

SALÃO DE  
INICIAÇÃO CIENTÍFICA  
**XXIX SIC**  
  
**UFRGS**  
PROPESQ



múltipla   
**UNIVERSIDADE**  
inovadora  inspiradora

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2017
<b>Local</b>	Campus do Vale
<b>Título</b>	Análise de neurônios GABAérgicos parvalbumina-positivos em áreas sensoriais no modelo animal de autismo induzido por exposição prenatal ao ácido valproico
<b>Autor</b>	JÚLIO SANTOS TERRA MACHADO
<b>Orientador</b>	CARMEM JURACY SILVEIRA GOTTFRIED

## **Análise de neurônios GABAérgicos parvalbumina-positivos em áreas sensoriais no modelo animal de autismo induzido por exposição prenatal ao ácido valproico**

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

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

O Transtorno do Espectro Autista é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada, segundo o DSM-V, por uma diáde comportamental: déficits de comunicação e interação social além de comportamentos repetitivos ou estereotipados. Outro aspecto de extrema importância para o transtorno são as alterações sensoriais presentes em mais de 90% dos indivíduos, tais como hiper-responsividades a estímulos não nocivos (visuais, táteis, auditivos) e hiporresponsividade a estímulos nocivos, que implicam em prejuízo na qualidade de vida. Apesar da etiologia do autismo não ser conhecida, tanto fatores genéticos quanto ambientais já foram associados à desordem, incluindo a utilização de ácido valproico (VPA) durante a gestação – situação que aumenta significativamente a chance do desenvolvimento de autismo nos filhos. Baseado nessas observações, desenvolveu-se um modelo animal de autismo induzido por exposição pré-natal ao VPA, validado pela identificação de diversas características (comportamentais, morfológicas e moleculares) do tipo autista. No presente trabalho, realizou-se uma análise quantitativa e organizacional de interneurônios GABAérgicos positivos para parvalbumina em regiões associadas com processamento sensorial – Área Somatossensorial Primária (ASSP) e Região da Amígdala (RAM). A obtenção dos animais passou por um processo inicial de acasalamentos, onde a verificação da fecundação foi comprovada através da identificação de espermatozoides no líquido vaginal na manhã posterior ao pareamento. As fêmeas do grupo VPA foram induzidas com uma injeção intraperitoneal de VPA (600mg/kg) no E12,5. Filhotes machos com 30 dias foram anestesiados e perfundidos com paraformaldeído 4% para promover a fixação tecidual, após a eutanásia realizou-se a remoção do encéfalo, posteriormente preservado em Tissue-Tek® a -80°C. O tecido foi cortado em criostato e as fatias contendo as estruturas de interesse foram identificadas através do atlas Paxinos. Realizou-se imunofluorescência com objetivo de obter três marcações: DAPI, NeuN e Parvalbumina (PV). As imagens foram obtidas por microscopia confocal e processadas no software ImageJ com o plug-in Cell Counter. A análise estatística foi realizada no software Graph Pad Prims 5, utilizando o Teste *t* de Student seguido de correção de Welch, considerando  $p < 0,05$  como significativo. Na ASSP o grupo VPA exibiu, além de severa desorganização laminar, redução significativa na quantidade de células não-neuronais na camada IV-V (1,26x) ( $p = 0,0233$ ), demonstrando um prejuízo em células gliais, essenciais para a manutenção da homeostase local, além disso, a quantidade e a densidade de neurônios PV-positivos também demonstraram redução significativa ( $p = 0,0025$ ) na camada IV-V (densidade 3,06x menor), enquanto na camada II-III (densidade 1,69x maior) houve um aumento significativo ( $p = 0,0036$ ). Complementarmente, a análise de todas as camadas em conjunto não apresentou diferenças significativas para nesses parâmetros, demonstrando uma possível alteração na migração desses interneurônios entre as camadas corticais. Na Região da Amígdala, houve redução significativa ( $p = 0,0459$ ) do número e densidade de interneurônios PV+ no grupo VPA (densidade 2,66x menor) Considerando os dados apresentados, nós demonstramos pela primeira vez que a exposição pré-natal ao VPA induziu importantes alterações nas camadas corticais da ASSP e na RAM no que se refere a células não neuronais e neurônios inibitórios PV+. Esses prejuízos no componente inibitório provavelmente resultam em expressivas consequências no balanço excitatório/inibitório que poderiam explicar diversas alterações comportamentais já identificadas. **Agências de fomento:** PROPESQ, CNPq, CAPES, INCT-NIM e FIPE-HCPA.