



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	Análise da expressão de um conjunto de miRNA e de seus alvos moleculares no modelo animal de autismo induzido por exposição pré-natal ao ácido valpróico
Autor	JÚLIO SANTOS TERRA MACHADO
Orientador	CARMEM JURACY SILVEIRA GOTTFRIED

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE UM CONJUNTO DE miRNA E DE SEUS ALVOS MOLECULARES NO MODELO ANIMAL DE AUTISMO INDUZIDO POR EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPRÓICO

Julio Santos Terra Machado^{1,2}, Mauro Mozael Hirsch^{1,2}, Tamara da Silva Vaccaro^{1,2}, Victorio Bambini-Junior^{1,2,3}, Rogério Margis⁴, Carmem Gottfried^{1,2}

¹Grupo de Estudos Translacionais em Transtornos do Espectro do Autismo (GETTEA). ²Grupo de Pesquisa em Plasticidade Neuroglial – Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

³Laboratório de Pesquisa sobre o Timo - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz Foundation. ⁴Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) reúne um conjunto de alterações no neurodesenvolvimento, caracterizado, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), por uma tríade: dificuldades nos níveis de interação social, linguagem, comunicação, processo imaginativo e no repertório restrito de interesses e atividades. O TEA ainda possui etiologia desconhecida e, até o momento, nenhum tratamento ou marcador clínico para diagnóstico foi identificado. Apesar de alta herdabilidade do transtorno, há uma heterogeneidade na sua arquitetura genética. Fatores ambientais, adicionalmente, também podem contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento do TEA, incluindo a exposição pré-natal a teratogênicos como o ácido valpróico (VPA). MicroRNA (miRNA) são pequenos RNA não codificadores com aproximadamente 19-25 nucleotídeos que atuam como reguladores da expressão gênica, agindo no controle de diversos processos biológicos. O objetivo deste estudo foi avaliar os perfis de expressão de um conjunto de miRNA relacionado com processo inflamatório e resposta imune. As análises foram feitas no sangue total do modelo animal de autismo induzido por exposição pré-natal ao VPA. Além disso, as funções potenciais dessas moléculas foram avaliadas através da correlação dos seus genes alvos com atividades relacionadas a patofisiologia do TEA. Ratas Wistar prenhes receberam uma única injeção de VPA (600mg/kg; ip) no dia gestacional 12,5, enquanto prenhes do grupo controle receberam apenas solução salina. As amostras de sangue periférico foram obtidas de filhotes machos com idade de 30 dias e homogeneizada em reagente TRIzol (Ambion) para extração de RNA total. A expressão relativa de miRNA foi avaliada através de RT-qPCR, utilizando o método $-\Delta\Delta Ct$ e considerando a eficiência de amplificação para cada miRNA. O algoritmo geNorm foi utilizado para encontrar miRNA normalizadores entre os dez analisados. A análise estatística foi realizada por teste de t-Student, considerando valores significativamente diferente para $p < 0,05$. A busca por alvos de miRNA alterados foi realizada utilizando o banco de dados Kegg Pathway e pesquisa bibliográfica. O algoritmo geNorm identificou miR-181a, miR-181b, miR-124, miR-195, miR-132 e miR-198 como normalizadores para avaliar a expressão relativa de 4 miRNA encontrados alterados no grupo VPA. No grupo VPA, o miR-138 apresentou uma expressão quase cinco vezes maior que o grupo controle, enquanto a expressão observada de miR-199a, miR-125a e miR-25 foi duas vezes maior que a do grupo controle. Os alvos preditos e validados dos miRNA alterados incluem genes envolvidos na síntese de proteínas, na resposta imune, na inflamação, na hipóxia, na maturação de linfócitos, no desenvolvimento do sistema nervoso entérico e na transmissão sináptica. As alterações nos níveis de miRNA, após a exposição pré-natal ao VPA, podem contribuir para a manifestação de características relacionadas ao TEA, observados no modelo animal. Podemos concluir que avaliação da expressão de miRNA pode ser utilizada para a identificação de potenciais rotas metabólicas alteradas no TEA, além de constituir um grupo de marcadores com potencial aplicação em detecção e diagnóstico. Apoio: CNPq, CAPES, PROPESQ-UFRGS, FIPE-HCPA.