

RESVERATROL PREVINE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS NO MODELO ANIMAL DE AUTISMO INDUZIDO POR ÁCIDO VALPRÓICO

Walquíria Souza Nunes^{*1,2}, Victorio Bambini-Junior^{1,4}, Gustavo Della Flora Nunes^{1,2}, Mellanie Fontes Dutra da Silva^{1,2}, Rudimar Riesgo^{1,3}, Carmem Gottfried¹

¹Grupo de Estudos Transacionais do Transtorno do Espectro do Autismo (GETTEA). ²Grupo de Pesquisa em Plasticidade Neuroglial. ³Unidade de Neurologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. ⁴Laboratório de Pesquisa sobre o Timo - Instituto Oswaldo Cruz

*E-mail para Contato: walquiria.s.nunes@gmail.com

Pontos Principais

- Ácido Valpróico (VPA) é um importante fator de risco para o desencadeamento do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e utilizado como um agente indutor para o modelo animal de autismo¹.
- Foi observado que a administração pré-natal do polifenol resveratrol (RSV) é capaz de prevenir algumas alterações comportamentais sociais e sensoriais do modelo animal VPA².
- O RSV é uma ferramenta importante para o estudo de vias envolvidas no modelo VPA⁴.

Introdução

O TEA é um distúrbio heterogêneo caracterizado por prejuízos na interação social e comunicação e pela presença de um repertório restrito de interesses³. A exposição pré-natal ao VPA é fator de risco para desencadeamento de TEA⁵, a partir dessa observação, foi desenvolvido um modelo animal de TEA. O RSV é um polifenol antioxidante e antiinflamatório, que contrapõe alguns efeitos do VPA. O tratamento pré-natal com RSV foi capaz de prevenir déficits do comportamento social, no modelo VPA⁴. Assim, buscou-se analisar sua influência em outros comportamentos do tipo autista.

Objetivo

Avaliar parâmetros de comportamentos sensoriais, sociais e capacidade de mudança de estratégia no modelo de TEA induzido pela exposição pré-natal ao VPA, bem como a possível prevenção exercida pelo RSV.

Materiais e Métodos

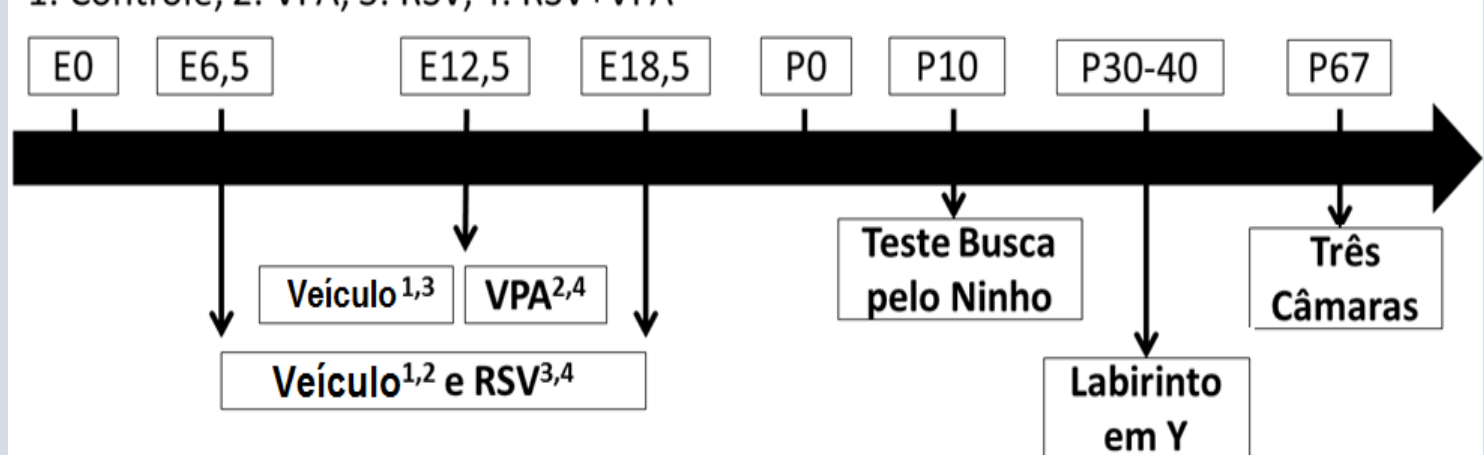
As ratas prenhes foram divididas aleatoriamente em quatro grupos de tratamento. **Controle:** recebeu apenas veículo. **RSV:** recebeu RSV e veículo. **VPA:** recebeu veículo e VPA. **RSV+VPA:** recebeu RSV e VPA. Posteriormente, foram realizados testes comportamentais nos filhotes machos. O n de cada teste é a média dos resultados da ninhada e todos os resultados foram gerados a partir do programa de estatística SPSS e os gráficos foram feitos pelo programa Graphpad Prism. Foram realizados 3 testes comportamentais:

- Teste sensorial para acessar a discriminação olfatória, **Busca pelo Ninho** (animais com 10 dias de vida pós-natal "P10"; 1 minuto de teste). O teste consiste na análise do deslocamento do animal para a maravalha da sua caixa-moradia ou para maravalha limpa. Para a análise estatística foi utilizado o teste Anova de 1 via e Tukey ($n_{\text{Controle}}=9$, $n_{\text{RSV}}=9$, $n_{\text{VPA}}=5$, $n_{\text{VPA+RSV}}=6$).

- Teste de sociabilidade e novidade social, **Três Câmaras**, em P67. O teste é realizado em duas etapas e consiste no animal escolher entre dois estímulos sociais. A primeira relacionada com sociabilidade, o animal escolhe interagir com um objeto ou um animal. A segunda, está relacionada com novidade social, e o rato teste escolhe entre um animal já conhecido e outro desconhecido. Para a análise estatística foi utilizado o teste EGG ($n_{\text{Controle}}=3$, $n_{\text{RSV}}=5$, $n_{\text{VPA}}=3$, $n_{\text{VPA+RSV}}=4$).

- Teste de aprendizado e de mudança de estratégia, **Labirinto em Y**, de P30 à P40; O teste consiste em ensinar o animal a coletar recompensa no braço de escolha determinado. Após aprendizado, o lado é trocado. O teste aborda aprendizado bem como capacidade para mudança de estratégia. Para a análise estatística foi utilizado o teste Kruskal-Wallis ($n_{\text{Controle}}=3$, $n_{\text{RSV}}=5$, $n_{\text{VPA}}=3$, $n_{\text{VPA+RSV}}=4$).

1: Controle; 2: VPA; 3: RSV; 4: RSV+VPA



Resultados e Discussão

Busca pelo Ninho

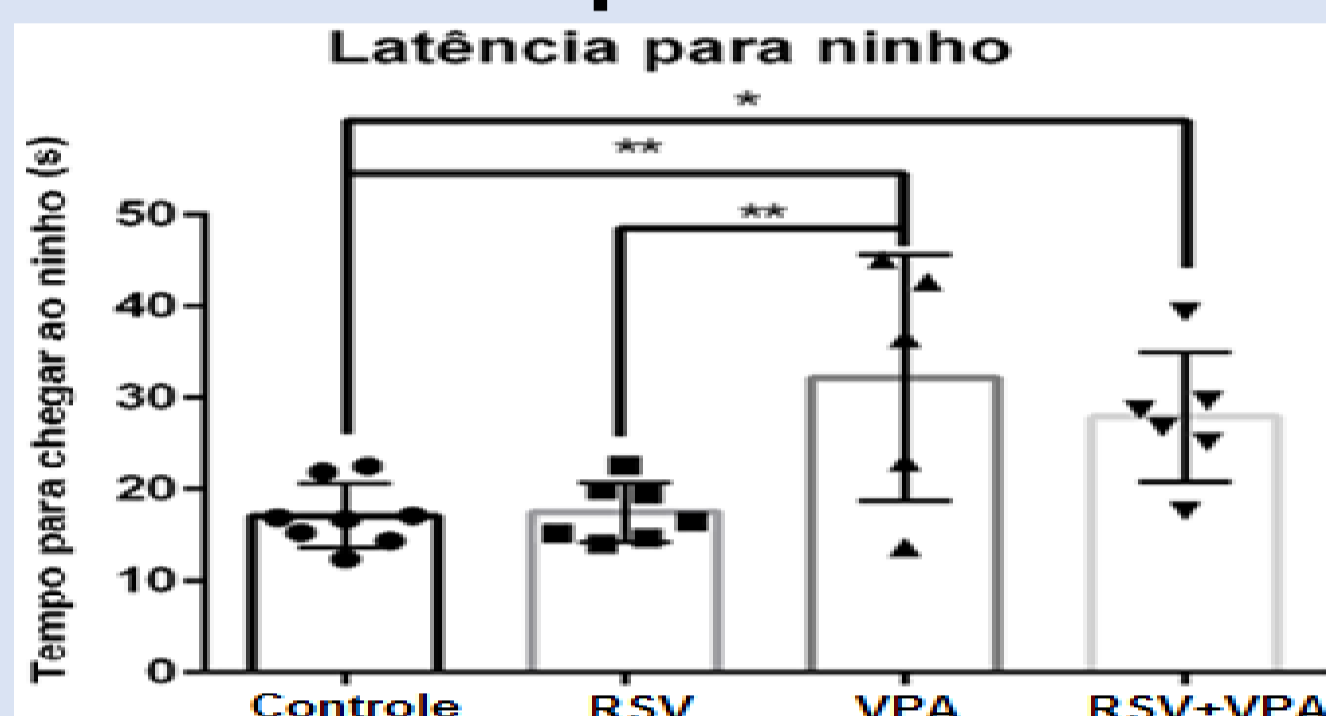


Figura 1A: Alterações no Tempo de Chegada ao Ninho no Comportamento de Busca ao Ninho no Modelo Animal de TEA, parcialmente prevenidos por RSV.

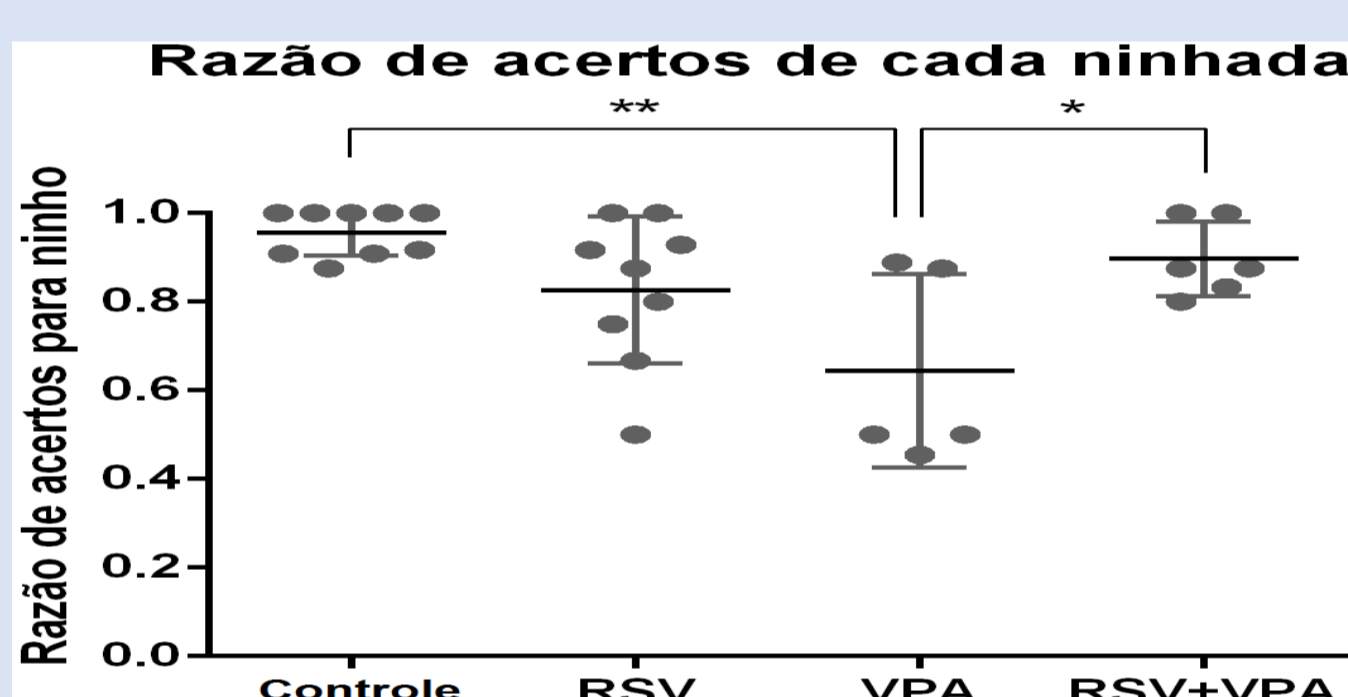


Figura 1B: Diferenças na Razão de Acertos ao Ninho no Comportamento de Busca ao Ninho no Modelo Animal de TEA, prevenidos por RSV.

Figura 1A: Os grupos que receberam VPA (VPA e VPA+RSV) apresentaram latência para ninho (tempo até atingir ninho) aumentada quando comparados aos grupos Controle e RSV.

Figura 1B: O grupo VPA apresenta déficit na razão de acertos (número de animais que atinge a maravalha do ninho) quando comparado aos grupos controle e RSV+VPA. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Três Câmaras

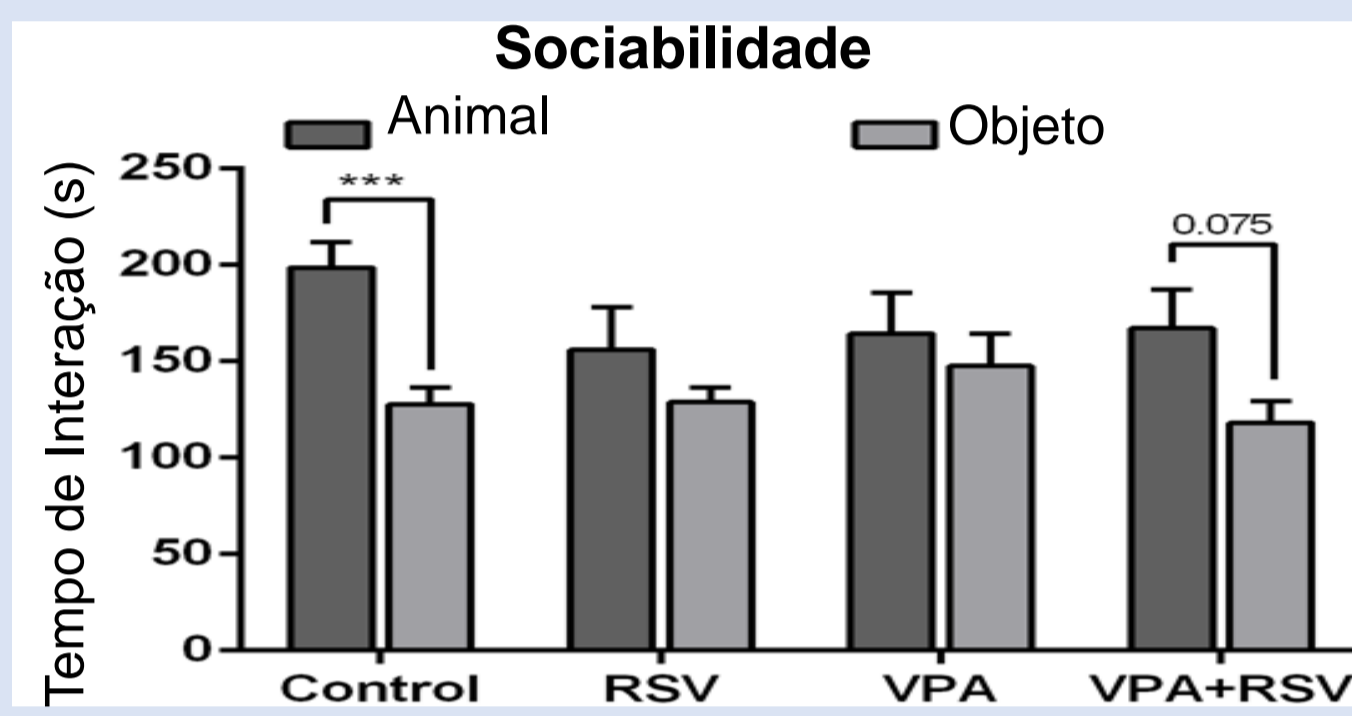


Figura 2A: Tendência de prevenção pelo RSV na sociabilidade no Comportamento de Três Câmaras no Modelo Animal de TEA.

Novidade Social

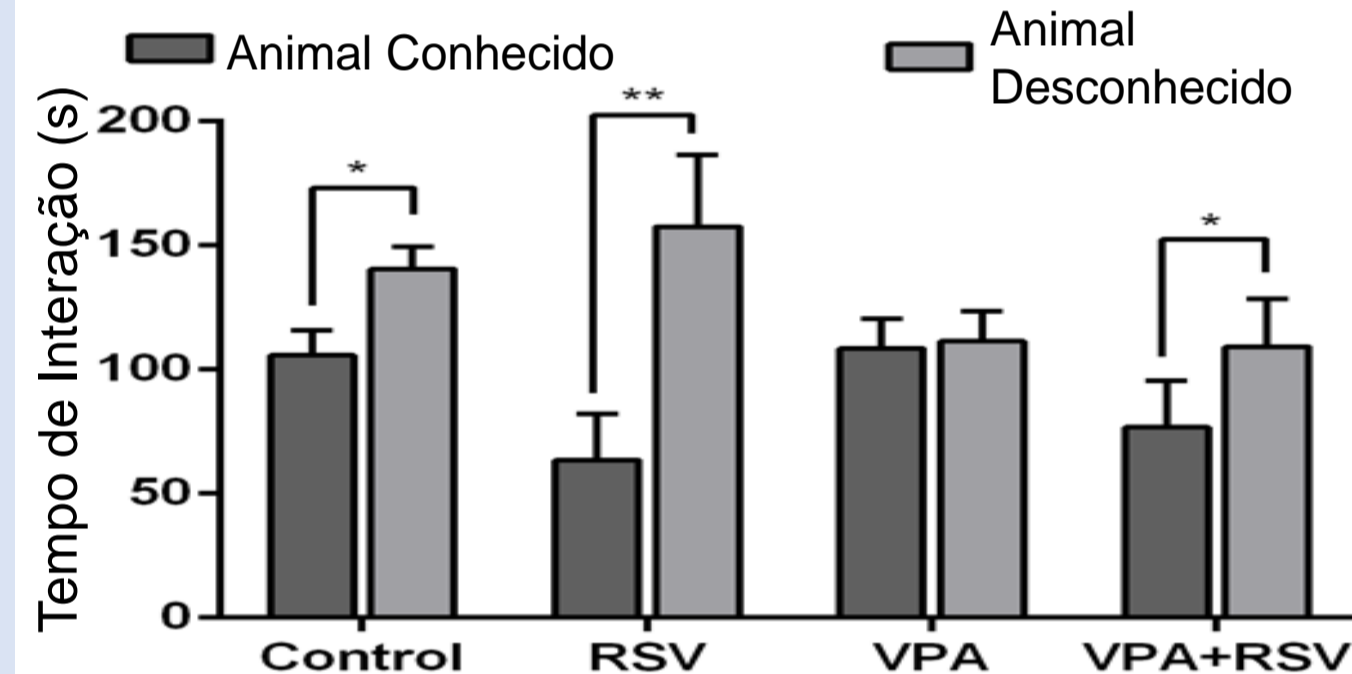


Figura 2B: Alterações no parâmetro de Novidade Social no Comportamento de Três Câmaras no Modelo Animal de TEA, prevenidos por RSV.

Figura 2A: Na sociabilidade o padrão observado no grupo controle é interagir mais com o animal do que com o objeto. O grupo VPA+RSV apresenta uma tendência de fenótipo semelhante ao grupo controle e os grupos RSV e VPA não apresentam essa característica.

Figura 2B: No parâmetro de novidade social, os grupos RSV e RSV+VPA gastam mais tempo explorando o animal desconhecido do que o conhecido. Tal padrão não é observado no grupo VPA. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Labirinto em Y

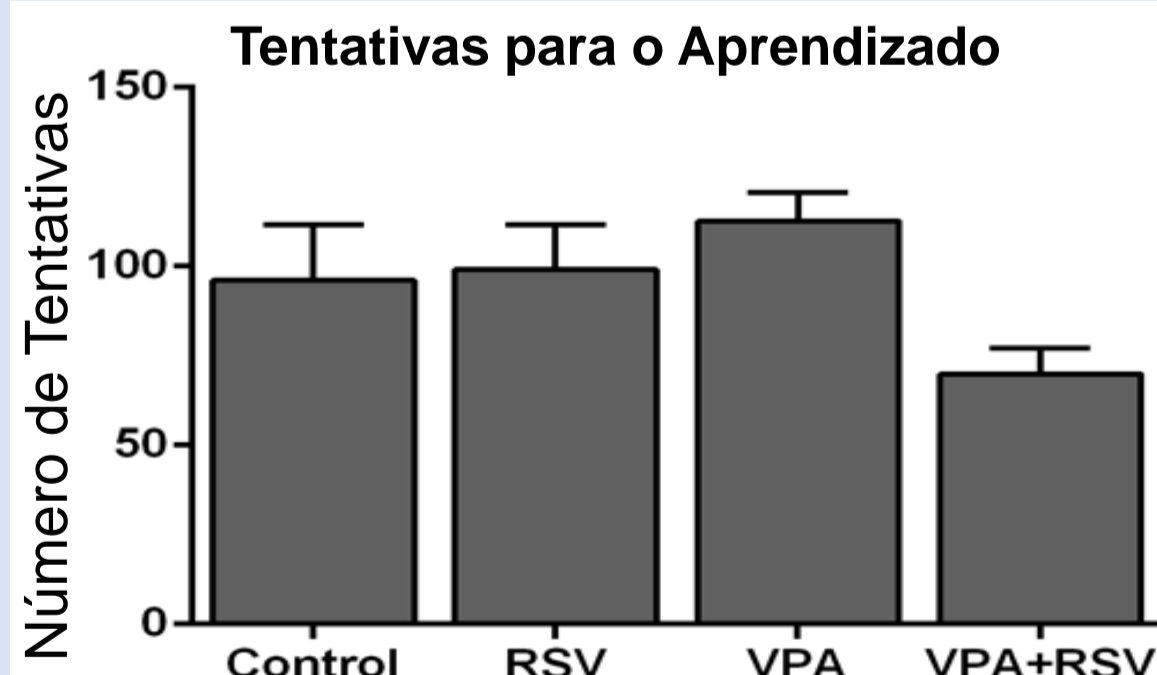


Figura 1C: Número de Tentativas até o atingimento dos quesitos para Aprendizado no Comportamento de Labirinto em Y no Modelo Animal de TEA.

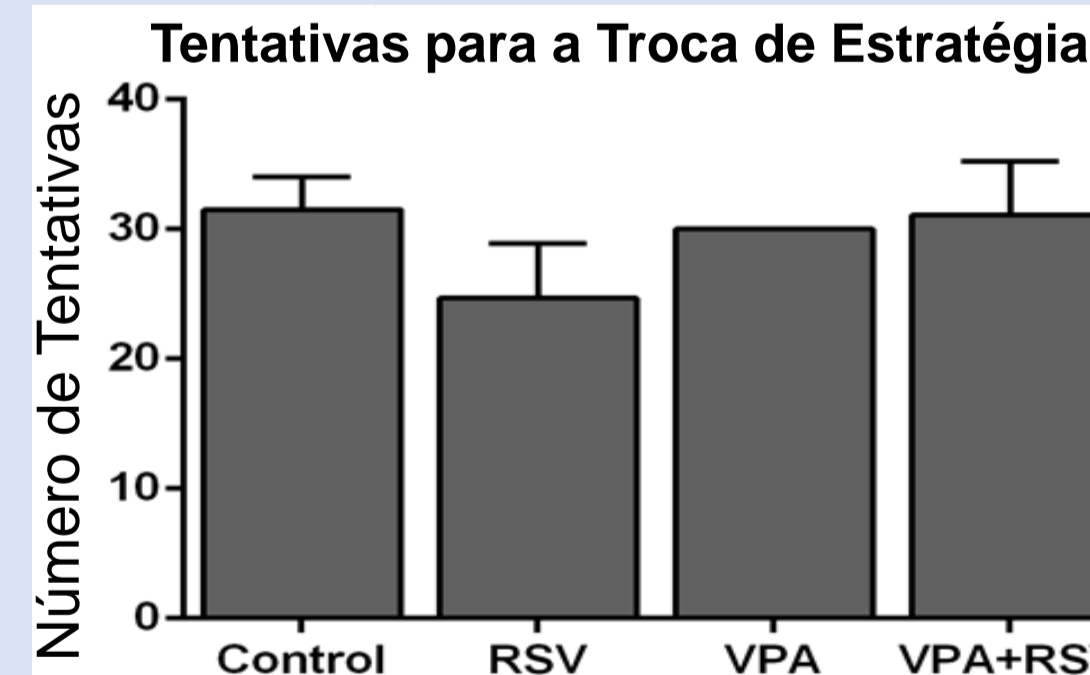


Figura 2C: Número de Tentativas até o atingimento dos quesitos para Troca de Estratégia no Comportamento de Labirinto em Y no Modelo Animal de TEA.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os comportamentos relacionados com aprendizagem e troca de estratégia no teste comportamental de Labirinto em Y.

Conclusões

No teste de Busca pelo Ninho, foi observado que o tratamento com RSV não preveniu alterações no tempo de chegada ao ninho induzidas por VPA. Entretanto, preveniu alterações de discriminação sensorial, considerando razão de acertos. No teste de Três Câmaras, o tratamento com RSV previne alterações comportamentais relacionadas com interações sociais. Já no teste de Labirinto em Y, o VPA e o RSV não afetam vias relacionadas com aprendizado e mudança de estratégia. Sendo assim, podemos observar uma complexa relação entre esses dois fármacos e o estudo de mecanismos em comum entre eles podem fornecer subsídios para a compreensão de vias envolvidas no desenvolvimento das características do tipo-autista na prole. Assim, o emprego dessa estratégia envolvendo indução e prevenção de características, se torna importante para o estudo dentro do modelo animal do Transtorno do Espectro do Autismo.

Referências

- Christensen J. (2013), *Jama*, vol 309, No 16
- Bambini-Junior (2011), *Brain Research*, 8 - 16
- Am Psych Assoc (2013), *Diagnostic and Statistical Manual Disorders* (5th ed.)
- Bambini-Junior (2014), *Neuroscience Letters*, Vol. 583, 176-181.
- Schneider T. (2005), *Neuropsychopharmacology*, Vol. 30, 80-89.

Agradecimentos

