

Resveratrol previne características comportamentais do tipo autista em modelo animal induzido por ácido valpróico

Gabriela Mueller de Melo^{1,2}, Victorio Bambini-Junior^{1,2}, Geancarlo Zanatta^{1,2}, Gustavo Della-Flora^{1,2}, Marcus Michels^{1,2}, Mellanie Dutra^{1,2}, Valder Freire⁴, Rudimar Riesgo^{2,3}, Carmem Gottfried^{1,2}.

¹Grupo de Pesquisa em Plasticidade Neuroglial, Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS; ²Grupo de Estudo Translacional do Espectro do Autismo; ³Centro de Neurologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ⁴Departamento de Física, Universidade Federal de Fortaleza.

Introdução

O autismo é um dos transtornos do desenvolvimento mais comuns, sendo caracterizado por déficits em três domínios comportamentais: interação social; comunicação verbal e não-verbal; interesse restrito e comportamentos repetitivos.

Estudos epidemiológicos demonstram que condições intrauterinas adversas, como a exposição pré-natal ao ácido valpróico (VPA), aumentam o risco de uma prole com características do tipo autista¹.

O resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene-RSV) é um polifenol com efeitos biológicos que envolvem neuroproteção e ação antitumoral².

Nesse contexto, a possível interconexão entre a ação de VPA e de RSV *in vivo* pode indicar possíveis alvos etiológicos bem como alternativas terapêuticas para o autismo.

Objetivos

Investigar os efeitos do RSV na prevenção das características do tipo autista em modelo animal induzido pela exposição pré-natal ao VPA.

Analisar o comportamento social da prole.

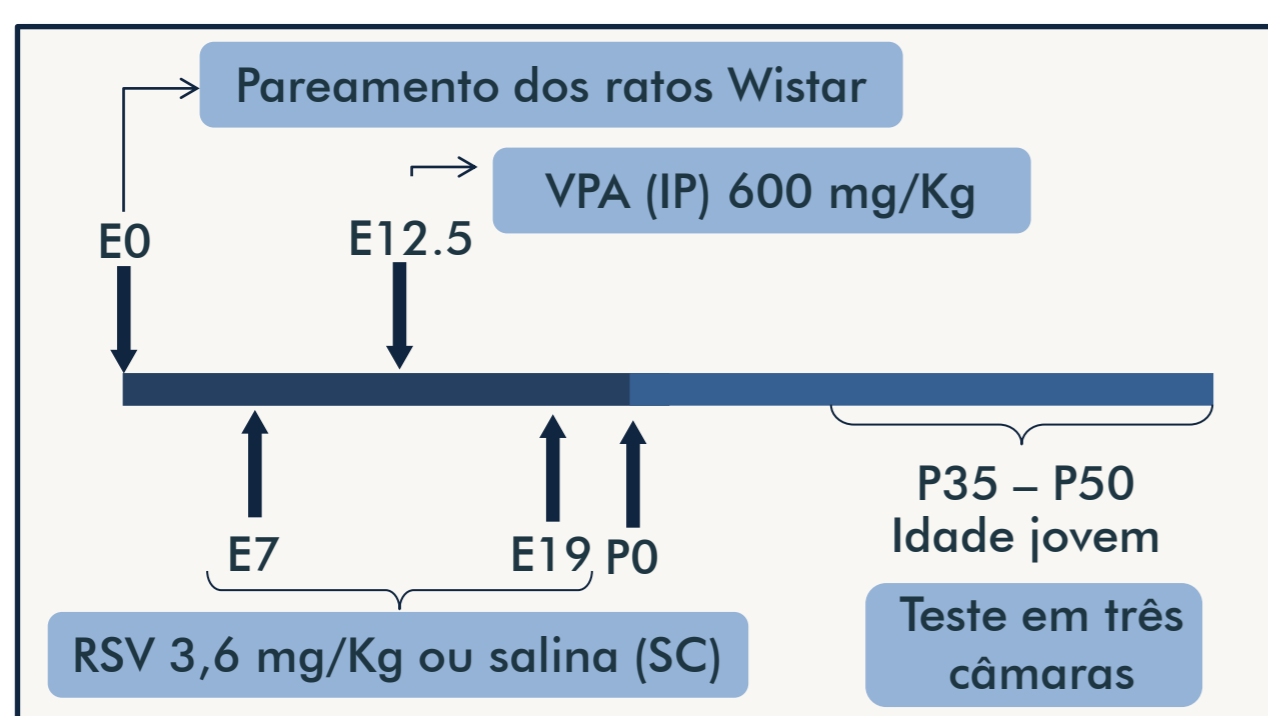
Estudar as possíveis interações a nível molecular entre RSV e VPA.

Métodos

Ratas wistar prenhes foram aleatoriamente separadas em 4 grupos: controle (recebendo apenas injeções de DMSO); RSV (recebendo apenas injeções de RSV); VPA (recebendo DMSO e VPA); e RSV+VPA (recebendo RSV e VPA).

O tratamento com RSV durou 13 dias, de E7,5 até E20,5, na dose de 3,6 mg/kg. A indução com VPA ocorreu no dia 12,5, na dose de 600 mg/kg.

Para a avaliação do comportamento social foi utilizado o aparato de três câmaras conforme descrito anteriormente³.



A análise estatística entre grupos foi feita por ANOVA seguida de pós-teste de Tukey, já a análise intragrupos foi avaliada por teste *t* de Student, considerando $p < 0,05$.

As simulações de dinâmica molecular foram realizadas com o pacote GROMACS v. 4.5.1, utilizando o modelo SPC de água e o campo de força GROMOS 53a6⁴.

Referências:

¹ Fombonne E, 2009, *Pediatr. Res.* 65, 591–598. ² Vang O, 2013, *Ann N Y Acad Sci.* Jul;1290(1):1-11. ³ Bambini-Junior V et al, 2011, *Brain Res*, 1408, 8-16. ⁴ Oostenbrink C, et al., 2005, *Eur Biophys J* 34(4): 273-84.

Apoio financeiro:



Resultados e discussão

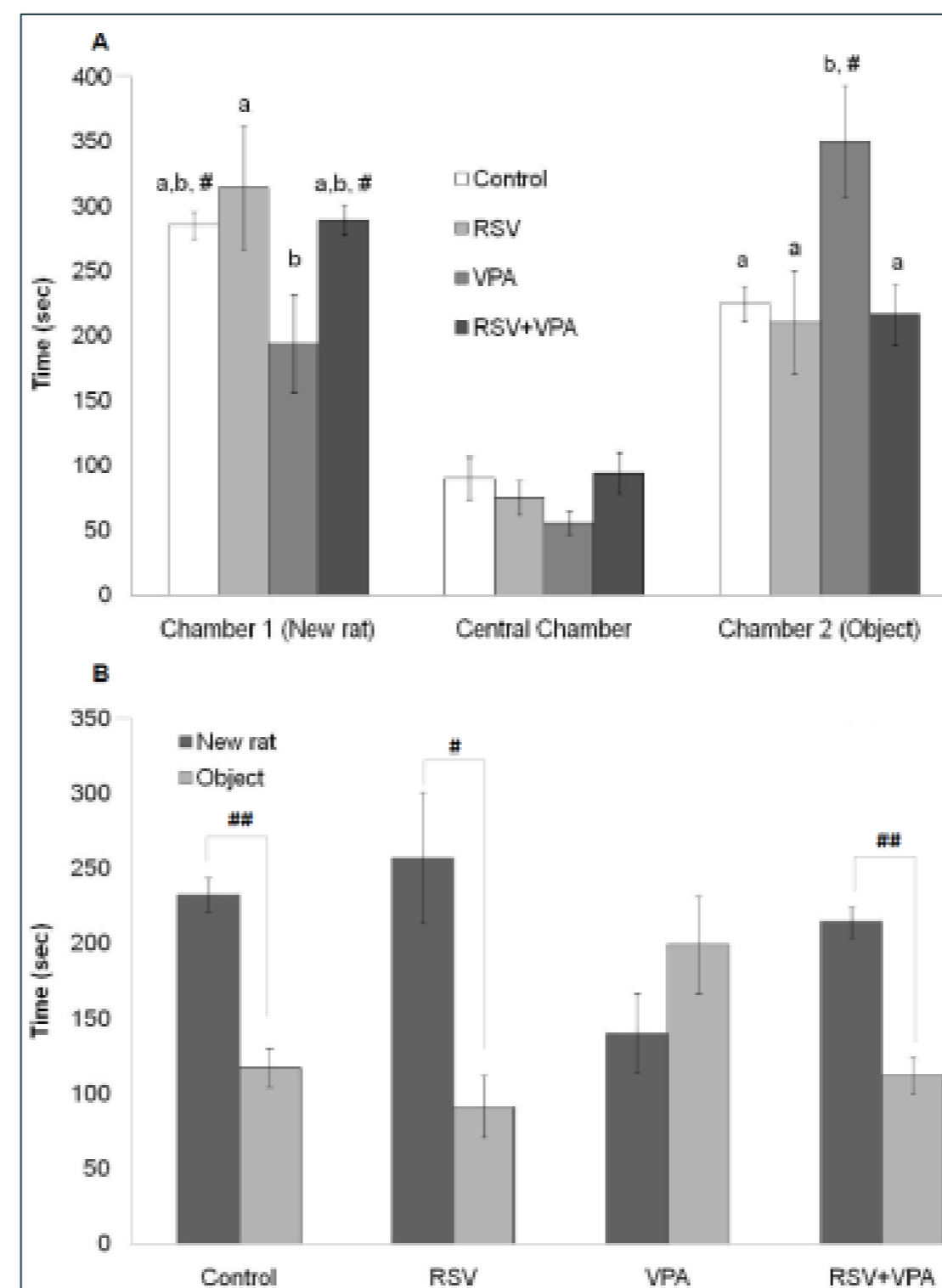


Figura 1. Teste de sociabilidade em três câmaras, primeira fase. (A) Tempo nas câmaras. (B) Tempo gasto explorando o rato ou objeto. Letras diferentes significam diferença estatística $p < 0.05$. Diferença intragrupo: #, $p < 0.05$. ##, $p < 0.01$. $n = 7-14$.

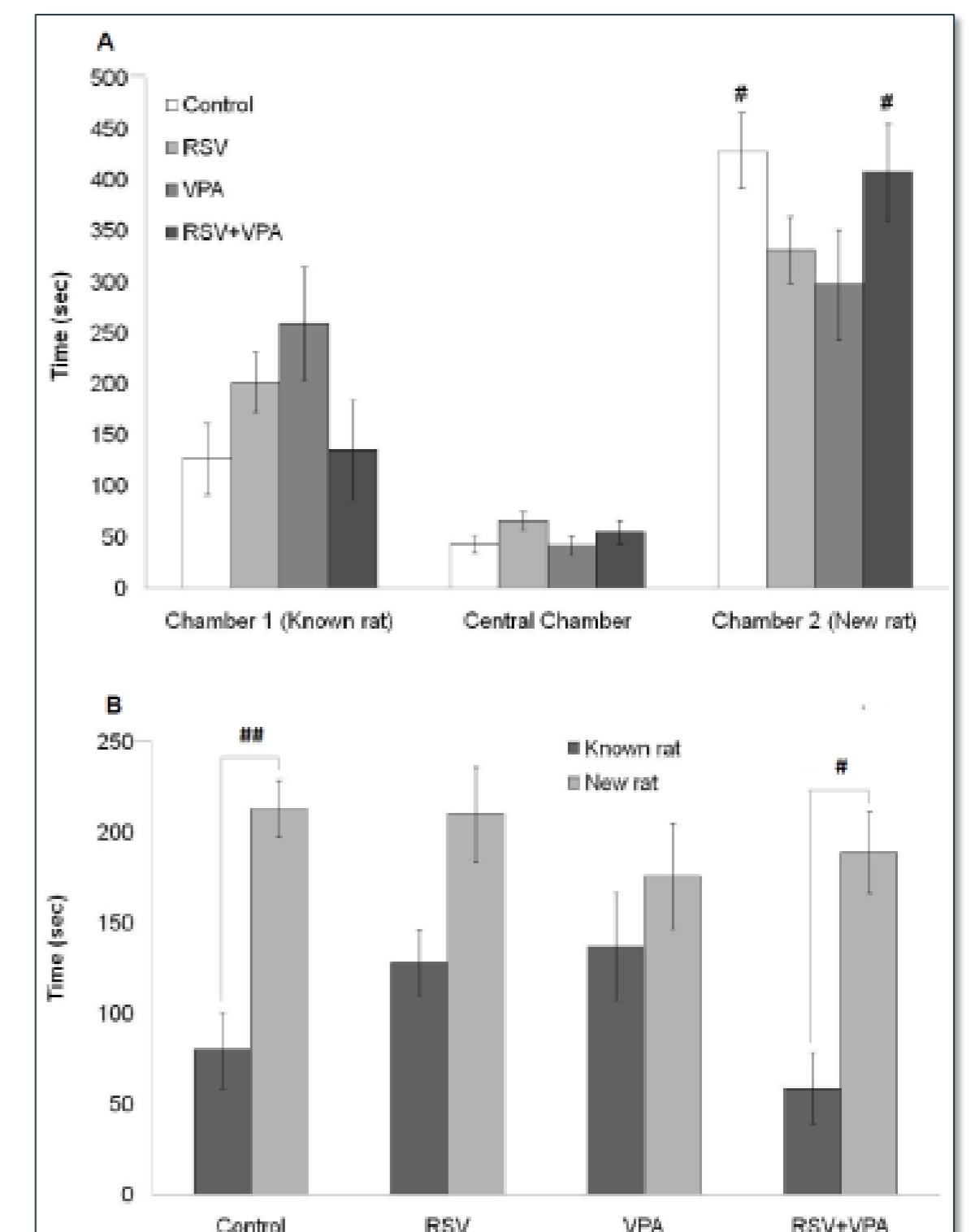


Figura 2. Teste de sociabilidade em três câmaras, segunda fase. (A) Tempo nas câmaras. (B) Tempo gasto explorando os ratos. Letras diferentes significam diferença estatística $p < 0.05$. Diferença intragrupo: #, $p < 0.05$. ##, $p < 0.01$. $n = 7-12$.

O tratamento com RSV previne o aparecimento dos comportamentos sociais do tipo autista desencadeadas pela exposição prenatal ao VPA. Parâmetros como exploração de conespecífico e tempo gasto em cada câmara foram similares entre grupo controle e grupos tratados com RSV.

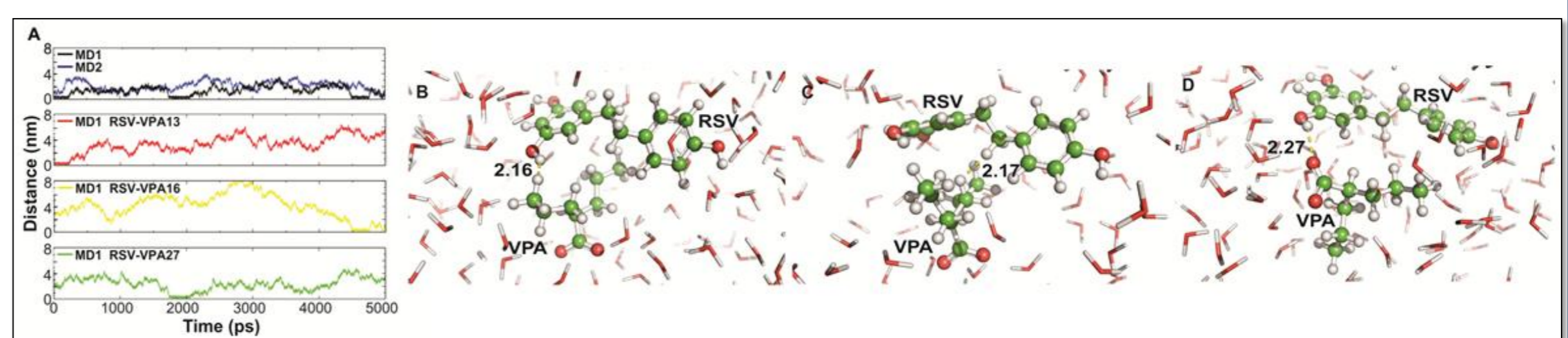


Figura 3. Dados representativos das distâncias de interação como resultados de simulações de dinâmica molecular. (A) O primeiro gráfico representa as menores distâncias entre resveratrol e a molécula de VPA mais próxima durante duas simulações distintas (linhas azul e preta). Demais gráficos representam as distâncias de 3 moléculas de VPA isoladas em relação ao RSV. (B) Orientação espacial do VPA 13 e RSV aos 100 ps de simulação. (C) Orientação espacial do VPA 16 em relação ao RSV aos 4600 ps de simulação. (D) Orientação espacial do VPA 27 e RSV aos 1916 ps de simulação.

A combinação de RSV e VPA na corrente sanguínea não elimina o efeito do VPA por quelação, e dessa forma, o efeito preventivo do RSV observado ocorre a nível celular.

Conclusões

Os resultados obtidos indicam que a administração de RSV foi capaz de prevenir as alterações comportamentais induzidas por VPA. Além disso, as simulações *in silico* mostram que as ligações entre as moléculas de RSV e VPA tem caráter efêmero, que não justificam fenômenos como quelação. Dessa forma, o RSV foi capaz de prevenir os efeitos do VPA por ação biológica, e não através de quelação. Tais resultados revelam o potencial altamente promissor dessa estratégia experimental na investigação de aspectos etiológicos e de rotas metabólicas relacionadas ao desenvolvimento do autismo.