

Gabriela Zanotto Staeve^{1,2,3}, Diego Baronio^{1,2,3}, Victorio Bambini-Junior^{1,2,3}, Daniella Arêas Mendes-da-Cruz⁴, Kamila C. Grokoski^{1,2,3}, Julia M. Sorrentino^{1,2,3}, Mellanie Dutra^{1,2,3}, Gabriela M. Melo^{1,2,3}, Wilson Savino⁴, Carmem Gottfried^{1,2,3}, Rudimar Riesgo^{1,3}.

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e ²Laboratório de plasticidade neuroglial do Departamento de Bioquímica na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil ³Grupo de Estudos Translacionais dos Transtornos do Espectro do Autismo (GETTEA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil ⁴Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-IOC) do Rio de Janeiro, Brasil

Introdução

O Transtorno do Espectro do Autismo é diagnosticado, segundo DSM-V, através dos comportamentos do indivíduo, como prejuízos na comunicação e interação social e interesses fixos e comportamento estereotipado [1]. A etiologia do TEA ainda é desconhecida, porém já é evidente que fatores ambientais podem contribuir no desenvolvimento do Transtorno. Substâncias ingeridas por gestantes estão relacionados como potenciais fatores ambientais indutores do Transtorno nos filhos. O ácido valpróico (VPA) ingerido durante a gestação é um desses fatores, principalmente se ingerido no primeiro trimestre gestacional [2]. A partir dessas evidências um modelo em roedores de exposição pré-natal ao VPA foi proposto e vários comportamentos e alterações morfológicas do tipo autista foram encontrados no modelo [3].

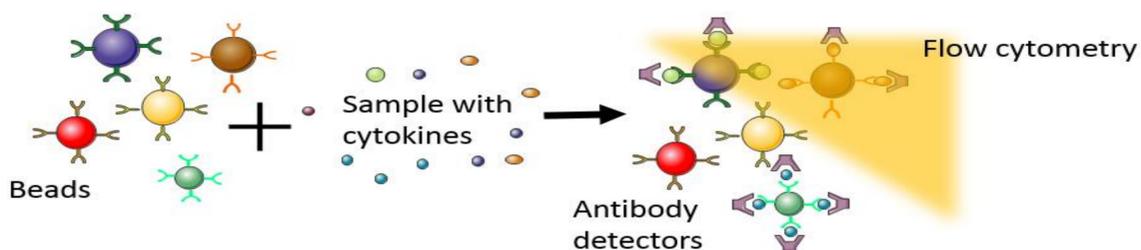
Estudos apontam para uma possível relação entre TEA e alterações imunológicas por motivos como ativação microglial, interferência na formação de sinapses, indução de neurogênese e morte neuronal mediados por secreções de citocinas, quimiocinas e outras moléculas do Sistema Imunológico [4]. Algumas alterações pré-natal e/ou pós-natal em níveis de citocinas podem ter um papel importante sobre os comportamentos em modelos animais que apresentam características do tipo autista como comunicação prejudicada (IL-6) e comportamento estereotipado (TNF- α) [3].

Citocinas estão envolvidas em várias funções do Sistema Nervoso Central como homeostase e diferenciação neuronal, astrogliogênese (IL-6), refinamento sináptico durante o desenvolvimento e indução de morte neuronal (TNF- α) [5].

Métodos

Camundongos BALB/c foram pareados a noite e pela manhã feita checagem de gravidez pela presença de *plug* vaginal nas fêmeas, se presente, essas eram consideradas em dia embrionário 0 (E0). Dois grupos de prenhes foram delineados e cada um recebeu injeção intraperitoneal de salina (grupo controle) ou de 600mg/kg de VPA (grupo VPA) em idade gestacional 11 (E11). Os filhotes foram eutanasiados no dia pós-natal 30 (P30) e suas estruturas encefálicas foram removidas.

O perfil de citocinas (IL-6, IL-17, TNF- α , INF- γ) das amostras foi analisado com kit CBA (do inglês cytometry beads array) - Th1/Th2/Th17. O CBA é um kit que analisa o perfil de citocinas de uma amostra utilizando esferas com padrões de fluorescência e tamanhos conhecidos através de citometria de fluxo.



Referências

1. Am Psych Assoc (2013), Diagnostic and Statistical Manual Disorders (5th ed.)
2. Christensen J et al. 2013, JAMA. 24;309,1696-703
3. Schneider T, Przewłocki R., 2005, Neuropsychopharmacology. 30,80-9 4.
4. Charity Onorea, Milo Careaga, and Paul Ashwood, 2012, Brain Behav Immun. 26, 383–392
5. Benjamin E. Deverman and Paul H. Patterson, 2009, Neuron. 64, 61-78

Objetivos

Mensurar os níveis de citocinas, TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-17 em hipocampo e córtex cerebral do modelo animal de autismo induzido prenatalmente por VPA.

Resultados

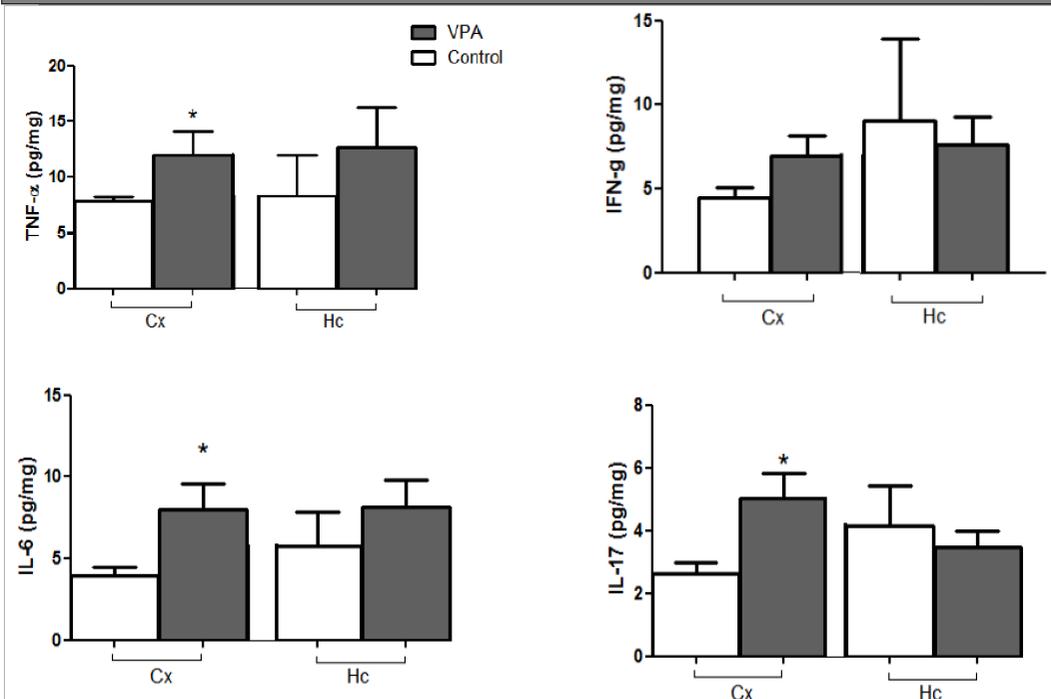


Figura 1. Níveis de diferentes citocinas em córtex e hipocampo de modelo animal de autismo por VPA. Cx-córtex cerebral, Hc-hipocampo, n= 6.

* estatisticamente significativo. A – TNF- α , B – IL-6, C - INF- γ , D – IL-17.

Os resultados foram significativos apenas para tecido cortical para três citocinas (TNF: VPA 12 pg/mg \pm 2.112 e controle 7.8 pg/mg \pm 0.3469, p=0,048; IL-6: VPA 8 pg/mg \pm 1.597 e controle 4 pg/mg \pm 0.5270, p= 0,0454; IL-17: VPA 5 pg/mg \pm 0.7984 e controle 2.6 \pm 0.3835, p= 0,0148). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos níveis de INF- γ no tecido cortical. Além disso, quando o tecido hipocampal foi analisado, nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi detectada.

Conclusão

Os resultados obtidos confirmam que a exposição pré-natal ao VPA aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias no córtex de camundongos, de maneira similar ao encontrado em humanos com TEA. Sabendo que as alterações de moléculas imunológicas estão também presentes no modelo, se faz necessário estudos futuros para elucidar o papel e o mecanismo da ação dessas moléculas no modelo para podermos levantar hipóteses de como se dá essa relação neuroimunológica no Transtorno.

Agradecimentos