

Júlio Santos Terra Machado<sup>1,2,3</sup>, Mellanie Fontes Dutra<sup>1,2,3</sup>, Gustavo Della Flora<sup>1,3,6</sup>, Mauro Mozael Hirsch<sup>1,2,3</sup>, Guilherme Bauer-Negrini<sup>1,2,3</sup>, Cecília Hedin-Pereira<sup>5</sup>, Victorio Bambini-Junior<sup>1,3,7</sup>, Rudimar dos Santos Riesgo<sup>1,2,4</sup>, Carmem Gottfried<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Grupo de Estudos Translacionais em Transtorno do Espectro Autista (GETTEA); <sup>2</sup>Laboratório de Plasticidade Neuroglial, Departamento de Bioquímica, UFRGS, RS, Brasil; <sup>3</sup>Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação INCT-NIM, <sup>4</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); <sup>5</sup>Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; <sup>6</sup>Department of Biochemistry, University of Buffalo, The State University of New York, NY, USA; <sup>7</sup>School of Pharmacology and Biomedical Sciences, University of Central Lancashire, Preston, UK

## Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada atualmente, segundo o DSM-5, por uma tríade comportamental composta por prejuízos na comunicação e interação social, além de comportamentos repetitivos ou estereotipados. A etiologia do TEA ainda é desconhecida, porém sabe-se que alguns fatores ambientais, como a exposição pré-natal ao ácido valproico (VPA), contribuem para aumentar o risco do desenvolvimento do transtorno.

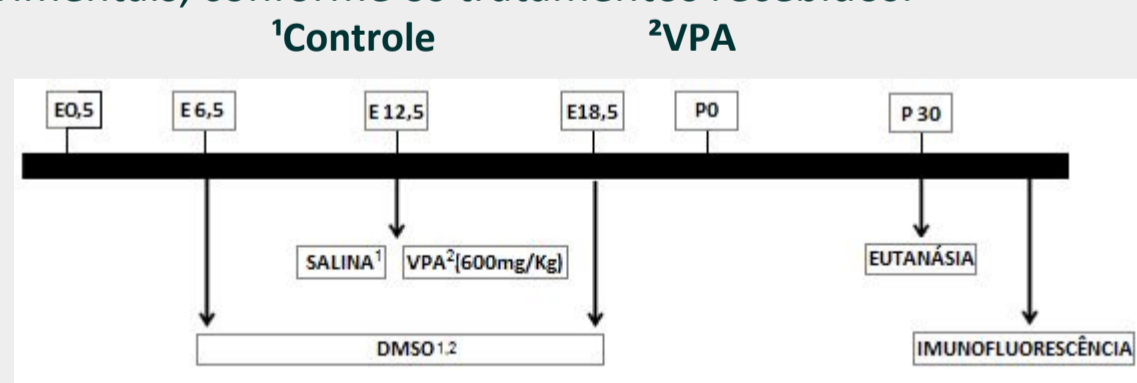
A presença de alterações sensoriais em mais de 90% dos indivíduos com TEA (representadas por hiper-responsividades a estímulos sonoros e visuais e hiporresponsividades a estímulos nocivos, por exemplo) aliada a outros achados como prejuízos no balanço excitatório-inibitório e na conectividade local e entre regiões distantes no encéfalo demonstra a necessidade de ampliação dos estudos, principalmente em modelos animais. Nesse contexto, o modelo induzido por exposição pré-natal ao VPA destaca-se como estratégia promissora para estudo do TEA, pois apresenta características comportamentais, moleculares, morfológicas e eletrofisiológicas relacionadas com a patofisiologia do autismo.

## Objetivos

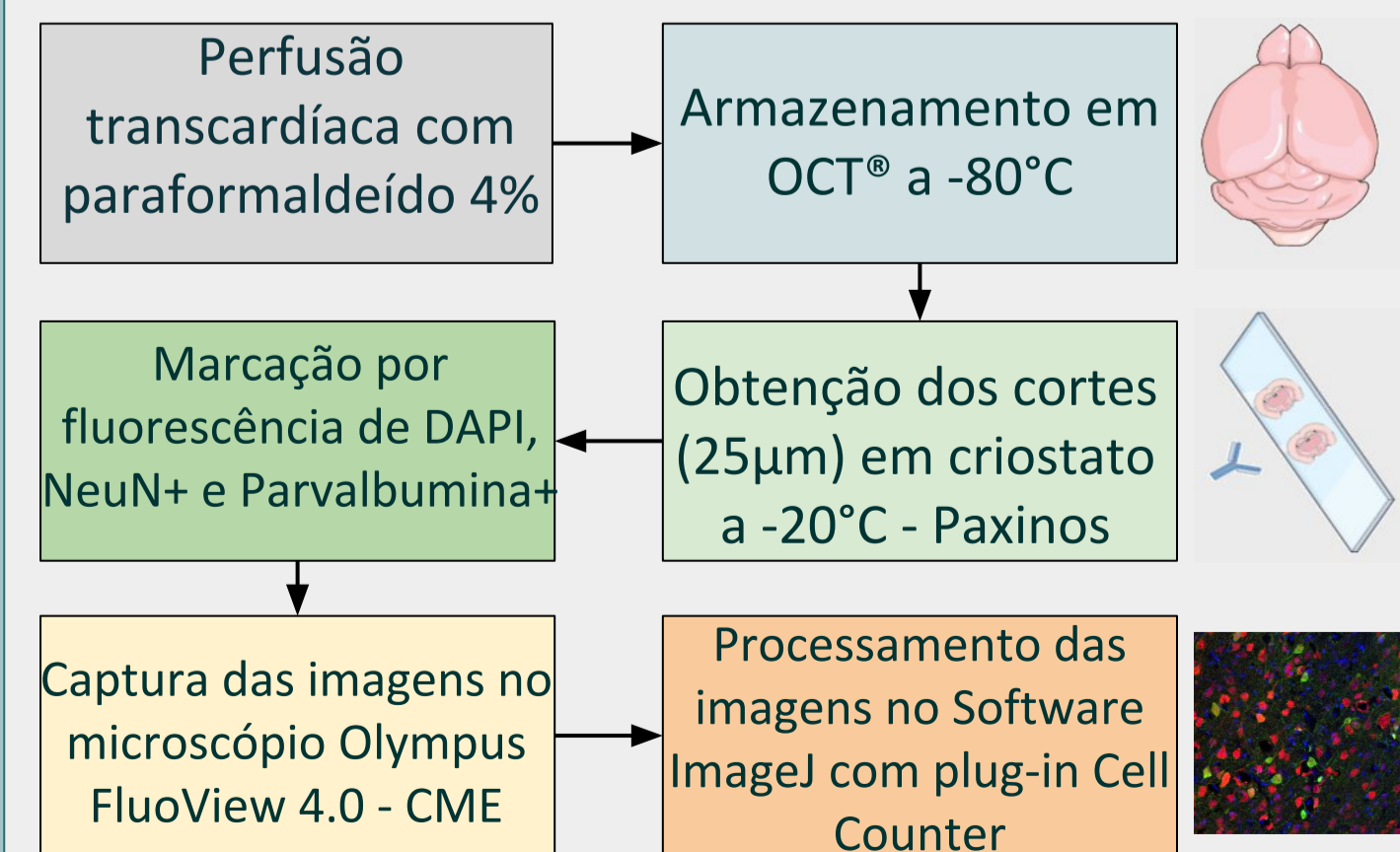
Avaliar na Área Somatossensorial Primária e na Região da Amígdala, organização celular e distribuição de neurônios GABAérgicos positivos para parvalbumina em ratos Wistar de 30 dias pós natal, no modelo animal de autismo induzido por exposição pré-natal ao ácido valproico.

## Metodologia

Ratos Wistar prenhes (verificação da prenhez considerada como dia embrionário E0,5) foram divididas aleatoriamente em dois grupos experimentais, conforme os tratamentos recebidos:



→ **Imunofluorescência:**

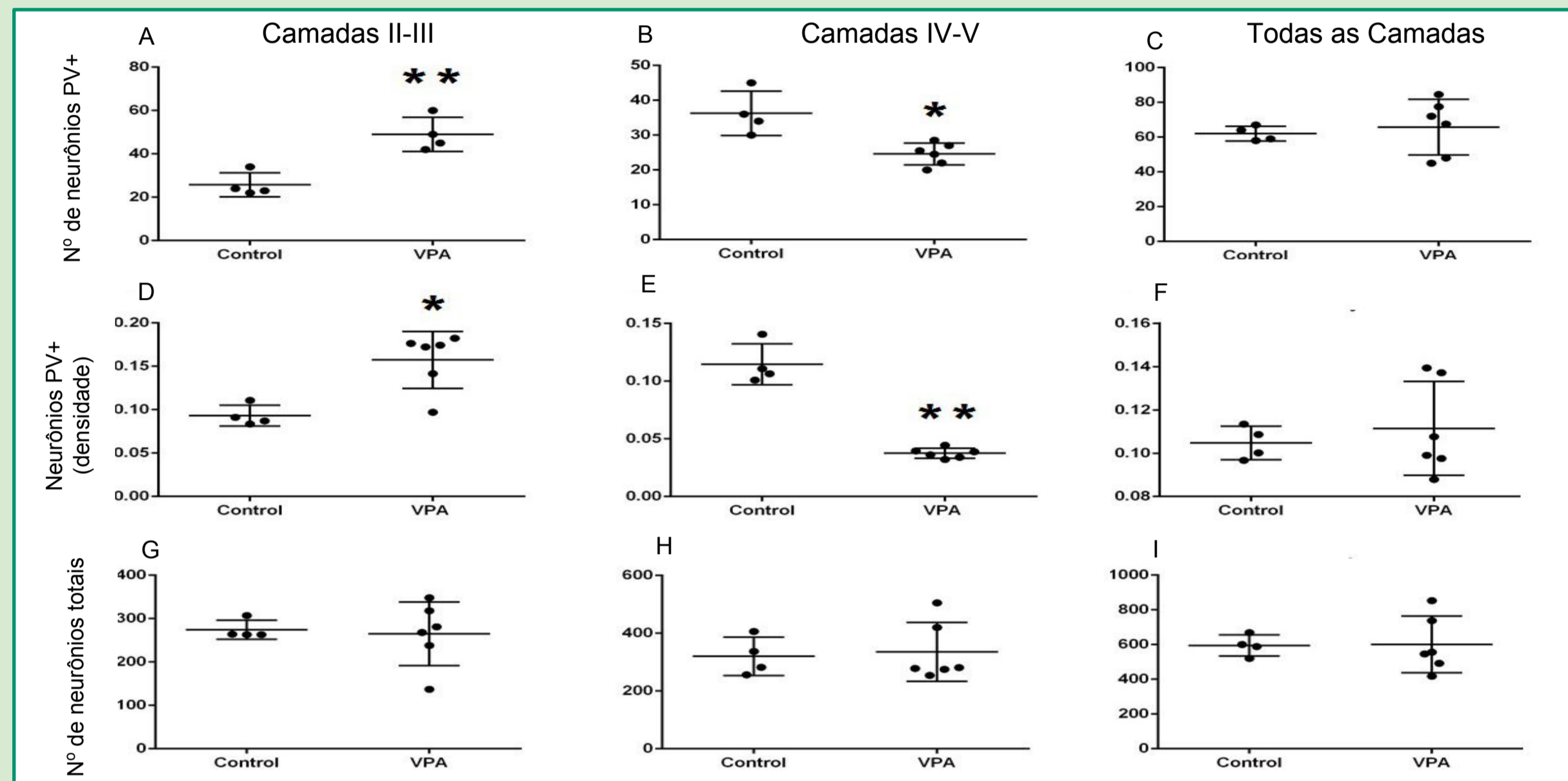


Representação esquemática dos tipos de neurônios PV+, classificados conforme a disposição dos neuritos em células "basket" ou células "chandelier".

CEUA-HCPA 140637

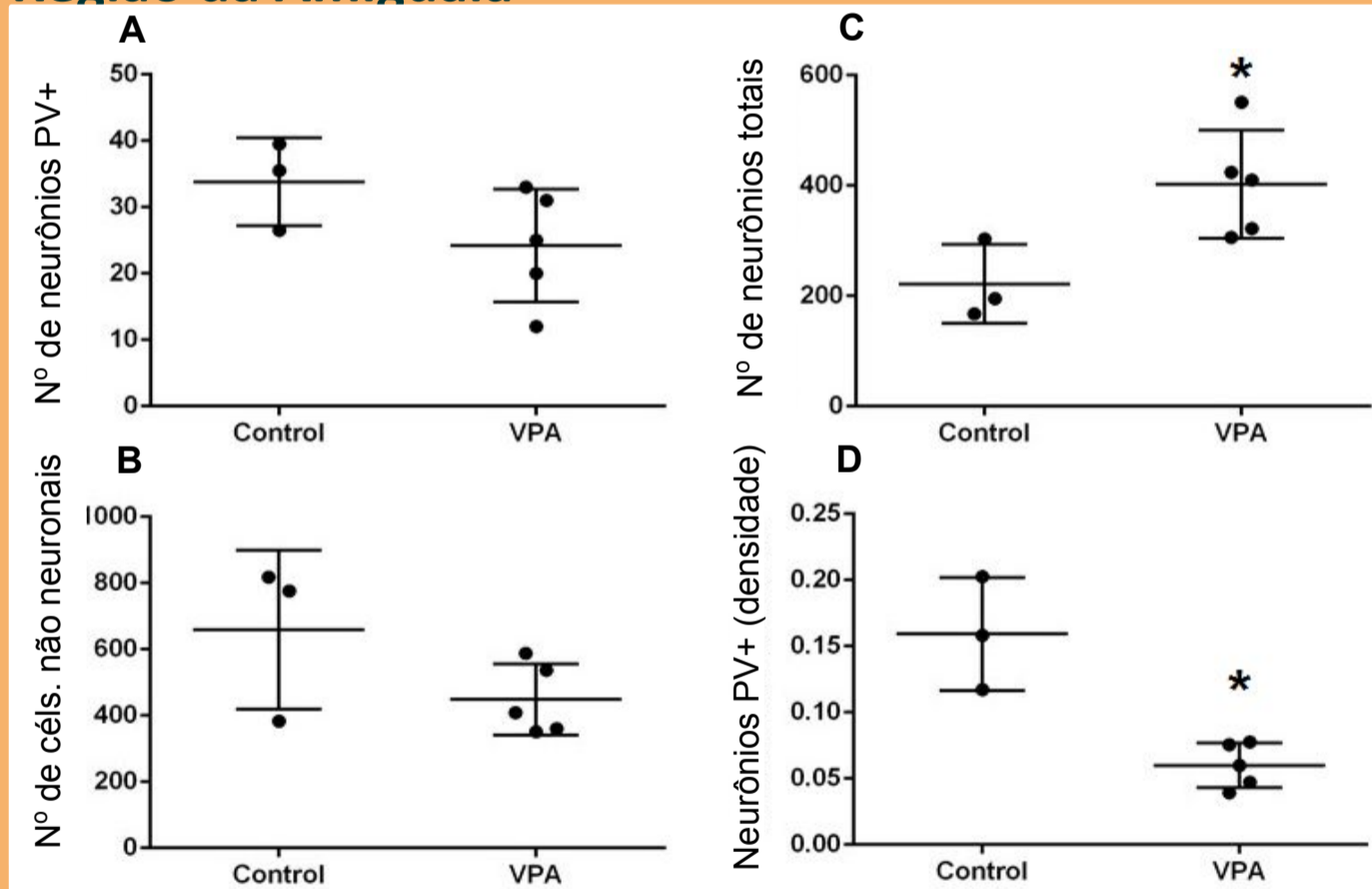
## Resultados

### Área Somatossensorial Primária



**Figura 1: Quantificação de neurônios PV+ e neurônios totais na Área Somatossensorial Primária:** O grupo VPA aumentou significativamente o número e a densidade de neurônios PV+ nas camadas II-III (A,D) e reduziu significativamente o número e a densidade de neurônios PV+ nas camadas IV-V (B,E), sem alterar o total por camadas (C,F). Não houve diferença no número de neurônios totais entre os grupos em nenhuma camada (G-I).

### Região da Amígdala



**Figura 2: Resultados de imunofluorescência da região da amígdala:** Não houve diferença entre os grupos no número de neurônios PV+ (A) e de células não neuronais (B). Entretanto, o grupo VPA aumentou significativamente o número de neurônios totais (C) e diminuiu significativamente a densidade de neurônios PV+ (D).

**Análise estatística para os dados das Figuras 1 e 2:** Teste T de Student seguido de correção de Welch, considerando  $p < 0.05$  como significativo. Os resultados foram expressos por média  $\pm$  desvio padrão.

## Discussão e Conclusões

- Na Área Somatossensorial Primária, observou-se a manutenção do número total de neurônios, indicando ausência de alterações a nível degenerativo, porém a redução em células não neuronais indica impacto importante em células gliais - componente amplamente estudado no TEA, já que participa de diversas funções essenciais como a manutenção do microambiente sináptico, remoção de espécies reativas de oxigênio, migração neuronal.
- Os neurônios PV+ variaram significativamente seu número e densidade entre as camadas II-III e IV-V, porém não apresentaram diferenças na Área Somatossensorial como um todo, indicando a possibilidade de falhas no processos de migração que direcionam essas células ao córtex.
- Na Região da Amígdala, o aumento de neurônios totais e a redução na densidade de neurônios PV+ no grupo VPA, indicam falhas no equilíbrio excitatório-inibitório local.
- Mais estudos são necessários para otimizar a caracterização de componentes excitatórios-inibitórios locais e compreender os processos de migração neuronal no modelo utilizado, bem como para avaliar os possíveis impactos comportamentais das alterações identificadas.

## Apoios



## Referências

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Pub, 2013.
- Chang, Yi-Shin, et al. "Autism and sensory processing disorders: shared white matter disruption in sensory pathways but divergent connectivity in social-emotional pathways." *PLoS one* 9.7 (2014).
- BELMONTE, Matthew K, et al. Autism and abnormal development of brain connectivity. *Journal of Neuroscience*, 2004.
- RUBENSTEIN, J. L. R.; MERZENICH, Michael M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2003.
- Bambini-Junior, Victorio, et al. "Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid." *Neuroscience letters* 583 (2014): 176-181.