

Gustavo Brum Schwingel^{1,2*}, Mauro Mozael Hirsch^{1,2}, Mellanie Dutra^{1,2}, Victorio Bambini-Junior^{1,2,3}, Carmem Gottfried^{1,2}

¹Grupo de Estudos Translacionais em Transtorno 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.

*brumschwengel@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um distúrbio heterogêneo caracterizado por prejuízos na comunicação e interação social e um repertório restrito de interesses¹. Após a observação de que a administração intra-útero do antioxidante e anti-inflamatório resveratrol (RSV) previne o comportamento do tipo autista na prole², torna-se importante avaliar aspectos moleculares que possam estar envolvidos nesta prevenção, tais como, sirtuínas.

As sirtuínas são enzimas dependentes de NAD⁺ que são capazes de regular diversos processos biológicos através de sua atividade como ADP-ribosiltransferase e desacetilase, podendo atuar sobre histonas, modificando sua interação com o DNA. Algumas dessas sirtuínas, como a Sirt1 e Sirt3, são capazes de detectar mudanças no metabolismo energético, integrando tais alterações a processos celulares como regulação do ciclo celular, biogênese mitocondrial e estresse oxidativo. Apesar de ter mecanismos de ação ainda pouco elucidados, já foram descritos efeitos positivos do RSV sobre a atividade de sirtuínas.

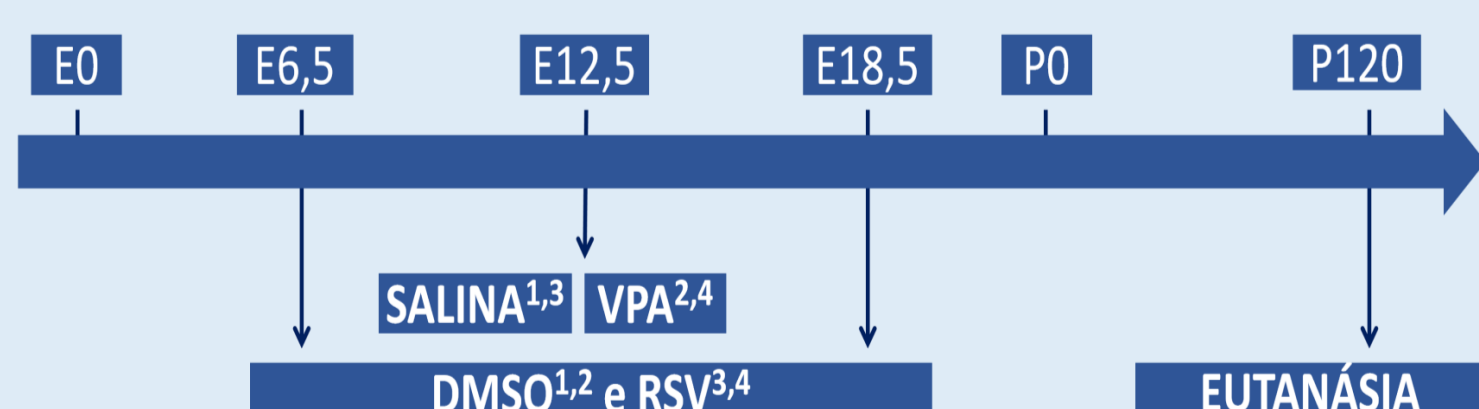
OBJETIVOS

Analisar o efeito da exposição pré-natal ao VPA sobre a expressão relativa de Sirt1 e Sirt3, bem como o efeito do tratamento com RSV.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ratas Wistar prenhes foram randomicamente organizadas em quatro grupos: Controle, RSV (3,6 mg/kg, s.c.), VPA (600 mg/kg, i.p.) e VPA+RSV, conforme a linha temporal abaixo:

1: Controle; 2: VPA; 3: RSV; 4: RSV+VPA



Os machos da prole foram eutanasiados aos 120 dias de vida, e o hipocampo foi isolado e homogeneizado em reagente TRIzol® para extração de RNA total.

Os RNA mensageiros de Sirt1 e Sirt3 foram quantificados pela técnica de transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR), considerando GAPDH como controle endógeno. Todos os dados foram submetidos a ANOVA de uma via seguido por pós-teste de Bonferroni.

RESULTADOS

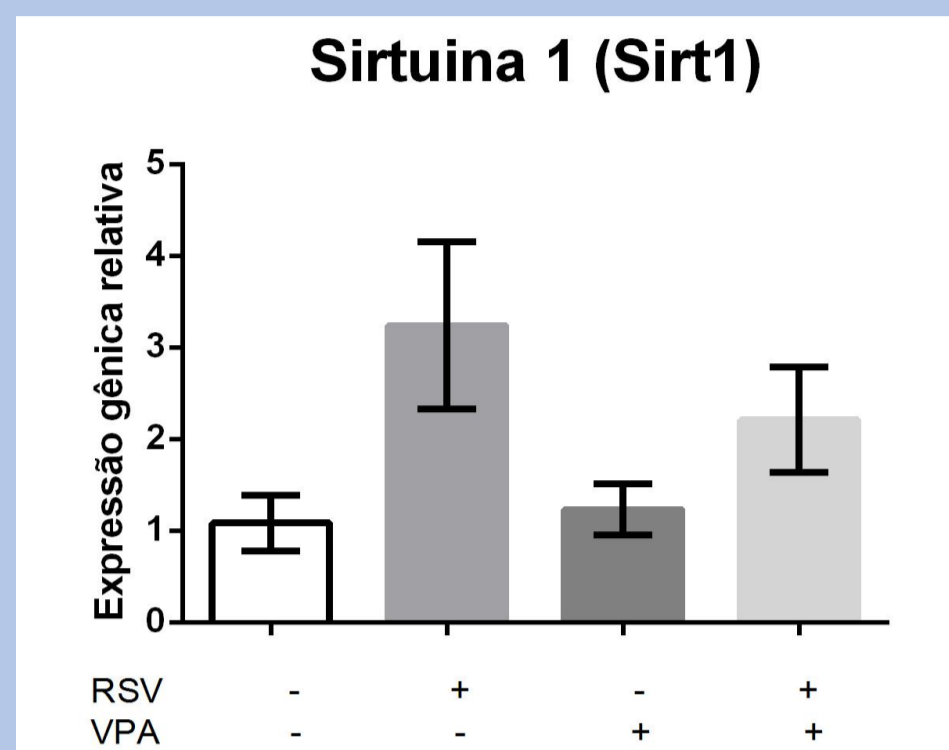


Figura 1. Expressão gênica relativa para Sirt1 nos grupos experimentais. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. N(ninhadas) = 3 por grupo.

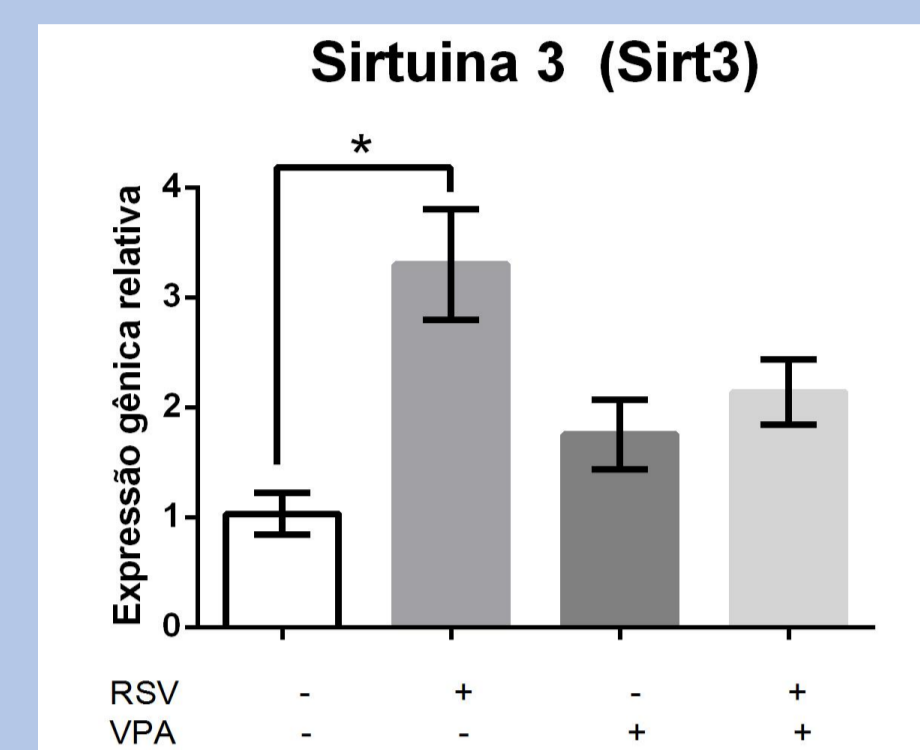


Figura 2. Expressão gênica relativa para Sirt3 nos grupos experimentais. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e RSV (* $p < 0.05$). N(ninhadas) = 3 por grupo.

Não houve alteração significativa na expressão gênica de Sirt1 entre os grupos avaliados (Fig. 1). Entretanto, os grupos de animais que foram expostos ao RSV apresentam um desvio padrão muito alto, sendo necessário ampliar o número amostral para confirmar um possível efeito do RSV sobre Sirt1.

Os resultados da Fig. 2 apontam um aumento estatisticamente significativo na expressão gênica de Sirt3 no grupo RSV em relação ao grupo controle. No entanto, o grupo RSV+VPA manteve os níveis similares aos grupos VPA e controle.

DISCUSSÃO

É importante ressaltar a relevância desse trabalho quanto ao seu pioneirismo no estudo da regulação das sirtuínas por parte do VPA e do RSV. Dados do grupo já revelaram um efeito preventivo da administração pré-natal do RSV em alterações comportamentais no modelo VPA². Além disso, a administração de RSV pode estar aumentando os níveis gênicos de Sirt3, a qual pode ser translocada para a mitocôndria e assim otimizar as atividades enzimáticas de funções metabólicas (Fig. 3), promovendo defesa antioxidante (Fig. 4).

Dados da literatura mostram efeitos tanto do VPA, quanto de RSV na modulação de expressão de sirtuínas^{3,4}. Dessa forma, será importante avaliar expressão proteica de sirtuínas nos quatro grupos, para poder compreender melhor o efeito do RSV sobre a função destas proteínas, bem como a modulação da sua atividade enzimática.

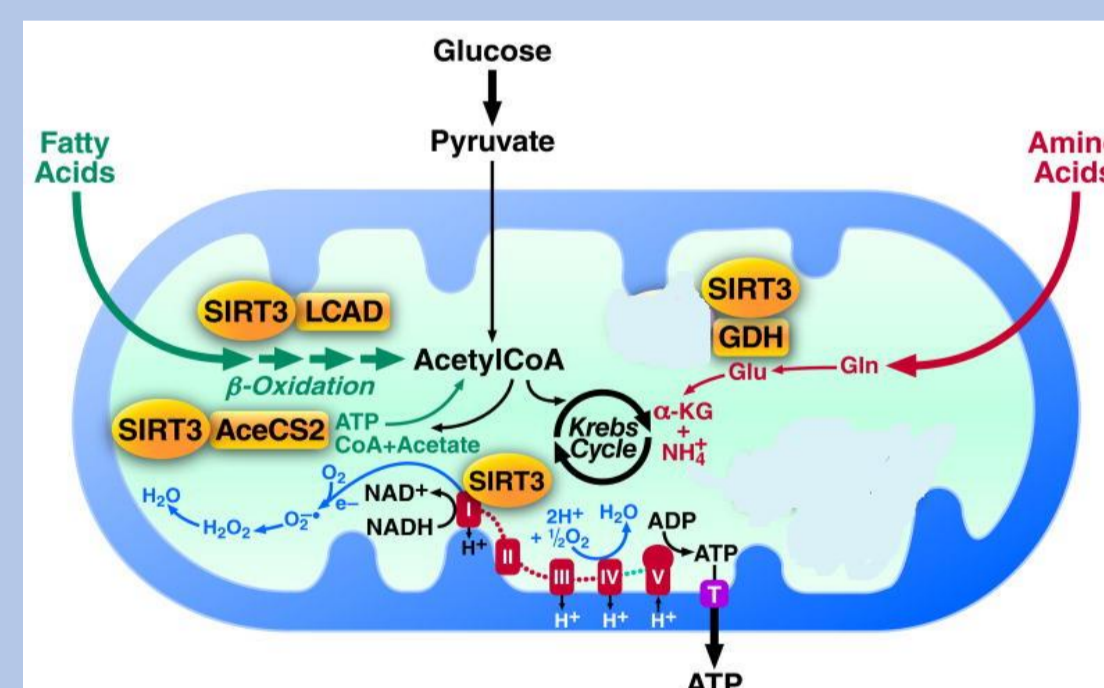


Figura 3. Regulação das funções metabólicas mitocondriais através de Sirt3. Adaptado de Verdin *et al*, 2010⁵.

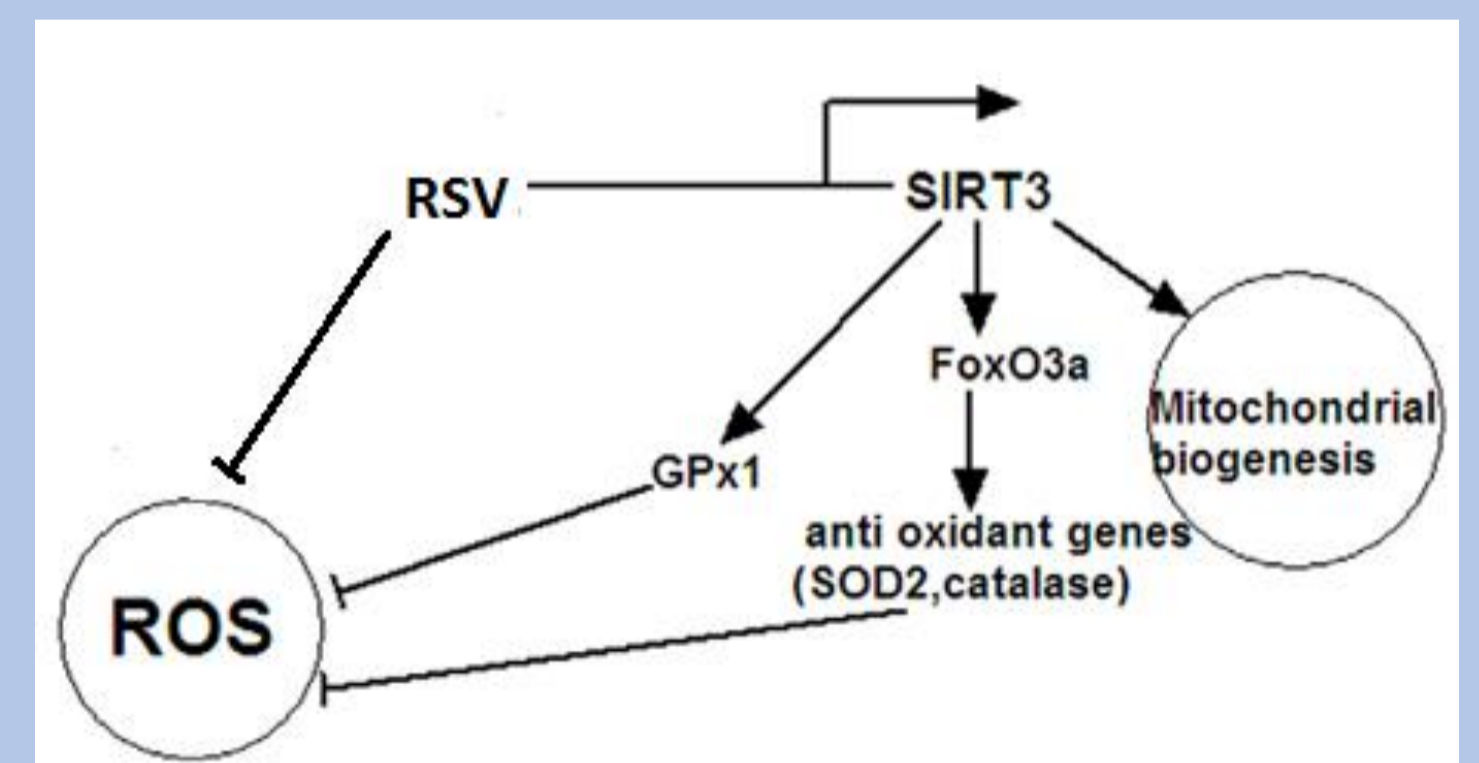


Figura 4. Esquema ilustrando uma rota de regulação de Sirt3 sobre a atividade antioxidante e biogênese mitocondrial das células. Adaptado de Kong *et al*, 2010⁶.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho são inéditos e apontam efeitos importantes do tratamento do RSV durante a gestação quanto à modulação de enzimas deacetilases de histona (HDAC) no modelo animal de autismo induzido pré-natalmente por VPA. Esses estudos abrem perspectivas para a avaliação proteica, bem como da atividade dessas enzimas quando expostas aos dois tratamentos, no intuito de investigar o possível papel das sirtuínas na fisiopatologia do TEA por meio do modelo animal VPA.

Referências

- ¹Am Psych Assoc (2013), Diagnostic and Statistical Manual Disorders (5thed.)
- ²Bambini-Junior *et al* (2014), Neuroscience Letters, Vol. 583, 176-181.
- ³Reid, G. *et al*. (2005) Vol. 24, 4894-4907.
- ⁴Gertz, M. *et al*. (2012) Plos One, Vol. 7, e49761.
- ⁵Verdin *et al*. (2010), Trends Biochem. Science, Vol. 35(12), 669-675.
- ⁶Kong *et al*. (2010), Plos One, Vol. 5(7), 1-13.

Agradecimentos

