



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPRÓICO PROVOCA ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS E QUALITATIVAS EM CÉLULAS T DE ÓRGÃOS LINFÓIDES DE MURINOS - IMPLICAÇÕES PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO
Autor	GUILHERME BAUER NEGRINI
Orientador	CARMEM JURACY SILVEIRA GOTTFRIED

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPRÓICO PROVOCA ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS E QUALITATIVAS EM CÉLULAS T DE ÓRGÃOS LINFÓIDES DE MURINOS – IMPLICAÇÕES PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

Guilherme Bauer Negrini^{1, 3}, Diego Baronio^{1, 2, 3}, Victorio Bambini-Junior^{1,4}, Kamila Castro^{1, 3}, Gustavo Della Flora Nunes^{1, 3}, Rudimar Riesgo^{1, 2, 3, 5}, Daniella Arêas Mendes-da-Cruz⁴, Wilson Savino⁴, Carmem Gottfried^{1, 3}

¹Grupo de Estudos Translacionais em Transtornos do Espectro do Autismo (GETTEA). ²Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³Grupo de Pesquisa em Plasticidade Neuroglial – Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). ⁴Laboratório de Pesquisa sobre o Timo - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz Foundation. ⁵Unidade de Neuropediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

INTRODUÇÃO: O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento, caracterizada por déficits na comunicação e na interação social e presença de comportamentos repetitivos e interesses/atividades restritas. A etiologia do TEA permanece desconhecida, embora esteja explícita a complexa interação entre fatores genéticos e fatores de risco ambientais, como, por exemplo, o ácido valpróico (VPA). Diversas alterações imunológicas podem ser observadas em indivíduos com TEA, tais como perfil de citocinas pró-inflamatórias elevado no soro, aumento de ativação de linfócitos T, número elevado de monócitos circulantes e ativação de macrófagos periféricos e microglia. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar possíveis alterações em órgãos linfóides no modelo animal de autismo induzido por VPA. **MÉTODOS:** Camundongas prenhes receberam uma única injeção intraperitoneal de ácido valpróico (500 mg/kg – grupo VPA) ou solução salina (grupo controle) no 11º dia de gestação. Os animais machos da prole foram anestesiados e exsanguinados aos 60 dias para a remoção de timo, baço e *pool* de linfonodos inguinais, axilares e braquiais. Os tecidos foram individualmente pesados, dissociados lavados, centrifugados e ressuspendidos em tampão PBS para subsequente avaliação da celularidade em câmara de Neubauer e incubação com os anticorpos anti-CD3-FITC (1:50), anti-CD4-PE (1:50) and anti-CD8-PE-Cy7 (1:100) para análise em citometria de fluxo. Os resultados foram comparados através do teste-t de Student e expressos em média \pm erro padrão da média. Valor de $p \leq 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo. **RESULTADOS:** Linfonodos: O peso relativo (peso do órgão/ peso do animal) foi semelhante entre os grupos (controle: $0,22 \pm 0,02$; VPA: $0,2 \pm 0,006$), entretanto, o número de linfócitos reduziu drasticamente no grupo VPA (controle: $23.16 \times 10^6 \pm 4.53 \times 10^6$; VPA: $4.9 \times 10^6 \pm 0.83 \times 10^6$). Houve uma redução no número de células CD3+ (células T maduras) (controle: $13.93 \times 10^6 \pm 2.45 \times 10^6$; VPA: $2.31 \times 10^6 \pm 0.42 \times 10^6$). A análise dos subtipos dessas células revelou um redução no percentual de células CD8+ e maior porcentagem de células CD3+ CD4+ do grupo VPA. Timo: não foi observada diferença entre os grupos em relação ao peso relativo do órgão, celularidade e número absoluto de timócitos analisados. Entretanto, houve redução no percentual de células CD4+ no grupo VPA (controle: $14.78\% \pm 1.14$; VPA: $10.04\% \pm 0.82$). Baço: não foram encontradas diferenças de peso relativo do órgão e celularidade entre os grupos. Foi observada uma redução de 30% no percentual de células CD8+ no grupo VPA (controle: $10.15\% \pm 0.63$; VPA: $7.03\% \pm 0.38$), o que causou uma elevação de 15% na propoção de células DN (controle: $60.12 \pm 2.29\%$; VPA: $69.83 \pm 2.36\%$). **CONCLUSÕES:** O presente estudo observou, pela primeira vez, a redução de células T em linfonodos de camundongos do modelo animal de autismo induzido por exposição pré-natal ao VPA. Tal observação corrobora com os relatos de diminuição de proliferação e ativação frente a um estímulo de linfócitos de pacientes com TEA e ajuda a estabelecer a natureza neuroimune desse transtorno. Além disso, sabe-se que camundongos imunodeprimidos possuem déficits cognitivos, evidenciando o papel do sistema imunológico em alterações comportamentais. Estudos adicionais são necessários para caracterizar o perfil imunológico do TEA e sua conexão com a etiologia do transtorno. CNPq, CAPES, PROPESQ-UFRGS, FIPE-HCPA.