



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	EXPRESSÃO GÊNICA DE SIRT1 E SIRT3 NO MODELO ANIMAL DE AUTISMO INDUZIDO POR EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPROICO E EFEITO DO TRATAMENTO COM RESVERATROL
Autor	Gustavo Brum Schwingel
Orientador	CARMEM JURACY SILVEIRA GOTTFRIED

EXPRESSÃO GÊNICA DE SIRT1 E SIRT3 NO MODELO ANIMAL DE AUTISMO INDUZIDO POR EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁCIDO VALPROICO E EFEITO DO TRATAMENTO COM RESVERATROL.

Gustavo Brum Schwingel^{1,2}, Mauro Mozael Hirsch^{1,2}, Victorio Bambini-Junior^{1,2,3}, 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.

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) reúne um conjunto de alterações relacionadas ao neurodesenvolvimento, caracterizados por déficits na comunicação e interação social, bem como comportamentos repetitivos e interesses/atividades restritos. O TEA possui etiologia desconhecida, entretanto há evidências que o TEA seja causado por interações entre fatores genéticos e ambientais. Estudos com gêmeos mostraram a existência de um forte componente genético relacionado ao transtorno, porém todas as alterações genéticas encontrada são capazes de explicar apenas 25% dos diagnósticos. Fatores ambientais o aumentam o risco do desenvolvimento do TEA, entre eles destaca-se a exposição pré-natal a teratogênicos como o ácido valproico (VPA). Tais observações possibilitaram o estabelecimento do modelo animal de TEA induzido pela exposição pré-natal ao VPA como importante ferramenta para o estudo do TEA. As sirtuínas são enzimas dependentes de NAD⁺ que são capazes de regular diversos processos biológicos através de sua atividade como ADP-ribosiltransferase e desacetilase. 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. O polifenol resveratrol (RSV) atua como um antioxidante e antiinflamatório, possuindo efeitos neuroprotetores que faz com que suas atividades sejam de potencial interesse para o TEA. Apesar de ter mecanismos de ação ainda pouco elucidados, já foram descritos efeitos positivos do RSV sobre a atividade de sirtuínas. O objetivo deste estudo foi 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. Para isso, ratas Wistar prenhes foram randomicamente organizadas em quatro grupos: Controle, RSV, VPA e VPA+RSV. Ao longo dos dias embrionários 6,5 e 18,5, fêmeas dos grupos RSV e VPA+RSV receberam injeções subcutâneas diárias de RSV (3,6 mg/kg), enquanto os grupos controle e VPA receberam volume correspondente de veículo (DMSO). No dia E12,5 os grupos VPA e VPA+RSV receberam uma injeção intraperitoneal de VPA (600 mg/kg), enquanto os grupos controle e RSV receberam volume correspondente de veículo (solução salina). 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 genes para SIRT1 e SIRT3 foram quantificados pela técnica de RT-qPCR, considerando GAPDH como controle endógeno. A expressão relativa foi calculada pelo método $-\Delta\Delta C_t$ e a análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via. O VPA já é bem conhecido por agir como inibidor da atividade de desacetilases de histonas. Apesar de já ter sido documentado que este teratogêno também pode gerar alterações nos níveis de RNA mensageiro de sirtuínas em indivíduos após tratamento com VPA, nosso trabalho mostrou que não houve diferença estatística entre os grupos nos níveis de RNA mensageiros de Sirt1 e Sirt3 na prole após exposição pré-natal das ratas prenhes com VPA. Por outro lado, filhotes de ratas prenhes tratadas apenas com RSV apresentaram aumento de aproximadamente três vezes nos níveis gênicos de Sirt3 ($p < 0,05$), mas não de Sirt1, em relação ao grupo controle. Nesse sentido, nosso grupo tem como perspectiva avaliar a expressão gênica e proteica dessa classe de enzimas em outros tecidos, bem como avaliar a sua atividade, nos mesmos tecidos, após exposição pré-natal ao VPA e tratamento com RSV. Apoio: CNPq, CAPES, PROPESQ-UFRGS, FIPE-HCPA.