

Gustavo Brum Schwingel<sup>1,2</sup>, Gustavo Della Flora Nunes<sup>1,2</sup>, Iohanna Deckmann<sup>1,2</sup>,  
Victorio Bambini-Junior<sup>1,2,3</sup>, Carmem Gottfried<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Estudos Translacionais em Transtorno do Espectro do Autismo (GETTEA); <sup>2</sup>Laboratório de Plasticidade Neuroglial, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil; <sup>3</sup>Laboratório de Pesquisas sobre o Timo, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por prejuízos na interação social e comunicação, e por padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados<sup>[1]</sup>.

Existem evidências de que um desbalanço excitatório/inibitório é características proeminentes em nível de circuitaria neural.

O desencadeamento do TEA ocorre por uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais<sup>[2]</sup>.

O uso de ácido valproico (VPA) durante a gestação é um fator de risco conhecido, aumentando em até sete vezes o risco de desenvolvimento de TEA em filhos de mães que utilizaram VPA<sup>[3]</sup>. Baseado nessas observações, o VPA tem sido empregado para induzir um modelo animal de TEA.

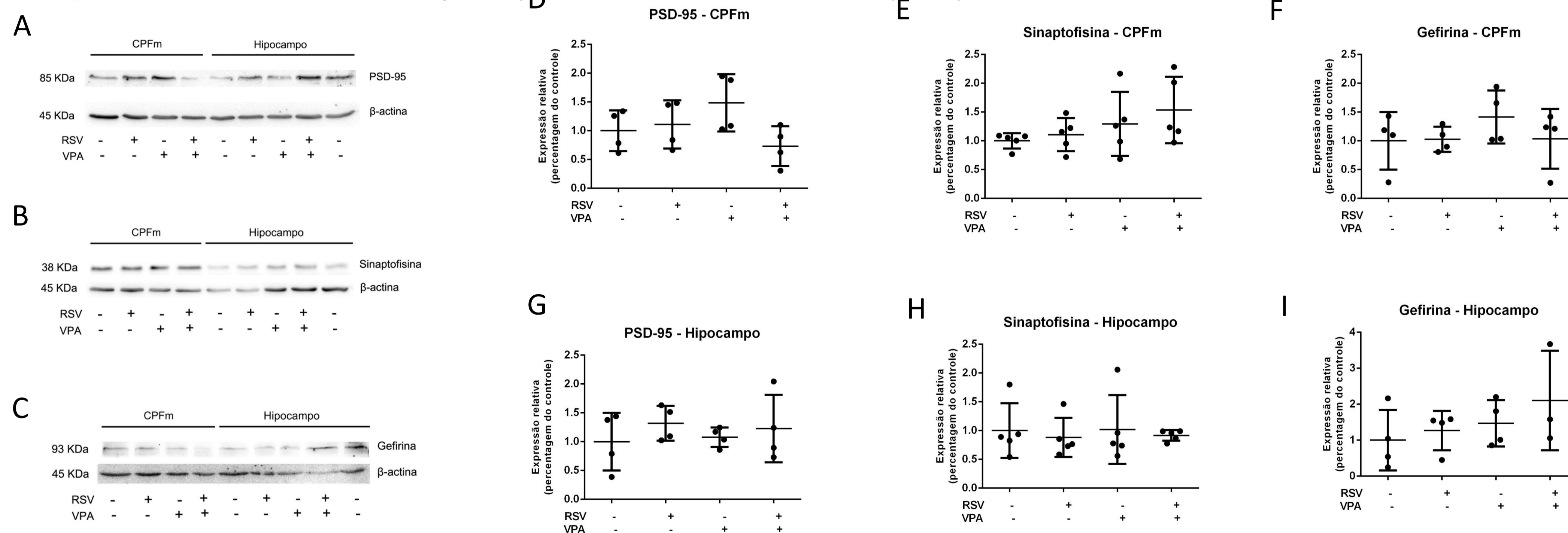
O resveratrol (RSV) é um composto polifenólico de ocorrência natural com conhecidos efeitos neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios.

## OBJETIVO

Investigar a influência do tratamento pré-natal com RSV sobre a expressão proteica de componentes sinápticos excitatórios (PSD-95) e inibitórios (gefirina), bem como de um marcador de sinapses totais (sinaptofisina) no córtex medial pré-frontal e no hipocampo do modelo animal de TEA.

## RESULTADOS

Em relação ao nível proteico da **PSD-95**, não houve diferença significativa entre os grupos VPA e controle. Nenhuma análise mostrou alterações significativas na quantidade das proteínas sinaptofisina e gefirina, mas o grupo VPA apresentou uma tendência de aumento nos níveis de sinaptofisina no córtex medial pré-frontal ( $p=0,079$ ). Não encontramos nenhuma diferença na expressão proteica dessas proteínas no hipocampo.



**Figura 2.** Ação do RSV em proteínas sinápticas. Imagens representativas da imunomarcagem no *Western blotting* para PSD-95 (A), Sinaptofisina (B) e Gefirina (C). Expressão relativa de proteínas sinápticas excitatória (D, E, G, H) e inibitória (F e I) em córtex pré-frontal medial e hipocampo. DMSO = veículo; RSV = resveratrol; VPA = ácido valproico;

## CONCLUSÕES

Estes resultados, embora preliminares, são muito promissores e sugerem que um tratamento pré-natal com RSV nos animais filhos de mães expostas ao VPA possa ter efeitos sobre os componentes sinápticos influenciando o controle excitatório e inibitório no sistema nervoso central. Serão necessários novos experimentos para que a se confirme ou não uma diferença significativa.

## MATERIAIS E MÉTODOS

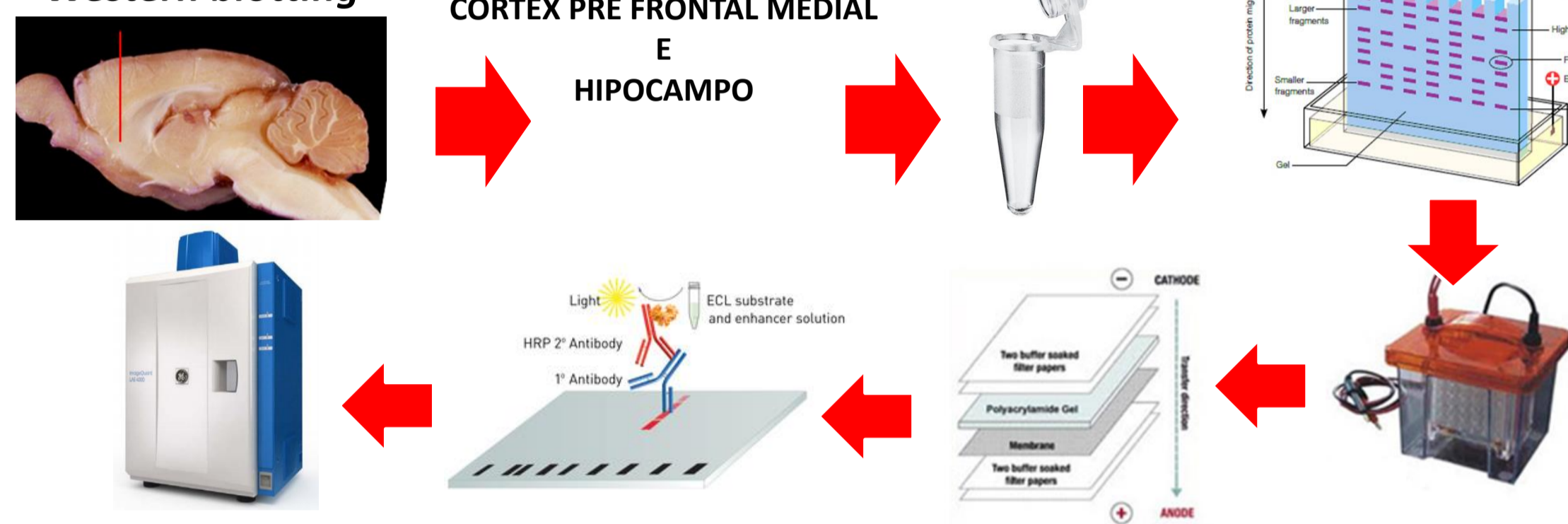
Ratas Wistar prenhes foram aleatoriamente divididas em quatro grupos de acordo com o tratamento: DMSO, RSV, VPA e VPA+RSV.



\*Tratamento diário do dia 6,5 ao 18,5

**Figura 1.** Desenho experimental dos tratamentos realizados.

### Western blotting



Para imunomarcagem, utilizaram-se anticorpos primários contra  $\beta$ -actina (1:500; D6A8, Cell Signaling), Sinaptofisina (1:500; S-5768, Sigma), PSD-95 (1:500; ab18258, abcam) e Gefirina (1:500; ab32206, abcam), seguido por lavagem com TBS-T e incubação com um anticorpo secundário anti-mouse (para sinaptofisina, 1:1000) ou anti-rabbit (PSD-95, gefirina e  $\beta$ -actina, 1:1000). Bandas imunorreativas foram visualizadas utilizando um kit de quimioluminescência (GE Healthcare).

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com o Guia de Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e aprovados pelo Comitê de Ética HCPA-UFRGS(140367 e 140431)

## REFERÊNCIAS

- Am Psych Assoc (2013), Diagnostic and Statistical Manual Disorders (5<sup>th</sup> ed.)
- Bambini-Junior et al (2014), Neuroscience Letters, Vol. 583, 176-181.
- Christensen, J et al (2013) JAMA 2013;309(16):1696-1703
- Lowry, O H. et al (1951) . Biol. Chem, 193, 265-275.

## APOIO