on the bone, lipid, liver and glucose metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 399:32-42.

37- Lai MC, Lombardo MV, Suckling J, Ruigrok AN, Chakrabarti B, Ecker C, Deoni SC, Craig MC, Murphy DG, Bullmore ET; MRC AIMS Consortium; Baron-Cohen S. Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain.* 2013; 136(Pt 9):2799-815.

38- Baron-Cohen S, Cassidy S, Auyeung B, Allison C, Achoukhi M, Robertson S, Pohl A, Lai MC. Attenuation of typical sex differences in 800 adults with autism vs. 3,900 controls. *PLoS One.* 2014; 9(7).

39- Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol.* 2011;9:e1001081.

40- Ingahlhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC, Verma R. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(2):823-8.

41- Ypsilanti A, Ganou M, Koidou I, Grouios G. Digit ratio (2D:4D) in individuals with intellectual disability: investigating the role of testosterone in the establishment of cerebral lateralisation. *Laterality.* 2008; 13(6):527-44.

42- Baron-Cohen S, Tsompanidis A, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah M, Cohen A, Pohl A. Foetal oestrogens and autism. *Mol Psychiatry.* 2019; 2970-8

43- Floris DL, Lai M-C, Nath T, Milham MP, Di Martino A. Network-specific sex differentiation of intrinsic brain function in males with autism. *Mol Autism.* 2018; 9:17.

44- Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Wang L, Levin Y, Ingudomnukul E, Ruta L, Kent L, Spain M, Baron-Cohen S, Bahn S. Sex-specific serum biomarker patterns in adults with Asperger's syndrome. *Mol Psychiatry.* 2011;16(12):1213-20.

45- Baron-Cohen S. Autism: The empathizing-systemizing (E-S) theory. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1156:68–80.

46- Chapman E, Baron-Cohen S, Auyeung B, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and empathy: evidence from the empathy quotient (EQ) and the "reading the mind in the eyes" test. *Soc Neurosci.* 2006; 1(2):135-48.

47- Auyeung B, Baron-Cohen S, Chapman E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Foetal testosterone and the child systemizing quotient. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(Suppl 1).

48- Warriar V, Grasby KL, Uzefovsky F, Toro R, Smith P, Chakrabarti B, Khadake J, Mawbey-Adamson E, Litterman N, Hottenga JJ, Lubke G, Boomsma DI, Martin NG,

Hatemi PK, Medland SE, Hinds DA, Bourgeron T, Baron-Cohen S. Genome-wide meta-analysis of cognitive empathy: heritability, and correlates with sex, neuropsychiatric conditions and cognition. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(6):1402-9.

49- Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, Cohen AS, Chakrabarti B, Ruta L, Lombardo MV. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*. 2015; 20:369-76.