

MODELO ANIMAL DE AUTISMO INDUZIDO POR EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A VALPROATO: Alterações no metabolismo do glutamato hipocampal

Mellanie Dutra^{1,2}, Roberta B. Silvestrin^{1,2,3}, Victorio Bambini-Junior^{1,2,3}, Fabiana Galland², Larissa D. Bobermin², André Quincozes-Santos², Renata T. Abib^{1,2}, Cristiane Batassini², Giovana Brolese^{1,3,4}, Rudimar Riesgo^{3,4}, Carmem Gottfried^{1,2,3}

Universidade Federal do Rio Grande do Sul: (1) Grupo de Pesquisa em Plasticidade Neuroglial no (2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde e (3) Grupo de Pesquisa Translacional no Transtorno do Espectro Autista (GETEA) no (4) Centro Pediátrico de Neurologia do Hospital de Clínicas Porto Alegre.

Introdução: Os transtornos do espectro do autismo (TEA) caracterizam-se por prejuízo na interação social, atraso na aquisição da linguagem e comportamentos estereotipados e repetitivos. Já foi demonstrado que condições ambientais adversas, como exposição *in utero* a etanol, talidomida e ácido valproico (VPA), aumentam o risco de desenvolvimento do autismo com comprometimento em diversas áreas neurais. Apesar de alguns estudos priorizarem alterações neuronais, as células gliais tem ganhado mais atenção nos últimos anos. Análises encefálicas *postmortem* de indivíduos com autismo mostram astrogliose reativa evidenciada por aumento da expressão da proteína glial fibrilar ácida (GFAP), alterações em aquaporinas, conexinas e moléculas de adesão; entretanto, pouco se conhece sobre o metabolismo destas células no autismo. **Objetivos:** Assim, os objetivos desse estudo foram investigar funções relacionadas ao metabolismo astrocítico, tais como: captação de glutamato, conversão de glutamato em glutamina pela atividade da enzima glutamina sintetase (GS) e conteúdo de glutatona (GSH) intracelular. **Métodos:** Para isso, ratas prenhes (com 12,5 dias de gestação) receberam injeção intraperitoneal de VPA (600 mg/kg, 250 mg/mL diluído em NaCl 0.9% -grupo VPA) ou de veículo (NaCl 0.9% - grupo controle). As análises foram realizadas na prole, em ratos machos, nas idades de 15 (P15) e 120 (P120) dias pós-natal. Investigou-se captação de glutamato por cintilometria, (³H] glutamato) e atividade de GS e GSH por colorimetria. A análise estatística foi feita por teste *t* de Student, considerando-se significativa para $p < 0,05$. **Resultados:** Alterações estatisticamente significativas obtidas no grupo VPA: A captação de glutamato aumentou 160% em P120 (n=4); a atividade de GS aumentou 40% em P15 (n=8-10) e diminuiu 30% em P120 (n=4); o conteúdo de GSH aumentou em 27% em P120 (n=4). **Discussão:** Esses dados nos levam a formular a hipótese de que *in vivo*, parte do glutamato captado pelos astrócitos no modelo de autismo possa estar sendo desviada para conversão em glutamina e GSH em P15 e para GSH em P120, como uma provável resposta ao estresse oxidativo já demonstrado neste modelo animal e também muito observado em pacientes com autismo. Nossos resultados destacam uma via biológica possivelmente envolvida na patofisiologia deste transtorno, onde o metabolismo do glutamato e as células gliais são elementos-chave para novos estudos. **Conclusão:** Pode-se concluir com este estudo que a remoção de glutamato da fenda sináptica e seus destinos são aspectos importantes a serem considerados do ponto de vista patofisiológico e farmacológico no autismo.

Apoio: CNPq, CAPES, FAPERGS e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCTEN)