

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
BIOQUÍMICA

Alessandra Gonçalves Machado

**PROGRAMAÇÃO PERINATAL: ESTUDO DO POSSÍVEL PAPEL  
NEUROPROTETOR DO AZEITE DE OLIVA SOBRE O COMPORTAMENTO E O  
METABOLISMO DA PROLE ADULTA SUBMETIDA À SEPARAÇÃO MATERNA**

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre  
2022

Alessandra Gonçalves Machado

**PROGRAMAÇÃO PERINATAL: ESTUDO DO POSSÍVEL PAPEL  
NEUROPROTETOR DO AZEITE DE OLIVA SOBRE O COMPORTAMENTO E O  
METABOLISMO DA PROLE ADULTA SUBMETIDA À SEPARAÇÃO MATERNA**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Bioquímica.

Orientador(a): Profa. Dra. Rachel Krolow Santos Silva Bast

Porto Alegre

2022

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

### CIP - Catalogação na Publicação

Machado, Alessandra Gonçalves  
PROGRAMAÇÃO PERINATAL: ESTUDO DO POSSÍVEL PAPEL  
NEUROPROTETOR DO AZEITE DE OLIVA SOBRE O COMPORTAMENTO  
E O METABOLISMO DA PROLE ADULTA SUBMETIDA À SEPARAÇÃO  
MATERNA / Alessandra Gonçalves Machado. -- 2022.  
187 f.  
Orientadora: Rachel Krolow Santos Silva Bast.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:  
Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Dieta materna. 2. Azeite de oliva. 3. Estresse  
perinatal. 4. Depressão. 5. Neurogênese. I. Bast,  
Rachel Krolow Santos Silva, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

Inicialmente gostaria de agradecer a minha orientadora Rachel Krolow. Obrigada por ter acreditado em mim e confiado tantas funções dentro do laboratório sem ao menos me conhecer previamente. És um amuleto de ouro da sorte, e lá em 2018 eu tive a sorte de te encontrar. Gratidão por tantos ensinamentos, pelo colo amigo nas horas necessárias e por ser tão dedicada para realização do meu trabalho, buscando incansavelmente maneiras de resolver qualquer problema e de deixar o trabalho melhor possível. Gratidão por me mostrar que o ambiente de trabalho que eu sonhava existia mesmo, e que nele tem conhecimento, responsabilidade, organização, mas acima de tudo existe amor. Estarei sempre por perto, ainda temos uma grande caminhada juntas e eu amo trabalhar contigo.

Agradeço também a professora Carla Dalmaz, que desde o primeiro momento fez tudo o que podia para que eu ingressasse no PPG. Após minha entrada no doutorado, esteve presente em todas as etapas, sempre disposta e sorridente. Gratidão pelos grandes ensinamentos, pelo auxílio com toda a condução do trabalho, pelo carinho de todos os momentos e pelas longas discussões e colaborações. És incrível! Tenho a maior alegria de ter te conhecido e poder dividir um pouco da minha vida.

Aos meus colegas de laboratório, o famoso lab 62 (junção entre o lab 25 de o lab 37), vocês são incríveis!!! Essa tese não teria sido realizada se não fosse a união de todos, as parcerias para fazer a dieta dos animais, os comportamentos, as conversas, os cafés, os encontros... tudo somou para que o trabalho fosse realizado. Em especial, gostaria de agradecer a Natividade, que me ensinou tudo o que eu precisava para tocar minha pesquisa quando cheguei, pois eu era a única pós-graduanda do meu grupo, e ela não mediu esforços para me ensinar e me acompanhar até que eu me sentisse segura. Gratidão por ser essa profissional brilhante.

Também desejo todo amor e carinho aos integrantes do nosso pequeno grande grupo de pesquisa, o PROCAL, orientado pela professora Rachel. Não me atrevera a citar os nomes de cada um que me ajudou nesse trabalho, pois muitas mãos foram apoio, amparo e construção dessa tese. A cada um que esteve comigo (ou que ainda está, e os que chegaram recentemente mas que já me auxiliaram em muitas tarefas) eu agradeço de todo coração. A união e a maturidade estão fazendo com que nossos sonhos conjuntos se realizem. Gratidão sempre, tenho muito orgulho de fazer parte deste grupo.

Gostaria de agradecer em especial à Ana Caroline, que foi minha primeira IC no lab (que chegou antes de mim) e que juntas idealizamos nossos trabalhos e aprendemos muito uma com a outra. Obrigada por tudo!

Com muito muito amor eu agradeço a minha colega (hoje doutoranda!) Ariadni. Me faltam palavras para descrever a parceria e o carinho com o qual dividimos o trabalho e as coisas da vida. Houve momentos que sem a tua ajuda eu teria desistido ou deixado algumas coisas para trás, mas sempre encontrei apoio e um ombro amigo, além de uma parceira sem igual. Obrigada por tanto Ari! Espero que eu consiga retribuir pelo menos um pouquinho de todo auxílio que tu me deste.

Ainda, foi no lab que conheci minha melhor amiga Andressa. Hoje, posso afirmar que aprendemos muito contigo e que você aprendeu muito com a gente. Teu auxílio como IC foi fundamental, desde os milhares de quilogramas de ração até as planilhas infinitas a serem preenchidas. Se eu for contar sobre a amizade, eu posso escrever uma página inteira. A parceria de vida e o carinho fez com que nos tornássemos uma família, gratidão por sempre ver o melhor de mim e me impulsionar sempre adiante, és um presente que a vida e o doutorado me deram.

Aos colegas e professores do lab 23, gratidão pelas trocas, parecerias e aprendizado. Foi muito bom ter vocês como “vizinhos”. Em especial, ao Bernardo pelas boas risadas e

discussão sobre o blotting, e à Pauline, que com toda sua paciência me ensinou muito sobre citometria e coletas de tecidos, foram tantas horas juntas que criamos uma amizade. Obrigada por terem feito parte da minha história acadêmica.

Agradeço ao PPG Bioquímica, por viabilizar um local de aprendizado e discussão incomparável, com professores e outros profissionais de excelência, oferecendo apoio e compartilhando ensinamentos com todos os alunos. À secretaria do PPG, sempre disponível para auxiliar os alunos em quaisquer situações, em especial à Cleia e ao Giordano. Aos trabalhadores da recepção e do biotério, responsáveis por manter o ambiente acolhedor e produtivo. Agradeço também as agências de fomento, em especial ao CNPq.

Gostaria também de agradecer à minha família pelo apoio e amor incondicional. Aos meus pais, obrigada por serem tão apoiadores de todos os meus sonhos, por não medirem esforços para me ajudar em tudo e por estarem presentes em cada uma das etapas, vocês são tudo para mim! Agradeço também ao meu namorado Rafael, companheiro de tantos anos, que viveu todas as emoções ao meu lado. Obrigada por ser esse parceiro de vida tão incrível!

Aos amigos Letícia, Daniela e Marcelo, que são ombro amigo, diversão, auxílio e carinho, que acompanharam cada pequeno passo dessa caminhada e que certamente são os melhores que eu poderia ter ao meu lado. Gratidão por ter vocês em minha vida!

As amigas Monique e Juliana, que conheci na reta final do doutorado, mas que fizeram toda diferença para que esse período, cheio de adrenalina e emoções se tornasse mais leve. Gratidão por serem tão sensíveis e carinhosas, e por me acolherem com tanto amor. Vocês são muito especiais.

Por fim, agradeço a Deus por me conceder a vida e dar-me uma família maravilhosa, amigos e resiliência para nunca desistir dos meus sonhos.

**“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”**

Clarice Lispector

## SUMÁRIO

<b>PARTE I</b> .....	10
<b>RESUMO</b> .....	11
<b>ABSTRACT</b> .....	12
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	13
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1 Fatores ambientais no período perinatal: impacto na saúde da prole .....	15
1.2 Separação materna causa alterações centrais e periféricas que influenciam o comportamento da prole .....	17
1.3 Depressão e metabolismo energético .....	20
1.4 Consumo de azeite de oliva: possível fator programador do comportamento e do metabolismo .....	22
<b>2. RELEVÂNCIA GERAL</b> .....	26
<b>3. OBJETIVO GERAL</b> .....	27
3.1 Objetivos específicos.....	27
<b>PARTE II</b> .....	28
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Artigo de revisão a ser publicado: .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
“Diets containing different fatty acids during perinatal period: Effects on hippocampal functionality and behavior throughout life” .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Artigo publicado: .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
“Olive oil-rich diet during pregnancy/lactation attenuated the early life stress effects on depressive-like behavior and altered energy metabolism in the dorsal hippocampus in a sex-specific manner” .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Artigo a ser publicado: .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
“Consumption of olive oil during pregnancy and lactation prevents the effects caused by maternal separation on neurogenesis and astrogenesis in adult animals” ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>



<b>PARTE III</b> .....	135
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	136
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES</b> .....	151
<b>6. PERSPECTIVAS</b> .....	153
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	154
<b>ANEXOS</b> .....	181
Anexo 1 – Carta de aprovação CEUA.....	182
Anexo 2 – Histórico do curso.....	183
Anexo 3 - Trabalhos apresentados em eventos.....	184
Anexo 4 – Premiações.....	185
Anexo 5 - Minicursos e organização de eventos.....	186
Anexo 6 – Colaborações.....	187

# **PARTE I**

## RESUMO

O estado nutricional materno durante a gestação e lactação, pode ter impacto direto no desenvolvimento do filhote e atuar de forma terapêutica em situações de estresse no início da vida. A separação materna (SM), é considerada um modelo de estresse, que consiste na ruptura da ligação mãe-filhote e que pode programar o metabolismo e o comportamento dos filhotes na vida adulta de maneira sexo-específica. A SM pode induzir alterações hipocâmpais que parecem estar intimamente correlacionadas com o desenvolvimento da depressão e, de modo geral, o estresse pode afetar outros fatores como o metabolismo energético, função mitocondrial, neurogênese e astrócitos. Nesse sentido, uma estratégia não farmacológica com característica neuroprotetora é o consumo de azeite de oliva (AO), que possui nutrientes que podem agir em diferentes regiões encefálicas, atuando na ativação de proteínas sensoras do metabolismo energético, manutenção da integridade mitocondrial e da barreira hematoencefálica (BHE), além de estar relacionado com neurogênese e prevenção de doenças neuropsiquiátricas. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos do consumo de uma dieta rica em AO no período gestacional/lactacional sobre o comportamento do tipo depressivo e fatores associados ao desenvolvimento da depressão em ratos submetidos à SM. No capítulo I realizou-se um compilado de dados da literatura acerca da importância do consumo de ácidos graxos (AG) durante o período perinatal, destacando os efeitos sobre o hipocampo e comportamento. A revisão forneceu evidências de que o ambiente intrauterino e pós-natal do filhote é modulado pela dieta materna. Por exemplo, o hipocampo durante as fases iniciais do desenvolvimento está passando por constantes processos de maturação e desenvolvimento e se mostrou extremamente modulado pelo consumo de dietas materna contendo diferentes AGs. Alterações precoces na sinaptogênese, na neurogênese, na astrogênese e na resposta inflamatória parecem estar diretamente relacionadas aos desfechos comportamentais dependentes do hipocampo na idade adulta. No capítulo II, utilizando modelo experimental de SM, observamos que o consumo de dieta materna contendo AO preveniu o ganho de peso nos ratos machos e diminuiu o comportamento anedônico induzido pela SM em ambos os sexos. De forma sexo específica, o AO preveniu os efeitos da SM sobre comportamento depressivo avaliado pelo nado forçado nos machos, bem como reduziu espécies reativas de oxigênio e aumentou a atividade de enzimas antioxidantes. Além disso, essa dieta mostrou efeitos específicos do sexo diminuindo a massa e o potencial mitocondrial, reduzindo a ativação de AMPK e aumentando o imunoconteúdo de sinaptofisina e da proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD-95) no hipocampo dorsal (HD) dos machos. Já a SM, causou diminuição da produção de radicais livres e diminuição do imunoconteúdo de SIRT1 no HD também dos machos. No capítulo III, utilizamos o mesmo modelo experimental para buscar compreender melhor os mecanismos de atuação do AO sobre a funcionalidade do hipocampo dorsal. Observamos que a dieta materna causou um aumento no imunoconteúdo de claudina-5 nos machos. Os filhotes separados provenientes de mães que consumiram AO apresentaram um aumento na marcação de astrócitos e ainda preveniram a redução da neurogênese causada pela SM. Dessa forma, conforme o capítulo I observamos a importância do consumo de AGs durante o período perinatal, e demonstramos através dos capítulos II e III que o consumo de AO durante o período perinatal atua como fator protetor em indivíduos que passaram pela SM, prevenindo o comportamento do tipo depressivo, possivelmente por meio de mecanismos relacionados ao metabolismo energético, sistema antioxidante, astrogênese e neurogênese.

**Palavras chaves:** Azeite de oliva; Separação materna; Depressão; Metabolismo energético; Neurogênese; Astrócitos; Diferenças sexo-específicas.

## ABSTRACT

Maternal nutritional status during pregnancy and lactation can have a direct impact on the development of the offspring and act therapeutically in stressful situations in early life. Maternal separation (MS) is considered a model of stress, which consists of the rupture of the mother-pup bond and that can program the metabolism and behavior of the pups in adult life in a sex-specific way. MS can induce hippocampal changes that seem to be closely correlated with the development of depression and, in general, stress can affect other factors such as energy metabolism, mitochondrial function, neurogenesis and astrocytes. In this sense, a non-pharmacological strategy with a neuroprotective characteristic is the consumption of olive oil (OO), which has nutrients that can act in different brain regions, acting on the activation of proteins that sense energy metabolism, maintenance of mitochondrial integrity and the blood-brain barrier. (BBB), in addition to being related to neurogenesis and prevention of neuropsychiatric diseases. Thus, the objective of this work was to investigate the effects of the consumption of a diet rich in OO in the gestational/lactational period on depressive-like behavior and factors associated with the development of depression in rats submitted to MS. In chapter I, a compilation of literature data was carried out on the importance of fatty acid (FA) consumption during the perinatal period, highlighting the effects on the hippocampus and behavior. The review provided evidence that the pup's intrauterine and postnatal environment is modulated by the maternal diet. For example, the hippocampus during the early stages of development is undergoing constant maturation and development processes and has been shown to be extremely modulated by the consumption of maternal diets containing different FAs. Early changes in synaptogenesis, neurogenesis, astrogenesis, and the inflammatory response appear to be directly related to hippocampus-dependent behavioral outcomes in adulthood. In chapter II, using an experimental model of MS, we observed that the consumption of maternal diet containing OO prevented weight gain in male rats and decreased the anhedonic behavior induced by MS in both sexes. In a sex-specific way, OO prevented the effects of MS on depressive behavior assessed by forced swimming in males, as well as reduced reactive oxygen species and increased the activity of antioxidant enzymes. In addition, this diet showed sex-specific effects by decreasing mitochondrial mass and potential, reducing AMPK activation, and increasing the immunocontent of synaptophysin and postsynaptic density protein 95 (PSD-95) in the dorsal hippocampus (DH) of males. MS, on the other hand, caused a decrease in the production of free radicals and a decrease in the immunocontent of SIRT1 in DH also in males. In chapter III, we used the same experimental model to better understand the mechanisms of action of the OO on the functionality of the DH. We observed that maternal diet caused an increase in claudin-5 immunocontent in males. Separated offspring from mothers who consumed OO showed an increase in astrocyte labeling and even prevented the reduction in neurogenesis caused by MS. Thus, according to chapter I, we observe the importance of FAs consumption during the perinatal period, and we demonstrate through chapters II and III that OO consumption during the perinatal period acts as a protective factor in individuals who have undergone MS, preventing the behavior of the depressive type, possibly through mechanisms related to energy metabolism, antioxidant system, astrogenesis and neurogenesis.

**Keywords:** Olive oil; Maternal separation; Depression; Energy metabolism; Neurogenesis; astrocytes; Sex-specific differences.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPK – Proteína Cinase Ativada por AMP, do inglês *AMP-activated protein kinase*

ATP - Trifosfato de Adenosina, inglês *adenosine triphosphate*

AO – Azeite de Oliva

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*

BHE - Barreira Hematoencefálica

CAT – Catalase

DCX - Doublecortina, do inglês *doublecortin*

ERO – Espécies Reativas de Oxigênio

GFAP - Proteína Ácida Fibrilar Glial, do inglês *glial fibrillary acidic protein*

GPx – Glutathione Peroxidase

HD - Hipocampo Dorsal

HPA- Hipotálamo - Pituitária - Adrenal

IL - Interleucina

MUFAs - Ácidos Graxos Monoinsaturados, do inglês *monounsaturated fatty acids*

NAD - Nicotinamida Adenosina Dinucleotídeo

NF- $\kappa$ B - Fator nuclear  $\kappa$ B, do inglês *nuclear factor- $\kappa$ B*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OS – Óleo de Soja

PPAR- $\gamma$  – Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomo Gama, do inglês *gamma peroxisome proliferator*

PSD-95 - Proteína de Densidade Pós-sináptica 95, do inglês *postsynaptic density protein 95*

PUFAs - Ácidos Graxos Poli-insaturados, do inglês *polyunsaturated fatty acids*

SIRT1 – Sirtuína 1, do inglês *sirtuin-1*

SM – Separação Materna

SNC - Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido Dismutase

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ , do inglês *tumor necrosis factor alpha*

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Fatores ambientais no período perinatal: impacto na saúde da prole**

O período perinatal compreende desde o início da gestação até a primeira infância dos roedores. Esse período é significativamente influenciado por fatores ambientais que podem induzir uma programação no comportamento e no metabolismo da prole (Miller e Georgieff, 2017). O termo programação descreve o quanto o feto ou animal recém-nascido sente e responde ao ambiente em que está exposto, podendo desencadear consequências para saúde e aumentar a susceptibilidade a doenças (Entringer et al., 2012; Kwon et al., 2017). A influência da nutrição durante a gestação e a exposição ao estresse nos primeiros dias de vida são fatores que podem afetar o desenvolvimento encefálico do feto e dos animais (Tau e Peterson, 2010). Isso é possível porque durante o período perinatal o desenvolvimento encefálico é particularmente plástico, sendo sensível às variações do ambiente, portanto, pequenas alterações na estrutura e função cerebral pode implicar em desfechos negativos na saúde mental dos animais adultos (Bale et al., 2010; Hanson et al., 2011; Buss et al., 2012).

O estado nutricional materno durante a gravidez é um fator relevante para o ambiente intrauterino, pois a fisiologia da prole pode ser alterada dependendo da qualidade e/ou quantidade de alimento ingerido (Reynolds et al., 2017; Kereliuk et al., 2017). A placenta realiza algumas ações importantes para o metabolismo fetal, facilitando a passagem de nutrientes, armazenando lipídeos, produzindo alguns aminoácidos e contribuindo para o tamponamento das flutuações de glicose (Rao et al., 2013). Assim, a placenta forma um elo entre a mãe e os filhotes, e os nutrientes ingeridos pela mãe terão impacto direto no desenvolvimento fetal pois fornecerão energia, proteínas, ácidos graxos essenciais e outros micronutrientes necessários para os processos bioquímicos e para síntese de tecidos do sistema nervoso central (SNC) (Rao et al., 2013). Uma característica importante desse período é que há um aumento de albumina no líquido cefalorraquidiano dos roedores durante

o final da gestação e nos primeiros dias de vida, o que coincide com o estágio máximo de crescimento cerebral, sugerindo a passagem de albumina para o cérebro através da barreira hematoencefálica durante o período perinatal. Quando na circulação fetal, a albumina é o principal veículo dos ácidos graxos (Laborda et al., 1989; Habgood et al., 1992; Ohsugi et al., 1992). Nesse sentido, a composição da dieta parece ser extremamente relevante, estudos mostraram que mães que consomem dietas altamente calóricas (ricas em gordura saturada) induziram síndrome metabólica, aumento do peso corporal, resistência à insulina e comportamento do tipo depressivo na prole adulta (Anderson et al., 2001; André et al., 2014; Hassan et al., 2019). No entanto, ratas prenhes submetidas à um modelo de diabetes gestacional e recebendo dieta com azeite de oliva (AO) rica em ácidos graxos monoinsaturados (MUFAS), mostrou uma redução nas alterações metabólicas induzida pela diabetes (Fornes et al., 2020), reforçando que a qualidade e quantidade do alimento ingerido são aspectos importantes.

O estresse no início da vida também pode programar o metabolismo e levar a consequências na vida adulta (Pervanidou e Chrousos, 2018). Em humanos, trauma na infância, negligência e abuso podem contribuir para a obesidade, síndrome metabólica, prejuízo cognitivo e desenvolvimento de desordens mentais (Lobstein e Dibb, 2005; Ménard et al., 2016; Hemmingsson, 2018). Em roedores, a separação materna (SM) tem sido usada para estudar o estresse no início da vida, caracterizando um modelo que induz efeitos adversos na idade adulta que se assemelham aos efeitos encontrados em humanos (Ménard et al., 2016). Os animais submetidos a este tipo de intervenção precoce, considerando o tempo de separação, a idade e o sexo, mostraram um aumento na reatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), na ingestão alimentar, no peso corporal e apresentaram prejuízo cognitivo, ansiedade e depressão (Jahng, 2011; Miki et al., 2013; Ruiz et al., 2018; Ströher et al., 2020). Assim, a qualidade da experiência vivida pelo filhote, especialmente a



interação com a mãe, pode contribuir para a resiliência ou vulnerabilidade na vida adulta (Bale e Epperson, 2015; Alyamani e Murgatroyd, 2018).

## **1.2 Separação materna causa alterações centrais e periféricas que influenciam o comportamento da prole**

A SM é considerada um modelo animal de estresse no início da vida que consiste na ruptura da ligação mãe-filhote, o que pode induzir um estado perturbado do comportamento maternal (Swain et al., 2007). A SM realizada por longos períodos nos roedores demonstrou algumas alterações metabólicas e comportamentais bem consistentes na prole adulta. Em alguns estudos foi observado um maior risco metabólico induzido pela SM. Esse risco foi determinado pois os animais na idade adulta apresentaram aumento plasmático (no jejum) de triglicerídeos, colesterol total e corticosterona. Também foi observado aumento no consumo alimentar, no peso corporal e no depósito de gordura abdominal (Silveira et al., 2004; Jahng, 2011; Miki et al., 2013; Ruiz et al., 2018; Ströher et al., 2020). Interessante comentar que alterações metabólicas podem ser fator de risco para o surgimento da síndrome metabólica e obesidade que podem estar associadas ao desenvolvimento de depressão (Luppino et al., 2010; Pan et al., 2012; Jantaratnotai et al., 2017; Alonso-Caraballo et al., 2019).

Com relação aos achados comportamentais, os animais submetidos à separação de suas mães no início da vida apresentaram maior vulnerabilidade ao estresse pós-traumático, maior comportamento do tipo ansioso e do tipo depressivo na idade adulta (Diehl et al., 2007; Diehl et al., 2012; Diehl et al., 2014; Zalosnik et al., 2014; Markostamou et al., 2016). Alguns autores propuseram que a SM pode ser uma intervenção que tanto para as mães quanto para prole pode levar a um comportamento do tipo depressivo, sugerindo ser um forte modelo para estudar a depressão (Cryan et al., 2002; Eklund et al., 2009). Outra

característica importante a ser considerada são os aspectos sexo específicos, um recente estudo de He e colaboradores (2020) demonstrou que os filhotes que passaram pela SM nos primeiros dias de vida, somente os machos, desenvolveram depressão na adolescência. No entanto, estudos em humanos relatam que a depressão tem duas vezes mais probabilidade de afetar mulheres do que homens (Holbrook et al., 2001; Holbrook e Hoyt, 2004; Duman et al., 2016; Salk et al., 2017). Sabe-se que o sexo modula a resposta e o processamento do estresse em vários níveis (Goodwill et al., 2019; Brivio et al., 2020), por isso, estudar as diferenças sexo específicas contribui para a compreensão da origem das diferenças sexuais nos transtornos psiquiátricos.

Outro aspecto importante a se considerar é que a estrutura e a função do hipocampo são extremamente susceptíveis aos efeitos do estresse no início da vida (Ruiz et al., 2018; Zhang et al., 2018; Cui et al., 2020). Tratando-se da estrutura, o hipocampo é dividido em duas partes: porção dorsal e porção ventral. A maioria dos estudos defende que o hipocampo dorsal está implicado na memória e na navegação espacial e que o hipocampo ventral medeia comportamentos relacionados à emoção e estresse, no entanto, essa divisão clássica vem sendo questionada (Strange et al., 2014). Estudos têm demonstrado que o hipocampo dorsal é mais vulnerável aos efeitos do estresse, como a SM (Ruiz et al., 2018; Criado-Marrero et al., 2019), e o estresse crônico leve (Abe-Higuchi et al., 2016; Khan et al., 2019a). Além disso, alterações no hipocampo estão correlacionadas com o desenvolvimento de depressão em roedores que passaram por estresse no início da vida (Lo Iacono et al., 2015; Zhang et al., 2018; Cui et al., 2020). Por sua vez, o tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina melhora o fenótipo depressivo, atuando sobre moléculas no hipocampo dorsal e não no ventral em modelo animal de depressão (Poggini et al., 2019).

Um processo que pode ser afetado pelo estresse no início da vida é a neurogênese. Durante as fases iniciais do desenvolvimento o hipocampo apresenta um aumento na

neurogênese e densidade dos espinhos dendríticos até antes da puberdade, e diminui na idade adulta (Crews et al., 2007; Weitzdörfer et al., 2008), entretanto, a neurogênese na idade adulta tem sido cada vez mais descrita na literatura (Ming e Song, 2011), assim como a possibilidade de se induzir um aumento na neurogênese (Urbán e Guillemot, 2014). Já foi descrito que animais que passam pela SM apresentam uma redução na capacidade das células precursoras neurais adultas de se diferenciarem em neurônios (Boku et al., 2015), de modo geral, o estresse perinatal parece suprimir a neurogênese hipocampal (Loi et al., 2014). Além disso, o estresse no início da vida parece afetar também outra importante célula do SNC, os astrócitos, que além de dar suporte aos neurônios, possuem funções especializadas na indução e regulação da barreira hematoencefálica (BHE), promovem a plasticidade sináptica e atuam coordenando a atividade neuronal via comunicação direta com os neurônios e as células-tronco neurais no cérebro adulto (Middeldorp e Hol, 2011). A literatura relata que a SM leva a uma redução na marcação com GFAP (do inglês: *glial fibrillary acidic protein*), que é um marcador estrutural de astrócitos (Abbink et al., 2019), e alterações nessa proteína parecem estar relacionadas a psicopatologias como a depressão (Cobb et al., 2016). Ainda, danos à essas células, especialmente aos astrócitos, pode estar envolvido com o desenvolvimento de neuroinflamação, uma condição que envolve a liberação de fatores de transcrição, citocinas e quimiocinas, entre elas o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL) IL-6 e IL-1 $\beta$ , que podem causar danos à BHE (Alam et al., 2016; Varatharaj e Galea, 2017; Wang et al., 2018).

Nesse sentido, as evidências científicas sugerem que o modelo de SM em roedores pode causar alterações centrais e periféricas, induzindo alterações neuroquímicas especialmente no hipocampo dorsal, que contribuem para o desenvolvimento do comportamento do tipo depressivo.

### **1.3 Depressão e metabolismo energético**

A depressão é uma doença psiquiátrica que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) afeta mais de 264 milhões de pessoas de diferentes idades no mundo (OMS, 2019). Essa patologia está intimamente associada com a exposição a eventos estressores no início da vida (Saleh et al., 2017; Ruiz et al., 2018). Os principais sintomas em humanos podem ser caracterizados por perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, redução da motivação, tristeza, humor deprimido, pensamentos suicidas, distúrbios do sono e do apetite, cansaço e perda na concentração (Rahim e Rashid, 2017). Em modelos animais é possível observar o comportamento do tipo depressivo através da falta de motivação para executar determinada tarefa, como a imobilidade na tarefa do nado forçado e a anedonia (perda da capacidade de sentir prazer) (Slattery e Cryan, 2012; Bogdanova et al., 2013; Grillo, 2016; Arcego et al., 2018).

A patofisiologia da depressão ainda não está completamente elucidada por ser uma doença multifatorial. O desequilíbrio neuroquímico em certas regiões do SNC, a regulação da plasticidade sináptica e alterações no metabolismo energético seguido de disfunções mitocondriais, são mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da depressão (Nestler et al., 2002; Abe-Higuchi et al., 2016; Zhang et al., 2018). Um prejuízo na regulação do metabolismo energético no cérebro pode ser um fator crucial para o desenvolvimento e progressão da depressão maior (Bansal e Kuhad, 2016; Liu et al., 2019). Os mecanismos moleculares envolvidos com a homeostase energética são extremamente importantes, uma vez que, o cérebro requer energia para inúmeros processos bioquímicos (Bélanger et al., 2011). Neste contexto, a mitocôndria exerce um papel essencial para o funcionamento do tecido nervoso, porque é chave na regulação dos sinais dos neurotransmissores e contribui para o fornecimento de energia, homeostase do cálcio e apoptose (MacAskill et al., 2010;

Patergnani et al., 2011; Xavier et al., 2016). A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) e um prejuízo na funcionalidade mitocondrial pode interferir na neuroplasticidade e acelerar a progressão de doenças mentais (Allen et al., 2018).

Proteínas sensoras de energia no SNC também são alvos de estudo na depressão maior. A proteína cinase ativada por AMP (AMPK) é essencial para manutenção da homeostase energética celular (Spasić et al., 2009; Lee e Kim, 2013; Garcia e Shaw, 2017). A proteína AMPK é ativada via fosforilação e quando fosforilada pode aumentar a biogênese mitocondrial, e induzir a célula a ativar processos catabólicos para aumentar a produção de ATP (Hardie, 2003). Alguns estudos demonstraram que uma diminuição na sua ativação pode estar envolvida com a patogênese da depressão maior (Odaira et al., 2019; Fang et al., 2020; Luo et al., 2020). Além disso, um estudo mostrou que o uso de tratamento com antidepressivo induziu um aumento no conteúdo de AMPK no hipocampo dos ratos (Xu et al., 2013). A proteína sirtuína 1 (SIRT1) é uma desacetilase dependente de  $\text{NAD}^+$  que possui como função a manutenção do sistema neuronal e comportamental durante o envelhecimento natural, incluindo a plasticidade sináptica e os processos de memória (Lee et al., 2019). A falta de SIRT1 prejudica as funções cognitivas, incluindo memória imediata e aprendizagem espacial (Michán et al., 2010; Herskovits e Guarente, 2014), bem como sua inibição farmacológica leva a um aumento nos comportamentos semelhantes à depressão (Abe-Higuchi et al., 2016). Os níveis de SIRT1 podem ainda ser afetados pelo estresse. Abe-Higuchi e colaboradores (2016) relataram uma redução na atividade de SIRT1 no giro denteado do hipocampo de animais que passaram por estresse crônico. Assim, a regulação do metabolismo energético parece ser um fator crucial para o desenvolvimento e progressão da depressão maior induzida por eventos estressores.

#### **1.4 Consumo de azeite de oliva: possível fator programador do comportamento e do metabolismo**

Atualmente várias são as estratégias terapêuticas para tratar patologias associadas ao estresse como a depressão. Nem sempre os pacientes respondem bem ao uso de antidepressivos, sendo necessário outras abordagens adjuvantes e não farmacológicas para conseguir um resultado satisfatório (MacQueen et al., 2017). Nesse sentido, o consumo de azeite de oliva (AO) tem demonstrado inúmeros benefícios para a saúde, melhorando o comportamento e o metabolismo (Turner et al., 2005; Hwang et al., 2011; Giacomini et al., 2013; Gonçalves-de-Albuquerque et al., 2016).

O AO é um óleo fixo extraído por prensagem do fruto maduro da oliveira, a azeitona, sendo realizada normalmente apenas por pressão física sem utilização de solventes quando se deseja obter um azeite de melhor qualidade, sendo esta, a principal característica que difere o AO dos óleos de sementes, sendo os últimos extraídos por solventes. As variedades de azeitonas mais comuns destinadas a extração do azeite, possuem até 80% em ácido oleico (C:18:1) também chamado de ômega 9 ( $\omega$ 9) seu principal constituinte, e quantidades satisfatórias de ácidos graxos considerados essenciais, compostos sintetizados somente por vegetais sendo fundamentais para o organismo, cuja reposição dos mesmos deve ser feita através da alimentação. Outros constituintes importantes presentes no AO incluem compostos fenólicos, tocoferóis, minerais e vitaminas, sendo uma fonte rica em antioxidantes naturais com elevado poder biológico (Cardoso, 2006). Entre os constituintes identificados na oliveira, e que são responsáveis por muitas das atividades da planta, estão os oleuropeosídeos: oleuropeína e verbacosídeo, os fenóis substituídos como tirosol, hidroxitirosol, os flavonóides e os ácidos cafeico, vanílico, homovanílico, sirínico, p-cumárico, o-cumárico, protocatecuico, p-hidroxibenzóico, e p-hidroxifenilacético (Mello e Pinheiro, 2012). Estes constituintes são encontrados em diferentes proporções nos azeites,

pois suas concentrações dependem de diversos fatores como o tempo da colheita, a variedade da oliveira e a manufatura do azeite.

Estudos epidemiológicos mostraram que o consumo da dieta do Mediterrâneo, que é rica em AO, melhora a função cognitiva e retarda a progressão da doença de Alzheimer (Scarmeas et al., 2009; Gu et al., 2010; de Pablos, et al., 2019). De acordo com Zheng et al. (2015), o AO atua na profilaxia de doenças neurodegenerativas, melhora a função mitocondrial dos neurônios e ainda reduz os efeitos do estresse sobre as células. Vários marcadores biológicos são sensíveis à atuação dos compostos químicos presentes no AO. A melhora cognitiva com o uso de dietas ricas em AO pode ser atribuída a alterações em biomoléculas envolvidas no metabolismo energético, nos marcadores do estresse oxidativo e nos fatores neurotróficos (de Pablos et al., 2019). Com relação ao metabolismo energético, o efeito neuroprotetor do consumo de AO se deve a ativação da AMPK, SIRT1 e do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR- $\gamma$ ), as quais fazem parte de uma rede de proteínas sensíveis à energia, conhecidas por regular a função mitocondrial, a resposta ao estresse oxidativo e manutenção da homeostase metabólica (Zheng et al., 2015; Ramis et al., 2015; Lee et al., 2019).

Com relação ao SNC, tem sido mostrado benefícios no uso de dietas ricas em MUFAS como, por exemplo, o ácido oleico presente no AO (Solfrizzi et al., 2006; Naqvi et al., 2011). Em um estudo experimental foi observado que o consumo de MUFAS na dieta aumentou os níveis plasmáticos e encefálicos do BDNF (Pase et al., 2015). Esta neurotrofina é uma proteína que estimula a formação de novas células neurais e pode diminuir os efeitos negativos do estresse no cérebro, pois membranas celulares ricas em MUFAS são mais resistentes ao dano oxidativo, permitem manter a integridade mitocondrial e proteger as células da morte celular (Bello et al., 2006). Além disso, baixos níveis de BDNF estão associados com depressão e Alzheimer (Fehér et al., 2009). Importante destacar que o ácido

oleico pode ser sintetizado e liberado pelos astrócitos como fator neurotrófico para os neurônios, tendo ação semelhante à de outras neurotrofinas (Taberner et al., 2001, Rodríguez-Rodríguez et al., 2004; Polo-Hernández et al., 2014). Em neurônios cultivados, o ácido oleico aumentou a expressão da doblecortina (do inglês, DCX) e aumentou a expressão da sinaptotagmina e da proteína de densidade pós-sináptica (PSD-95), ambas proteínas envolvidas na sinaptogênese (Polo-Hernández et al., 2014). Dessa forma, o ácido oleico parece desempenhar um papel importante durante o desenvolvimento perinatal do cérebro, e que pode ser carregado pela albumina. Assim, o estado nutricional durante o período perinatal tem impacto em importantes funções cerebrais que dependem da qualidade e quantidade da ingestão de ácidos graxos (AG) (Chianese et al., 2017).

Outra característica do AO é a presença dos compostos fenólicos, que agem como antioxidantes que são capazes de sequestrar os radicais livres protegendo as células contra danos oxidativos e contribuindo significativamente para melhorar a saúde (Cicerale et al., 2010). Evidências sugerem que o uso do AO melhora a função mitocondrial e reduz o estresse oxidativo pela ativação da via AMPK no cérebro (Zheng et al., 2015) e um dos seus possíveis ativadores é a SIRT1 (Price et al., 2012). Zheng e colaboradores (2015) mostraram que os efeitos benéficos do consumo de AO são baseados na capacidade de melhorar a função mitocondrial, como o fator de transcrição para as enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase e assim, melhorar a função cognitiva. De acordo com os resultados encontrados em diferentes estudos, o consumo de AO pode exercer um papel protetor para o metabolismo e o comportamento dos animais.

Interessante destacar, que o estudo de Al Rihani e colaboradores (2019) reuniu artigos que demonstram que o consumo de AO extra virgem melhora a integridade e a função da BHE. Além disso, já foi descrito que alguns compostos presentes no AO, como o hidroxitiroso, são capazes de atravessar a BHE (D'Angelo et al., 2001; Wu et al., 2009), o



consumo de dieta enriquecida com oleuropeína reduz a neuroinflamação através da inibição da via NF- $\kappa$ B (Abdallah et al., 2022), o que reforça os indícios de que o AO possui efeitos neuroprotetores, principalmente relacionados à função cognitiva (Scarmeas et al., 2009). Estes dados são importantes pois, como já mencionado anteriormente, o hipocampo adulto continua realizando processos plásticos como a neurogênese, que pode ser influenciada por diferentes fatores ambientais (Cope e Gould., 2019). Ainda, os astrócitos, que desempenham diversas funções relacionadas ao funcionamento cerebral, são sabidamente sensíveis à alterações nutricionais, além de integrar os sinais relacionados ao estresse e resposta imune, ou seja, eles respondem a sinais endógenos e exógenos para modular a função neuronal (Abbink et al., 2019). Nesse sentido, alguns agentes antidepressivos utilizados no tratamento da depressão parecem recuperar o fenótipo dos astrócitos, contribuindo para sua funcionalidade e ressaltando que a melhora funcional dessa célula pode ser estratégica para o tratamento da depressão (Czéh e Di Benedetto, 2013).

Sendo assim, o consumo de AO parece exercer um efeito promissor na programação neurobiológica de animais que passam por estresse no início da vida, apresentando efeito neuroprotetor e colaborando para a prevenção de desfechos que culminam no desenvolvimento de depressão.

## **2. RELEVÂNCIA GERAL**

A depressão é um transtorno psiquiátrico altamente prevalente na população mundial. Por tratar-se de uma fisiopatologia multifatorial, diversos estudos têm buscado compreender seus mecanismos e assim sugerir abordagens terapêuticas. Sua origem ainda permanece desconhecida, entretanto, sabe-se que fatores ambientais estão associados ao desenvolvimento da depressão, principalmente os relacionados ao início da vida. Por isso, torna-se indispensável a realização de pesquisas que abordem este tema.

Visto essa necessidade, este trabalho propõe estudar os efeitos do consumo de AO durante a gestação e lactação em um modelo animal de estresse no início da vida que é capaz de induzir o comportamento do tipo depressivo, a SM. Por se tratar de um alimento com potencial efeito neuroprotetor, o AO é um forte candidato como adjuvante no tratamento da depressão e como fator preventivo aos efeitos da SM.

### **3. OBJETIVO GERAL**

Investigar os efeitos do consumo de uma dieta rica em AO no período gestacional/lactacional sobre o comportamento do tipo depressivo e fatores associados ao desenvolvimento da depressão em ratos submetidos à SM.

#### **3.1 Objetivos específicos**

##### CAPÍTULO I

- Redigir um artigo de revisão acerca de estudos em modelos animais e investigar os efeitos do consumo materno de dieta rica em diferentes tipos e quantidades de ácidos graxos sobre a funcionalidade hipocampal e alterações comportamentais observadas ao longo da vida dos filhotes.

##### CAPÍTULO II

- Investigar se uma dieta materna rica em AO durante a gestação/lactação poderia atenuar os efeitos da SM sobre o comportamento do tipo depressivo e o metabolismo energético no hipocampo dorsal de ratos machos e fêmeas na idade adulta.

##### CAPÍTULO III

- Avaliar se o consumo de dieta contendo AO durante a gestação e lactação previne os efeitos causados pela SM sobre a integridade da BHE, neuroinflamação, neurogênese e astrogênese no hipocampo dorsal de ratos machos e fêmeas na idade adulta.

## **PARTE II**

## **PARTE III**

#### **4. DISCUSSÃO**

Um ramo da ciência que estuda as origens desenvolvimentistas da saúde e doença (DOHAD), propõe que a exposição a determinados fatores ambientais durante o período perinatal, pode desencadear uma vulnerabilidade tardia a doenças. Nesse sentido, a nutrição materna pode ser um fator determinante para a programação do metabolismo, do desenvolvimento encefálico e do comportamento da prole. O período de gravidez e o pós-parto requer, para as mães, uma dieta variada e um aumento da ingestão alimentar, assim como mudanças no sistema digestório para facilitar a absorção de nutrientes com o intuito suprir as necessidades energéticas das altas demandas metabólicas que surgem durante essa fase (Zeng et al., 2017). A placenta forma um elo entre a mãe e os filhotes, e os nutrientes ingeridos pela mãe terão impacto direto no desenvolvimento fetal pois fornecerão energia, proteínas, ácidos graxos essenciais e outros micronutrientes necessários para os processos bioquímicos e para síntese de tecidos do sistema nervoso central (SNC) (Rao et al., 2013). Então, a qualidade e o tipo de alimento ingerido podem ter um impacto direto na saúde da prole ao longo da vida. O estudo de Lu et al. (2018) observou que mulheres grávidas que consumiram frequentemente leite em suas dietas, e com uma menor frequência consumiram vegetais, tiveram um aumento na probabilidade de ter um parto prematuro. Em contrapartida, a alta aderência de uma dieta rica em vegetais, frutas, legumes, nozes, produtos lácteos, peixes e AO foi associada a diminuição de sintomas de depressão pós-parto (Chatzi et al., 2011). Em modelos experimentais, outros estudos indicaram que o consumo em excesso de gordura saturada durante o período perinatal resultou em neurodesenvolvimento tardio, dano hipocampal, e maior predisposição ao desenvolvimento de comportamento do tipo depressivo nos filhotes na idade adulta (Boitard et al., 2012; Boitard et al., 2016; Giriko et al., 2013; Mendes-da-Silva et al., 2014). No entanto, outros estudos mostraram que a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados poderiam reduzir as alterações observadas sobre

o dano hipocampal e os desfechos negativos sobre o comportamento cognitivo e emocional da prole na idade adulta (Vinot et al., 2011; Weiser et al., 2015; Vines et al., 2012).

As evidências científicas apontam para a extrema vulnerabilidade do ambiente intrauterino e pós-natal aos efeitos do consumo materno de diferentes dietas. Nesse sentido, nós desenvolvemos o capítulo I desta tese por meio de uma revisão bibliográfica. O nosso interesse foi direcionar a nossa pesquisa para o consumo de dietas contendo diferentes conteúdos de gorduras durante o período perinatal, trazendo as principais vias moleculares no hipocampo de animais ao longo da vida, que foram sensíveis aos efeitos da nutrição materna. Além disso, buscamos investigar quais seriam os desfechos comportamentais observados nesses animais. Os principais objetivos dessa revisão foram trazer mais conhecimento sobre o período perinatal e o desenvolvimento hipocampal da prole, além de compreender como dietas ricas em diferentes tipos e quantidades de gorduras poderiam modular o hipocampo e o comportamento da prole ao longo da vida.

O período perinatal compreende desde o início da gestação até a primeira infância dos roedores e é vulnerável aos fatores ambientais (Miller e Georgieff, 2017). A nutrição materna pode ser um fator ambiental programador do desenvolvimento encefálico da prole. Durante a fase embrionária e o início do período pós-natal o cérebro da prole está realizando alguns processos como: invasão microglial, neurogênese, sinaptogênese e astrogênese (Reemst et al., 2016). Particularmente, o hipocampo é uma estrutura encefálica que inicia o seu processo de maturação, com uma densidade de espinhos dendríticos, neurogênese, sistemas de neurotransmissores e proteínas de sinalização, mais baixo ao nascer, aumentando até chegar a puberdade e reduzindo novamente na idade adulta (Pokorný and Yamamoto, 1978; Hsia et al., 1998; Spear et al., 2000; Crews et al., 2007; Cellot e Cherubini, 2013). Nesse sentido, o hipocampo é uma região encefálica extremamente sensível à exposição do ambiente.

Dietas contendo diferentes conteúdos de ácidos graxos podem modular o desenvolvimento encefálico, uma vez que, os AGs são um dos principais componentes das membranas neurais, e quando consumidos pela mãe durante a gestação, em quantidades adequadas, são necessários para o desenvolvimento e crescimento dos filhotes. Principalmente na fase tardia da gestação, a mãe aumenta os estoques de gordura e desencadeia hiperlipidemia para promover adaptações metabólicas que favorecem o crescimento fetal (Prentice e Goldberg, 2000; Herrera, 2002; Herrera et al., 2006). Além disso, os AGs podem proporcionar o desenvolvimento de aspectos funcionais e estruturais da unidade placenta-feto (Duttaroy e Basak, 2022).

No capítulo I, nós verificamos os efeitos do consumo de diferentes tipos e quantidades de AGs durante o período perinatal sobre a funcionalidade hipocampal e o comportamento da prole ao longo da vida. Os estudos em modelos animais apresentaram algumas diferenças nos seus resultados dependentes exclusivamente da idade, da quantidade e/ou a fonte de gordura e o tempo do protocolo experimental. Os estudos que forneceram 40-60% de AGs saturados na dieta materna, durante o período perinatal, desencadearam um prejuízo na funcionalidade do hipocampo principalmente na idade adulta da prole. As principais alterações moleculares encontradas no hipocampo da prole foram: (1) aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, (2) redução da expressão de proteínas envolvidas com a plasticidade sináptica, (3) redução do imunoconteúdo de BDNF e (4) prejuízo da neurogênese.

O hipocampo é uma região necessária para a modulação da memória, do aprendizado e do comportamento emocional (Boitard et al., 2012; Cui et al., 2012; Boitard et al., 2014). A inflamação hipocampal e a redução no imunoconteúdo de BDNF tem sido associado com o prejuízo na memória e no aprendizado de filhotes que foram expostos a uma dieta materna rica em gordura saturada (Bilbo e Tsang, 2010; Boitard et al., 2012; Cui et al., 2012;



Valladolid-Acebes et al., 2012; Davidson et al., 2013; Boitard et al., 2014). Além disso, alterações no desenvolvimento hipocampal, na plasticidade sináptica e redução da neurogênese estão intimamente ligadas a patofisiologia do comportamento do tipo depressivo e ansioso observado na prole adulta (Giriko et al., 2013; Mendes-da-Silva et al., 2014). Na mesma direção, a dieta materna contendo uma razão desequilibrada de ômega-3/ômega-6 ou uma dieta materna deficiente em ômega-3 também induziu um dano hipocampal com prejuízo sobre o comportamento cognitivo e emocional da prole na idade adulta. No entanto, a suplementação com ômega-3 na dieta materna contribuiu para o desenvolvimento do feto e redução do dano hipocampal, assim como, melhora sobre a memória e comportamento do tipo depressivo na prole. Um aspecto importante encontrado no capítulo I foi com relação aos efeitos do ácido oleico sobre desenvolvimento encefálico. O ácido oleico, um AG monoinsaturado, é o principal constituinte do AO. Um estudo realizado em culturas de neurônios de neonatos, mostrou que o ácido oleico aumentou a sinaptogênese e a neurogênese (Polo-Hernández et al., 2014). Interessante, que um estudo recente do nosso laboratório, indicou que o consumo de AO poderia aumentar o imunoconteúdo de proteínas envolvidas com a plasticidade sináptica (Machado et al., 2021). Outros trabalhos, mostraram que o consumo de AO poderia melhorar o cuidado materno prejudicado pela SM, diminuir o comportamento ansioso e melhorar a memória de mães submetidas à SM, aumentar a expressão de BDNF, diminuir o dano mitocondrial e aumentar a atividade de enzimas antioxidantes no hipocampo dorsal da prole na idade adulta (resultados obtidos por trabalhos anteriores ainda não publicados).

Nesse sentido, com a realização da revisão bibliográfica e com a experiência de trabalhos prévios do nosso laboratório, o conhecimento adquirido nos proporcionou a realização de uma questão digna de estudo: Seria possível que o consumo de AO durante a gestação e lactação atuasse como um possível papel neuroprotetor sobre o comportamento e

o metabolismo da prole adulta submetida ao estresse da SM? Para responder essa questão, é necessário comentar alguns aspectos moleculares e comportamentais relacionados com os efeitos da SM.

A SM é considerada um modelo animal de estresse no início da vida que consiste na ruptura da ligação mãe-filhote (Swain et al., 2007). Esse estresse no início da vida pós-natal é outro potente fator programador do metabolismo, do desenvolvimento encefálico e do comportamento da prole na vida adulta (Luppino et al., 2010; Markostamou et al., 2016; Ruiz et al., 2018; Ströher et al., 2020). As alterações induzidas pela SM podem ser sexo-específicas. Alterações metabólicas como: aumento nos níveis plasmático de corticosterona, aumento no consumo alimentar, no peso corporal e no depósito de gordura abdominal foram observadas na prole na idade adulta (Silveira et al., 2004; Jahng, 2011; Miki et al., 2013; Ruiz et al., 2018; Ströher et al., 2020). Outros estudos mostraram que o estresse no início da vida induziu um dano no hipocampo, uma vez que, foi capaz de alterar o metabolismo energético, a plasticidade sináptica, a neurogênese e a maturação astrocitária. O estresse no início da vida pode alterar o metabolismo periférico e modificar a estrutura e a função de regiões encefálicas que podem estar envolvidas com o comportamento emocional (Cui et al., 2020). Com relação aos achados comportamentais, vários estudos já demonstraram que a SM é um modelo de estresse precoce que induz o comportamento do tipo depressivo na idade adulta (Cryan et al., 2002; Eklund et al., 2009; Diehl et al., 2014; Zalosnik et al., 2014; Markostamou et al., 2016). Interessante, que os efeitos observados na prole adulta submetida à SM se assemelham aos efeitos encontrados em indivíduos adultos que passaram por experiências adversas no início da vida. Esse comportamento é duas vezes mais acometido em mulheres do que em homens (Duman et al., 2016; Salk et al., 2017).

Baseado no exposto acima, tanto a nutrição materna quanto a exposição a estressores no início da vida podem programar o metabolismo, a maturação hipocampal e alterar o

comportamento do tipo depressivo da prole ao longo da vida. Assim, tendo em vista a complexidade da fisiopatologia da depressão e a dificuldade de tratar os sintomas, a busca por estratégias terapêuticas adjuvantes ao tratamento farmacológico pode ter uma perspectiva promissora na saúde dos indivíduos. Assim, o segundo capítulo dessa tese verificou os efeitos do consumo de uma dieta rica em AO no período gestacional/lactacional sobre o comportamento do tipo depressivo e fatores associados ao desenvolvimento da depressão em ratos submetidos à SM. No capítulo II, nós avaliamos o comportamento do tipo depressivo da prole adulta por duas tarefas clássicas: a tarefa do nado forçado para verificar a imobilidade e o consumo de sacarose para verificar o comportamento anedônico. No nosso estudo, os ratos machos submetidos à SM aumentaram o tempo de imobilidade e apresentaram comportamento anedônico na idade adulta. Já as ratas fêmeas separadas apenas apresentaram o comportamento do tipo anedônico. Interessante foram as diferenças relacionadas ao sexo observadas nas tarefas comportamentais. Durante o nado forçado é notável que as fêmeas parecem lidar mais facilmente com a execução da tarefa. É possível que as fêmeas sejam mais resistentes aos efeitos do estresse precoce da SM sobre o comportamento do tipo depressivo (Leussis et al., 2012; Goodwill et al., 2019). Além disso, em ratas fêmeas, avaliações comportamentais podem ser influenciadas por diferenças em fases do ciclo estral. Nós avaliamos o ciclo estral após a tarefa comportamental e verificamos que todos os grupos experimentais estavam distribuídos nas diferentes fases do ciclo estral, mas a maioria das ratas estavam em diestro. No entanto, não houve diferenças estatísticas quando utilizamos a fase do ciclo como uma variável. É importante considerar que as tarefas comportamentais utilizam diferentes circuitos neurais e necessitam de diferentes processos bioquímicos. O comportamento anedônico está diretamente relacionado com o circuito da recompensa e envolve a neurotransmissão dopaminérgica (Birnie et al., 2020). É possível que as ratas fêmeas submetidas à SM possam ter alterado o sistema da dopamina. Os ratos

machos também apresentaram uma programação metabólica periférica induzida pela SM durante o início da vida. Nós encontramos maior ganho de peso nos machos submetidos à SM. Estudos epidemiológicos confirmaram que o sobrepeso/obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da depressão maior (Luppino et al., 2010; Pan et al., 2012; Jantaratnotai et al., 2017; Alonso-Caraballo et al., 2019). Nossos achados mostraram que os ratos machos submetidos ao estresse da SM aumentaram o peso corporal na idade adulta e apresentaram um comportamento do tipo depressivo (observado pelo aumento da imobilidade e anedonia), reforçando a associação do sobrepeso com a depressão.

Alterações em proteínas sensoras de energia, proteínas envolvidas com a plasticidade e disfunções mitocondriais são processos envolvidos na patofisiologia da depressão, principalmente por estarem envolvidas com uma cascata que levaria a vias de transdução de sinal alteradas, aumento do estresse oxidativo, respostas inflamatórias, eventos pró-apoptóticos e prejuízo na plasticidade e neurogênese (Picard et al., 2015; Villas Boas et al., 2019). Como disfunções do hipocampo têm sido relatadas repetidamente em relação à depressão (Ruiz et al., 2018; Gulyaeva, 2019; Khan et al., 2019a; Shen et al., 2019), outro aspecto importante é que encontramos uma redução no imunocontéudo de SIRT1 uma proteína desacetilase dependente de NAD<sup>+</sup>, que possui um papel no metabolismo energético, na resposta ao estresse e em outros processos celulares, incluindo regulação epigenética da expressão de genes e regulação do estresse oxidativo (Chang e Guarente, 2014). É possível que a baixa produção de ERO levou a uma diminuição nos níveis de SIRT1 nos ratos machos submetidos à SM. Por outro lado, não houve alteração na proteína SIRT1 no hipocampo dorsal das fêmeas. É possível que a SIRT1 possa estar complexada com os receptores de estrógeno (Khan et al., 2019b). O complexo receptor alfa de estrógeno-SIRT1 funciona como um supressor do gene P53 (Khan et al., 2019b). A proteína P53 está envolvida na comunicação celular, adesão, desenvolvimento e respostas inflamatórias (Lion et al.,

2013; Czarny et al., 2018). Assim, se proteínas relacionadas à SIRT1 estiverem envolvidas na etiologia da depressão, esse padrão de interação poderá representar uma base para as diferenças de suscetibilidade à depressão entre machos e fêmeas. No entanto, mais estudos serão necessários para elucidar as diferenças específicas ao sexo, encontradas com relação ao comportamento do tipo depressivo.

O consumo de AO durante a gestação e lactação, pelo menos em parte, contribuiu para atenuar o comportamento do tipo depressivo em ambos os sexos, uma vez que conseguiu prevenir o comportamento anedônico dos animais. Em ratos machos o AO preveniu o ganho de peso dos animais submetidos à SM. Além disso, o AO reduziu a produção de ERO e aumentou a atividade de enzimas antioxidantes em ambos os sexos. Interessante, que o AO reduziu a ativação da AMPK, diminuiu o número de mitocôndrias e aumentou marcadores de plasticidade no hipocampo de ratos machos. A AMPK é o principal sensor de energia celular, e atua regulando várias vias metabólicas para sustentar a homeostase energética celular (Garcia e Shaw, 2017). É ativada por fosforilação em resposta à baixa energia, o qual é estimulada pelo aumento de AMP, ADP ou  $Ca^{2+}$  e por outros processos, como o aumento de ERO (Hardie, 2007; Garcia e Shaw, 2017). A AMPK tem papel importante em vários processos relacionados ao crescimento e metabolismo celular (Kayampilly e Menon, 2012; Han et al., 2016). Essa enzima é altamente expressa no SNC, particularmente nos neurônios (Han et al., 2016). Por se tratar de um tecido com alta demanda energética, os mecanismos para regular a produção de energia são essenciais para o seu funcionamento adequado. A ativação sináptica demanda uma grande quantidade de energia, e a AMPK é essencial para adaptar as vias produtoras de energia. No cérebro, a atividade da AMPK aumenta em resposta ao estresse metabólico (Garcia e Shaw, 2017) e é elevada em vários distúrbios neurodegenerativos humanos (Mairet-Coello et al., 2013; Coronas-Samano et al., 2016), provavelmente como fator neuroprotetor, pois altera o

metabolismo para favorecer as vias catabólicas. No presente estudo, observamos uma menor proporção de pAMPK:AMPK no hipocampo dos ratos machos cujas mães receberam dieta contendo AO. Esse resultado está de acordo com a baixa produção de ERO e maior atividade de enzimas antioxidantes nesse grupo de animais. A baixa ativação da AMPK no hipocampo dos ratos machos AO, bem como o menor número mitocondrial (sem disfunção mitocondrial), poderiam sugerir um mecanismo compensatório aparentemente relacionado a uma produção eficiente de energia.

É difícil determinar se essa menor atividade da AMPK seria vantajosa ou prejudicial para esses neurônios. Por um lado, em situações de menor energia ou estresse metabólico, a ativação dessa enzima é protetora e permite que a célula responda às suas demandas de energia. Alguns estudos relacionaram a ação de substâncias antidepressivas com o aumento da ativação da AMPK no hipocampo (Huang et al., 2018). No presente estudo, o grupo AO não apresentou comportamento do tipo depressivo. Por outro lado, o aumento da fosforilação da AMPK no hipocampo está associada à doenças neurodegenerativas (Mairet-Coello et al., 2013; Ma et al., 2014; Coronas-Samano et al., 2016) e déficits cognitivos (Coronas-Samano et al., 2016), que foram sugeridos devido à redução dos espinhos dendríticos (Mairet-Coello et al., 2013; Domise et al., 2019), uma vez que a AMPK ativada inibe processos de consumo de energia, como síntese de proteínas, lipídios e carboidratos, necessários para a formação dos espinhos, crescimento e proliferação celular. Portanto, a atividade da AMPK regula a neuroplasticidade associada ao armazenamento da memória, e tem sido proposta como um regulador negativo da plasticidade (Han et al., 2016). Nesse sentido, tem sido proposto (Marinangeli et al., 2018) que a AMPK possa atuar como uma chave metabólica, permitindo a produção de energia para a atividade sináptica ocorrer; no entanto, deve ser desativada posteriormente para permitir a plasticidade sináptica. Nos grupos de ratos machos AO, a baixa produção de ERO e a baixa ativação da AMPK sugerem que as vias metabólicas

favorecidas são as anabólicas, o que possibilitaria a neuroplasticidade e crescimento celular. Para comprovar essa hipótese, nós avaliamos o imunoconteúdo de proteínas envolvidas com a plasticidade sináptica. Foi observado que o consumo de AO durante a gestação e lactação aumentou o imunoconteúdo de sinaptofisina e PSD-95 no hipocampo dorsal dos ratos machos. Assim, esses achados bioquímicos no hipocampo dorsal de ratos machos reforçam que o consumo de AO favorece a neuroplasticidade e pode contribuir para melhorar os sintomas depressivos observados nos animais submetidos ao estresse precoce.

Os resultados obtidos no capítulo I e no capítulo II mostraram que o período perinatal é uma janela crítica do desenvolvimento, onde o feto e o recém-nascido sente e responde ao ambiente ao qual está exposto, podendo desencadear consequências para a saúde e aumentar a susceptibilidade a doenças. Nós vimos no capítulo I que o ácido oleico parece ter uma ação neuroprotetora aumentando a sinaptogênese e a neurogênese em cultura de neurônios de neonatos. No capítulo II verificamos que o consumo de AO (rico em ácido oleico) durante o período perinatal induziu um aumento no imunoconteúdo de proteínas envolvidas com plasticidade sináptica, aumentou a atividade antioxidante e preveniu o comportamento do tipo depressivo nos animais. Nesse sentido, nós resolvemos investigar no capítulo III, se o consumo de AO durante a gestação e lactação, poderia prevenir os efeitos causados pela SM sobre a neuroinflamação, neurogênese e astrogênese no hipocampo dos animais adultos.

Dentre os fatores relacionados com o desenvolvimento da depressão têm-se as alterações em processos no SNC, principalmente em estruturas cerebrais como o hipocampo, sendo amplamente discutidas na literatura. Alguns estudos têm demonstrado que alterações na BHE podem estar relacionadas com o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, isso porque a BHE exerce uma proteção física ao SNC e também atua sobre o metabolismo, contribuindo para a manutenção da homeostase e promovendo um ambiente estável para atividade neuronal (Winkler et al., 2015; Ma et al., 2017; Arora et al., 2019; Huang et al.,

2020). A composição dessa barreira inclui células endoteliais e outras células especializadas como pericitos e astrócitos que atuam de maneira coordenada mantendo a integridade da BHE (Abbott et al., 2006). Entre essas células existem conexões chamadas de junções firmes (do inglês *tight junctions*), com objetivo de manter a permeabilidade (Haseloff et al., 2015). Uma proteína extremamente importante e que está presente nessas junções é a claudina-5, que faz parte de uma grande família de claudinas, e que contribui para o processo de vedação da BHE (Hashimoto et al., 2021). Essa proteína pode ser afetada pelo estresse, e diferentes modelos de estresse no início da vida já foram demonstrados causando uma redução nos níveis de claudina-5 com consequente aumento da permeabilidade da barreira (Greene et al., 2019). No entanto, no nosso estudo, ao avaliarmos o imunoconteúdo dessa proteína nós não encontramos efeito da SM sobre ela, entretanto, vimos que, de maneira sexo-específica, o consumo de dieta materna contendo AO induziu um aumento do imunoconteúdo de claudina-5 no hipocampo dorsal dos machos. Esse achado nos indica que o AO contribui para a manutenção da BHE nesses animais.

Os nutrientes chegam até a BHE através da circulação, e uma célula que pode estar envolvida com a captação, absorção e uso dos nutrientes presentes no AO no cérebro é o astrócito, que além de apresentar um papel no metabolismo de lipídios já descrito na literatura, ele encontra-se em uma posição privilegiada na BHE, que permite o contato direto com os nutrientes (Abbink et al., 2019). Além disso, o aumento na circulação de albumina durante o período perinatal pode favorecer a chegada de ácido oleico ao cérebro e, conseqüentemente, aos astrócitos (Laborda et al., 1989; Habgood et al., 1992; Ohsugi et al., 1992; Polo-Hernández et al., 2014). Uma vez absorvidos, esses AGs podem ser utilizados para manutenção do SNC, principalmente pelo fato de serem constituintes de membranas celulares (Harayama e Riezman, 2018). Nesse estudo, observamos que a SM causou uma redução na astrogênese, mas que o consumo de AO durante a gestação e lactação preveniu



esse efeito, causando um aumento da astrogênese no grupo separado + AO. É possível que estes animais tenham sua BHE mais íntegra e as células foram menos afetadas por alterações metabólicas locais, dessa forma, a produção de astrócitos foi estimulada promovendo uma melhor captação de lipídios. Importante destacar que utilizamos GFAP como marcador estrutural de astrócitos e que a literatura é um tanto controversa em relação ao seu papel nos astrócitos. Essa proteína está envolvida em processos relacionados ao movimento e estrutura celular e na comunicação entre astrócitos e neurônios, além de ser importante durante a regeneração sináptica e plasticidade (Sofroniew e Vinters, 2010; Middeldorp e Hol, 2011). Alguns autores defendem que um aumento na marcação por GFAP indicaria maior reatividade dos astrócitos, porém outras análises bioquímicas são necessárias para determinar se houve aumento da reatividade dos astrócitos no nosso trabalho. Um dos indicadores de reatividade seria o aumento da neuroinflamação, e para fazer essa avaliação nós analisamos o imunoconteúdo de uma das interleucinas pró-inflamatórias mais descritas na literatura, a IL-1 $\beta$  (Abbink et al., 2019), e de maneira sexo-específica, vimos que nos machos separados há um aumento da pró-IL-1 $\beta$ , entretanto não encontramos diferenças na sua forma ativa (IL-1 $\beta$  madura). Além disso, já foi descrito que o estresse pode causar uma redução no GFAP e que essa redução estaria associada ao comportamento do tipo depressivo (Czéh et al., 2006; Leventopoulos et al., 2007; Braun et al., 2009; Araya-Callís et al., 2012; Rajkowska e Stockmeier, 2013). Dessa forma, ao aumentar a marcação de GFAP o AO contribui para prevenção de alterações na emocionalidade dos animais que passaram por estresse no início da vida.

Como mencionado anteriormente, no capítulo III também objetivamos avaliar a neurogênese nesses animais. Anteriormente acreditava-se que a neurogênese ocorria somente nos estágios iniciais da vida, entretanto os estudos têm demonstrado que esse processo continua na vida adulta, porém com menor intensidade (Cope e Gould, 2019). Dado

o papel dos astrócitos na nutrição neuronal e também em processos como a sinaptogênese, investigamos o papel do AO no processo de neurogênese. Assim como em outros trabalhos, nós observamos que a SM causa uma redução da neurogênese na vida adulta, mas em contrapartida, o consumo de dieta materna contendo AO preveniu esse efeito. Esses dados em conjunto corroboram com os achados relacionados ao consumo de AO do capítulo II, pois podem estar relacionados com a prevenção com comportamento do tipo depressivo nos animais separados. Animais provenientes de mães que consumiram AO apresentam uma programação diferente do metabolismo e do desenvolvimento encefálico que influencia o seu comportamento. Estes dois resultados principais nos levam a concluir que há um efeito neuroprotetor do AO. Ainda, o consumo deste alimento pode ser estimulado como adjuvante ao tratamento da depressão, tendo em vista que os estudos têm demonstrado a importância da neurogênese como um requisito para a ação terapêutica antidepressiva e ainda, como um marcador da eficácia do tratamento. Da mesma forma, os astrócitos têm sido sugeridos como alvo para intervenções terapêuticas na depressão, pois em roedores e humanos os antidepressivos atuam na recuperação do fenótipo dos astrócitos, sugerindo uma melhora funcional dessa célula.

Por fim, podemos observar que há muitas diferenças sexo-específicas nas análises realizadas. Esses achados reforçam a importância de estudar as diferenças entre os sexos, pois é sabido que há diferenças fisiológicas que influenciam os desfechos ocasionados por intervenções ambientais. Nesta tese observamos por exemplo, que as fêmeas não apresentam alterações nas proteínas sensoras de energia (como visto nos machos) entretanto, ao avaliar neuroinflamação, somente as fêmeas separadas tiveram o imunociteado de IL-10 reduzido, enquanto nos machos foi notado aumento de pró-IL-1 $\beta$  porém nenhuma alteração na forma ativada. Ainda, com relação ao comportamento do tipo depressivo, as fêmeas separadas apresentaram comportamento do tipo anedônico, já os machos separados apresentaram além

da anedonia, maior tempo de imobilidade e menor latência para o primeiro episódio de imobilidade, ou seja, conforme o sexo há uma resposta diferente ao estresse no início da vida. Interessantemente, vimos que todos os animais provenientes de mães que consumiram dieta contendo AO preveniram o comportamento do tipo depressivo, e que, em ambos os sexos, mecanismos importantes foram programados por essa dieta, aumentando a astrogênese e a neurogênese no hipocampo, processos que podem estar intimamente ligados ao efeito protetor do AO relatado nesta tese.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

No presente trabalho buscou-se avaliar o papel do consumo de AO durante a gestação e lactação (denominado período perinatal) em um modelo de estresse no início da vida, a SM. Por se tratar de um modelo consolidado para estudar depressão, objetivamos investigar se o AO na dieta materna apresentaria papel protetor no desenvolvimento do comportamento do tipo depressivo induzido pela SM e quais mecanismos seriam influenciados por essa dieta.

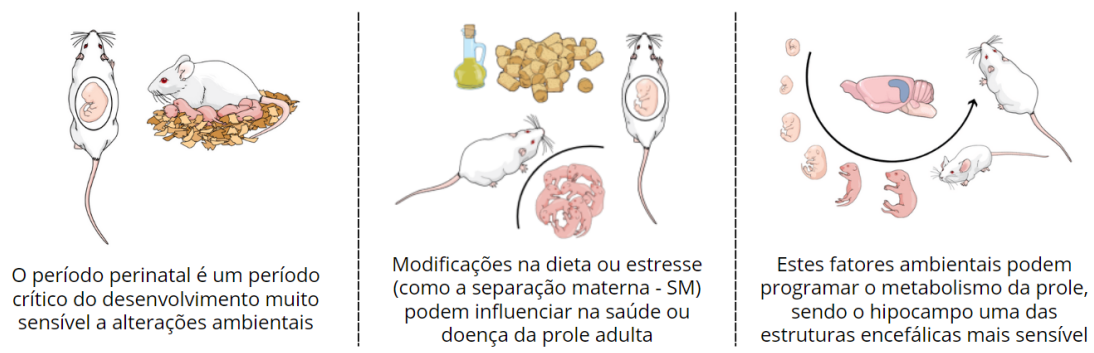
Através do capítulo I, com uma revisão da literatura, foi possível observar a relevância do consumo de AGs durante o período perinatal. Em especial, relatamos que a qualidade e quantidade dos AGs oferecidos na dieta materna podem influenciar o desenvolvimento da prole. O hipocampo, uma estrutura encefálica que apresenta grande plasticidade e maturação nessa fase da vida, é extremamente sensível a fatores ambientais como a dieta. Discutimos que os diferentes AGs podem influenciar sua maturação de maneira positiva ou negativa, sendo que os AGs saturados causam alterações que contribuem para o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos como ansiedade e depressão, e os AGs insaturados parecem exercer efeito neuroprotetor. Os AGs mais estudados são os ácidos graxos PUFAs, e seu consumo favorece o desenvolvimento do SNC, entretanto, a literatura vem trazendo destaque aos MUFAs, como o ácido oleico presente no AO, podendo exercer um papel neuroprotetor.

No capítulo II constatamos que a SM leva ao desenvolvimento do comportamento do tipo depressivo avaliado através da anedonia e da imobilidade na tarefa de nado forçado, porém, o consumo de dieta isocalórica contendo AO preveniu esses efeitos causados pela SM. Uma característica importante é que observamos efeitos sexo-específicos, destacando a importância de estudar os diferentes sexos. Em resumo, a dieta materna enriquecida com AO programa o metabolismo e o comportamento da prole submetida à SM, e propomos que o

AO pode ser uma estratégia para prevenir os efeitos da SM, prevenindo o ganho de peso, melhorando o metabolismo energético no HD, favorecendo plasticidade e possivelmente contribuindo para reduzir condições fisiopatológicas.

No capítulo III, utilizando o mesmo modelo animal, buscamos compreender o efeito do consumo de AO em outros processos relacionados à depressão. Observamos que o consumo de AO durante a gestação e lactação pode modular processos neurais em animais que foram separados de suas mães no início da vida. Relatamos que o consumo materno de AO agiu sobre a BHE, aumentando o imunoconteúdo de claudina-5 no HD dos machos, e induziu astrogênese nos animais separados, como demonstrado pela marcação de GFAP. Além disso, o AO preveniu a redução da neurogênese causada pela SM, efeitos que podem contribuir para a ação de antidepressivos e corroborar com a prevenção do comportamento do tipo depressivo. Na figura 1 realizamos um compilado dos principais achados da presente tese através de um resumo gráfico.

De modo geral, elucidamos que o período perinatal é um período sensível do desenvolvimento e que fatores ambientais podem gerar consequências que perduram ao longo da vida. A SM materna causa desfechos negativos na saúde dos animais adultos, entretanto observamos que o AO possui um papel protetor, programando o metabolismo da prole e prevenindo o desenvolvimento do comportamento do tipo depressivo. Sendo assim, reforçamos que o consumo de AO, rico em ácido oleico e antioxidantes, é um alimento com potencial efeito na saúde e que pode ser pensado como um possível adjuvante ao tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão.



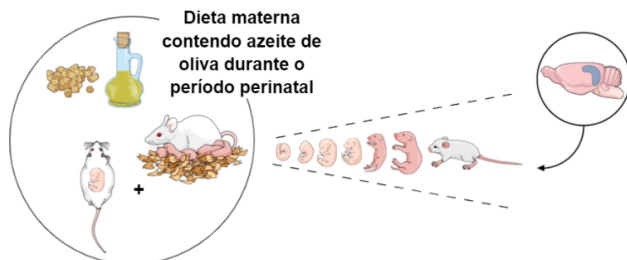
### Dietas contendo diferentes ácidos graxos durante o período perinatal



No capítulo I demonstramos através de uma revisão da literatura que o consumo de dietas contendo diferentes ácidos graxos (AGs) pode influenciar o ambiente intrauterino e pós-natal e modular a funcionalidade do hipocampo. Dependendo do tipo de AG consumido, ele pode estar relacionado à prevenção ou causa de doenças neuropsiquiátricas na prole ao longo da vida. As principais diferenças são relatadas em relação ao consumo de AG saturados ou insaturados. De modo geral, o consumo de AGs saturados afeta processos importantes como a neurogênese e induz comportamento do tipo ansioso e depressivo. Por outro lado, o consumo de dietas ricas em ômega-3 (AG poli-insaturado) favorece o neurodesenvolvimento e previne o comportamento do tipo depressivo. Outro AG que desempenha um papel positivo no período perinatal é o ácido oleico (principal AG do azeite de oliva), o ácido oleico contribui para aumento da sinaptogênese e neurogênese.



No capítulo II, foi observado que o consumo de dieta contendo azeite de oliva (AO) previne os efeitos da SM em relação ao ganho de peso nos machos e o comportamento anedônico induzido pela SM em ambos os sexos. Ainda, previne o comportamento do tipo depressivo nos machos avaliado pela tarefa do nado forçado. As análises bioquímicas no hipocampo dorsal reforçam o papel neuroprotetor do AO, favorecendo a neuroplasticidade e contribuindo para a melhora dos sintomas depressivos observada nos animais submetidos ao estresse precoce.



No capítulo III, os resultados indicam que o hipocampo foi programado pela dieta materna contendo, contribuindo para manutenção da barreira hematoencefálica, aumentando a quantidade de astrócitos e prevenindo a redução da neurogênese causada pela SM. Estes achados demonstram que o consumo de AO previne o comportamento do tipo depressivo possivelmente por meio de mecanismos relacionados ao metabolismo energético e manutenção da homeostase do sistema nervoso central.

**Figura 1. Resumo gráfico dos principais resultados obtidos na tese.** Compilado dos principais achados da presente tese.

## 6. PERSPECTIVAS

Durante a realização do presente trabalho, surgiram alguns questionamentos relevantes, tais como:

- 1) Para compreender melhor os resultados obtidos no Capítulo II com relação ao ganho de peso dos animais, seria importante avaliar:
  - *Proteínas envolvidas com termogênese (AMPK, SIRT-1, UCPI, PGC-1 $\alpha$ ) no tecido adiposo marrom dos ratos machos e fêmeas;*
  - *O metabolismo periférico da tireoide;*
  
- 2) Para compreender melhor os resultados do Capítulo III seria importante analisar:
  - *A memória através da tarefa de reconhecimento de objetos em ratos machos e fêmeas;*
  - *O imunoconteúdo ou os níveis das proteínas: S100B, IL-6 e TNF- $\alpha$  no hipocampo dorsal de ratos machos e fêmeas.*

## 7. REFERÊNCIAS

Abbink MR, van Deijk AF, Heine VM, Verheijen MH, Korosi A. The involvement of astrocytes in early-life adversity induced programming of the brain. *Glia*. 2019 Sep;67(9):1637-1653. doi: 10.1002/glia.23625. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31038797; PMCID: PMC6767561.

Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jan;7(1):41-53. doi: 10.1038/nrn1824. PMID: 16371949.

Abdallah IM, Al-Shami KM, Yang E, Wang J, Guillaume C, Kaddoumi A. Oleuropein-Rich Olive Leaf Extract Attenuates Neuroinflammation in the Alzheimer's Disease Mouse Model. *ACS Chem Neurosci*. 2022 Mar 9. doi: 10.1021/acchemneuro.2c00005. Epub ahead of print. PMID: 35263086.

Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, Higuchi F, Hobara T, Hara K, Kobayashi A, Watanabe Y. Hippocampal Sirtuin 1 Signaling Mediates Depression-like Behavior. *Biol Psychiatry*. 2016 Dec 1;80(11):815-826. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.01.009. Epub 2016 Jan 30. PMID: 27016384.

Al Rihani SB, Darakjian LI, Kaddoumi A. Oleocanthal-Rich Extra-Virgin Olive Oil Restores the Blood-Brain Barrier Function through NLRP3 Inflammasome Inhibition Simultaneously with Autophagy Induction in TgSwDI Mice. *ACS Chem Neurosci*. 2019 Aug 21;10(8):3543-3554. doi: 10.1021/acchemneuro.9b00175. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31244050; PMCID: PMC6703911.

Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, Damanhoury GA, Rasool M, Kamal MA, Haque A. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2016;22(5):541-8. doi: 10.2174/1381612822666151125000300. PMID: 26601965.

Allen J, Romay-Tallon R, Brymer KJ, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. Mitochondria and Mood: Mitochondrial Dysfunction as a Key Player in the Manifestation of Depression.



Front Neurosci. 2018 Jun 6;12:386. doi: 10.3389/fnins.2018.00386. PMID: 29928190; PMCID: PMC5997778.

Alonso-Caraballo Y, Hodgson KJ, Morgan SA, Ferrario CR, Vollbrecht PJ. Enhanced anxiety-like behavior emerges with weight gain in male and female obesity-susceptible rats. *Behav Brain Res*. 2019 Mar 15;360:81-93. doi: 10.1016/j.bbr.2018.12.002. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30521928; PMCID: PMC6462400.

Alyamani RAS, Murgatroyd C. Epigenetic Programming by Early-Life Stress. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;157:133-150. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.01.004. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29933948.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001 Jun;24(6):1069-78. doi: 10.2337/diacare.24.6.1069. PMID: 11375373.

André C, Dinel AL, Ferreira G, Layé S, Castanon N. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation. *Brain Behav Immun*. 2014 Oct;41:10-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.012. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24681251.

Araya-Callís C, Hiemke C, Abumaria N, Flugge G. Chronic psychosocial stress and citalopram modulate the expression of the glial proteins GFAP and NDRG2 in the hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Nov;224(1):209-22. doi: 10.1007/s00213-012-2741-x. Epub 2012 May 18. PMID: 22610521; PMCID: PMC3465647.

Arcego DM, Toniazzo AP, Krolow R, Lampert C, Berlitz C, Dos Santos Garcia E, do Couto Nicola F, Hoppe JB, Gaelzer MM, Klein CP, Lazzaretti C, Dalmaz C. Impact of High-Fat Diet and Early Stress on Depressive-Like Behavior and Hippocampal Plasticity in Adult Male Rats. *Mol Neurobiol*. 2018 Apr;55(4):2740-2753. doi: 10.1007/s12035-017-0538-y. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28451885.

Arora P, Sagar R, Mehta M, Pallavi P, Sharma S, Mukhopadhyay AK. Serum S100B levels in patients with depression. *Indian J Psychiatry*. 2019 Jan-Feb;61(1):70-76. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_391\_16. PMID: 30745657; PMCID: PMC6341924.

Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, Nemeroff CB, Reyes TM, Simerly RB, Susser ES, Nestler EJ. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*. 2010 Aug 15;68(4):314-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.028. PMID: 20674602; PMCID: PMC3168778.

Bale TL, Epperson CN. Sex differences and stress across the lifespan. *Nat Neurosci*. 2015 Oct;18(10):1413-20. doi: 10.1038/nn.4112. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26404716; PMCID: PMC4620712.

Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(6):610-8. doi: 10.2174/1570159x14666160229114755. PMID: 26923778; PMCID: PMC4981740.

Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*. 2011 Dec 7;14(6):724-38. doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.016. PMID: 22152301.

Bello RI, Gómez-Díaz C, Burón MI, Navas P, Villalba JM. Differential regulation of hepatic apoptotic pathways by dietary olive and sunflower oils in the aging rat. *Exp Gerontol*. 2006 Nov;41(11):1174-84. doi: 10.1016/j.exger.2006.08.012. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17049786.

Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J*. 2010 Jun;24(6):2104-15. doi: 10.1096/fj.09-144014. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20124437.

Birnie MT, Kooiker CL, Short AK, Bolton JL, Chen Y, Baram TZ. Plasticity of the Reward Circuitry After Early-Life Adversity: Mechanisms and Significance. *Biol*

Psychiatry. 2020 May 15;87(10):875-884. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.12.018. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32081365; PMCID: PMC7211119.

Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav.* 2013 Jun 13;118:227-39. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012. Epub 2013 May 14. PMID: 23685235; PMCID: PMC5609482.

Boitard C, Cavaroc A, Sauviant J, Aubert A, Castanon N, Layé S, Ferreira G. Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain Behav Immun.* 2014 Aug;40:9-17. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.005. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24662056.

Boitard C, Etchamendy N, Sauviant J, Aubert A, Tronel S, Marighetto A, Layé S, Ferreira G. Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus.* 2012 Nov;22(11):2095-100. doi: 10.1002/hipo.22032. Epub 2012 May 17. PMID: 22593080.

Boitard C, Parkes SL, Cavaroc A, Tantot F, Castanon N, Layé S, Tronel S, Pacheco-Lopez G, Coutureau E, Ferreira G. Switching Adolescent High-Fat Diet to Adult Control Diet Restores Neurocognitive Alterations. *Front Behav Neurosci.* 2016 Nov 21;10:225. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00225. PMID: 27917115; PMCID: PMC5116459.

Boku S, Toda H, Nakagawa S, Kato A, Inoue T, Koyama T, Hiroi N, Kusumi I. Neonatal maternal separation alters the capacity of adult neural precursor cells to differentiate into neurons via methylation of retinoic acid receptor gene promoter. *Biol Psychiatry.* 2015 Feb 15;77(4):335-44. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.008. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25127741; PMCID: PMC5241093.

Brivio E, Lopez JP, Chen A. Sex differences: Transcriptional signatures of stress exposure in male and female brains. *Genes Brain Behav.* 2020 Mar;19(3):e12643. doi: 10.1111/gbb.12643. Epub 2020 Feb 6. PMID: 31989757.

Buss C, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal*. 2012 Oct 9;5(245):pt7. doi: 10.1126/scisignal.2003406. PMID: 23047922; PMCID: PMC3837231.

Cardoso, LGV. Características físico-químicas e avaliação do perfil de ácidos graxos de azeites obtidos de diferentes variedades de oliveiras introduzidas em Minas Gerais, Brasil. Dissertação (Mestrado). Lavras: UFLA, 2006.

Cellot G, Cherubini E. Functional role of ambient GABA in refining neuronal circuits early in postnatal development. *Front Neural Circuits*. 2013 Aug 13;7:136. doi: 10.3389/fncir.2013.00136. PMID: 23964205; PMCID: PMC3741556.

Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Mar;25(3):138-45. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.001. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24388149; PMCID: PMC3943707.

Chatzi L, Melaki V, Sarri K, Apostolaki I, Roumeliotaki T, Georgiou V, Vassilaki M, Koutis A, Bitsios P, Kogevinas M. Dietary patterns during pregnancy and the risk of postpartum depression: the mother-child 'Rhea' cohort in Crete, Greece. *Public Health Nutr*. 2011 Sep;14(9):1663-70. doi: 10.1017/S1368980010003629. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21477412.

Chianese R, Coccurello R, Viggiano A, Scafuro M, Fiore M, Coppola G, Operto FF, Fasano S, Laye S, Pierantoni R, Meccariello R. Impact of Dietary Fats on Brain Functions. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):1059-1085. doi: 10.2174/1570159X15666171017102547. PMID: 29046155; PMCID: PMC6120115.

Cicerale S, Lucas L, Keast R. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *Int J Mol Sci*. 2010 Feb 2;11(2):458-79. doi: 10.3390/ijms11020458. PMID: 20386648; PMCID: PMC2852848.

Cobb JA, O'Neill K, Milner J, Mahajan GJ, Lawrence TJ, May WL, Miguel-Hidalgo J, Rajkowska G, Stockmeier CA. Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased

in left hippocampi in major depressive disorder. *Neuroscience*. 2016 Mar 1;316:209-20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.044. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26742791; PMCID: PMC4836620.

Cope EC, Gould E. Adult Neurogenesis, Glia, and the Extracellular Matrix. *Cell Stem Cell*. 2019 May 2;24(5):690-705. doi: 10.1016/j.stem.2019.03.023. PMID: 31051133; PMCID: PMC7961263.

Coronas-Samano G, Baker KL, Tan WJ, Ivanova AV, Verhagen JV. *Fus1* KO Mouse As a Model of Oxidative Stress-Mediated Sporadic Alzheimer's Disease: Circadian Disruption and Long-Term Spatial and Olfactory Memory Impairments. *Front Aging Neurosci*. 2016 Nov 15;8:268. doi: 10.3389/fnagi.2016.00268. PMID: 27895577; PMCID: PMC5108791.

Crews F, He J, Hodge C. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007 Feb;86(2):189-99. doi: 10.1016/j.pbb.2006.12.001. Epub 2007 Jan 12. PMID: 17222895.

Criado-Marrero M, Gebru NT, Gould LA, Smith TM, Kim S, Blackburn RJ, Dickey CA, Blair LJ. Early Life Stress and High FKBP5 Interact to Increase Anxiety-Like Symptoms through Altered AKT Signaling in the Dorsal Hippocampus. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 4;20(11):2738. doi: 10.3390/ijms20112738. PMID: 31167373; PMCID: PMC6600369.

Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*. 2002 May;23(5):238-45. doi: 10.1016/s0165-6147(02)02017-5. PMID: 12008002.

Cui Y, Cao K, Lin H, Cui S, Shen C, Wen W, Mo H, Dong Z, Bai S, Yang L, Shi Y, Zhang R. Early-Life Stress Induces Depression-Like Behavior and Synaptic-Plasticity Changes in a Maternal Separation Rat Model: Gender Difference and Metabolomics Study. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 26;11:102. doi: 10.3389/fphar.2020.00102. PMID: 32174832; PMCID: PMC7055479.

Cui Y, Shu Y, Zhu Y, Shi Y, Le G. High-fat diets impair spatial learning of mice in the Y-maze paradigm: ameliorative potential of  $\alpha$ -lipoic acid. *J Med Food*. 2012 Aug;15(8):713-7. doi: 10.1089/jmf.2011.1970. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22784184.

Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt C):309-321. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.036. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669580.

Czéh B, Di Benedetto B. Antidepressants act directly on astrocytes: evidences and functional consequences. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar;23(3):171-85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.017. Epub 2012 May 18. PMID: 22609317.

Czéh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E. Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Aug;31(8):1616-26. doi: 10.1038/sj.npp.1300982. Epub 2005 Dec 14. PMID: 16395301.

D'Angelo S, Manna C, Migliardi V, Mazzoni O, Morrica P, Capasso G, Pontoni G, Galletti P, Zappia V. Pharmacokinetics and metabolism of hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil. *Drug Metab Dispos*. 2001 Nov;29(11):1492-8. PMID: 11602527.

Davidson TL, Hargrave SL, Swithers SE, Sample CH, Fu X, Kinzig KP, Zheng W. Interrelationships among diet, obesity and hippocampal-dependent cognitive function. *Neuroscience*. 2013 Dec 3;253:110-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.044. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23999121; PMCID: PMC3934926.

de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Hornedo-Ortega R, Cano M, Arguelles S. Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res*. 2019 May;143:58-72. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.005. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853597.

Diehl LA, Alvares LO, Noschang C, Engelke D, Andreazza AC, Gonçalves CA, Quillfeldt JA, Dalmaz C. Long-lasting effects of maternal separation on an animal model of post-traumatic stress disorder: effects on memory and hippocampal oxidative stress. *Neurochem Res.* 2012 Apr;37(4):700-7. doi: 10.1007/s11064-011-0660-6. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22108759.

Diehl LA, Pereira Nde S, Laureano DP, Benitz AN, Noschang C, Ferreira AG, Scherer EB, Machado FR, Henriques TP, Wyse AT, Molina V, Dalmaz C. Contextual fear conditioning in maternal separated rats: the amygdala as a site for alterations. *Neurochem Res.* 2014 Feb;39(2):384-93. doi: 10.1007/s11064-013-1230-x. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24368626.

Diehl LA, Silveira PP, Leite MC, Crema LM, Portella AK, Billodre MN, Nunes E, Henriques TP, Fidelix-da-Silva LB, Heis MD, Gonçalves CA, Quillfeldt JA, Dalmaz C. Long lasting sex-specific effects upon behavior and S100b levels after maternal separation and exposure to a model of post-traumatic stress disorder in rats. *Brain Res.* 2007 May 4;1144:107-16. doi: 10.1016/j.brainres.2007.01.084. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17335785.

Domise M, Sauvé F, Didier S, Caillerez R, Bégard S, Carrier S, Colin M, Marinangeli C, Buée L, Vingtdoux V. Neuronal AMP-activated protein kinase hyper-activation induces synaptic loss by an autophagy-mediated process. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 4;10(3):221. doi: 10.1038/s41419-019-1464-x. PMID: 30833547; PMCID: PMC6399353.

Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 2016 Mar;22(3):238-49. doi: 10.1038/nm.4050. PMID: 26937618; PMCID: PMC5405628.

Duttaroy AK, Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol.* 2022 Jan 20;12:787848. doi: 10.3389/fphys.2021.787848. PMID: 35126178; PMCID: PMC8811195.

Eklund MB, Johansson LM, Uvnäs-Moberg K, Arborelius L. Differential effects of repeated long and brief maternal separation on behaviour and neuroendocrine parameters

in Wistar dams. *Behav Brain Res.* 2009 Oct 12;203(1):69-75. doi: 10.1016/j.bbr.2009.04.017. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19394366.

Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F, Wadhwa PD. Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab.* 2012;2012:632548. doi: 10.1155/2012/632548. Epub 2012 May 10. PMID: 22655178; PMCID: PMC3359710.

Fang W, Zhang J, Hong L, Huang W, Dai X, Ye Q, Chen X. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation. *J Affect Disord.* 2020 Jan 1;260:302-313. doi: 10.1016/j.jad.2019.09.013. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31521867.

Fehér A, Juhász A, Rimanóczy A, Kálmán J, Janka Z. Association between BDNF Val66Met polymorphism and Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies, and Pick disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009 Jul-Sep;23(3):224-8. doi: 10.1097/WAD.0b013e318199dd7d. PMID: 19812463.

Fornes D, Gomez Ribot D, Heinecke F, Roberti SL, Capobianco E, Jawerbaum A. Maternal diets enriched in olive oil regulate lipid metabolism and levels of PPARs and their coactivators in the fetal liver in a rat model of gestational diabetes mellitus. *J Nutr Biochem.* 2020 Apr;78:108334. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108334. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32004928.

Garcia D, Shaw RJ. AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. *Mol Cell.* 2017 Jun 15;66(6):789-800. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.032. PMID: 28622524; PMCID: PMC5553560.

Giacomini MM, Hahn S, Younes S, et al. Análise de correlação do perfil lipídico e dano oxidativo em pacientes diabéticos. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences.* 2013;34(2):251-255.



Giriko CÁ, Andreoli CA, Mennitti LV, Hosoume LF, Souto Tdos S, Silva AV, Mendes-da-Silva C. Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. *Int J Dev Neurosci*. 2013 Dec;31(8):731-9. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.09.001. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24071008.

Gonçalves-de-Albuquerque CF, Medeiros-de-Moraes IM, Oliveira FM, Burth P, Bozza PT, Castro Faria MV, Silva AR, Castro-Faria-Neto HC. Omega-9 Oleic Acid Induces Fatty Acid Oxidation and Decreases Organ Dysfunction and Mortality in Experimental Sepsis. *PLoS One*. 2016 Apr 14;11(4):e0153607. doi: 10.1371/journal.pone.0153607. PMID: 27078880; PMCID: PMC4831806.

Goodwill HL, Manzano-Nieves G, Gallo M, Lee HI, Oyerinde E, Serre T, Bath KG. Early life stress leads to sex differences in development of depressive-like outcomes in a mouse model. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Mar;44(4):711-720. doi: 10.1038/s41386-018-0195-5. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30188513; PMCID: PMC6372611.

Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. 2019 Jan 29;16(1):3. doi: 10.1186/s12987-019-0123-z. PMID: 30691500; PMCID: PMC6350359.

Grillo L. A Possible Role of Anhedonia as Common Substrate for Depression and Anxiety. *Depress Res Treat*. 2016;2016:1598130. doi: 10.1155/2016/1598130. Epub 2016 Mar 2. PMID: 27042346; PMCID: PMC4793100.

Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol*. 2010 Jun;67(6):699-706. doi: 10.1001/archneurol.2010.84. Epub 2010 Apr 12. PMID: 20385883; PMCID: PMC3029147.

Gulyaeva NV. Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage. *Neurochem Res*. 2019

Jun;44(6):1306-1322. doi: 10.1007/s11064-018-2662-0. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30357653.

Habgood MD, Sedgwick JE, Dziegielewska KM, Saunders NR. A developmentally regulated blood-cerebrospinal fluid transfer mechanism for albumin in immature rats. *J Physiol*. 1992 Oct;456:181-92. doi: 10.1113/jphysiol.1992.sp019332. PMID: 1293278; PMCID: PMC1175677.

Han Y, Luo Y, Sun J, Ding Z, Liu J, Yan W, Jian M, Xue Y, Shi J, Wang JS, Lu L. AMPK Signaling in the Dorsal Hippocampus Negatively Regulates Contextual Fear Memory Formation. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1849-64. doi: 10.1038/npp.2015.355. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26647974; PMCID: PMC4869054.

Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011 Jul;106(1):272-80. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.008. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21219925.

Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 May;19(5):281-296. doi: 10.1038/nrm.2017.138. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Nov;20(11):715. PMID: 29410529.

Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Oct;8(10):774-85. doi: 10.1038/nrm2249. PMID: 17712357.

Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5179-83. doi: 10.1210/en.2003-0982. Epub 2003 Sep 4. PMID: 12960015.

Haseloff RF, Dithmer S, Winkler L, Wolburg H, Blasig IE. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects. *Semin Cell Dev Biol*. 2015 Feb;38:16-25. doi: 10.1016/j.semdb.2014.11.004. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25433243.

Hashimoto Y, Campbell M, Tachibana K, Okada Y, Kondoh M. Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood-Brain Barrier. *Biol Pharm Bull.* 2021;44(10):1380-1390. doi: 10.1248/bpb.b21-00408. PMID: 34602546.

Hassan AM, Mancano G, Kashofer K, Fröhlich EE, Matak A, Mayerhofer R, Reichmann F, Olivares M, Neyrinck AM, Delzenne NM, Claus SP, Holzer P. High-fat diet induces depression-like behaviour in mice associated with changes in microbiome, neuropeptide Y, and brain metabolome. *Nutr Neurosci.* 2019 Dec;22(12):877-893. doi:10.1080/1028415X.2018.1465713. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29697017.

He T, Guo C, Wang C, Hu C, Chen H. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice. *Brain Behav.* 2020 Mar;10(3):e01526. doi: 10.1002/brb3.1526. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31961515; PMCID: PMC7066350.

Hemmingsson E. Early Childhood Obesity Risk Factors: Socioeconomic Adversity, Family Dysfunction, Offspring Distress, and Junk Food Self-Medication. *Curr Obes Rep.* 2018 Jun;7(2):204-209. doi: 10.1007/s13679-018-0310-2. PMID: 29704182; PMCID: PMC5958160.

Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:59-64. doi: 10.1159/000091507. Epub 2006 Apr 10. PMID: 16612115.

Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review. *Placenta.* 2002 Apr;23 Suppl A:S9-19. doi: 10.1053/plac.2002.0771. PMID: 11978055.

Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron.* 2014 Feb 5;81(3):471-83. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028. PMID: 24507186; PMCID: PMC4040287.

Holbrook TL, Hoyt DB, Anderson JP. The importance of gender on outcome after major trauma: functional and psychologic outcomes in women versus men. *J Trauma*. 2001 Feb;50(2):270-3. doi: 10.1097/00005373-200102000-00012. PMID: 11242291.

Holbrook TL, Hoyt DB. The impact of major trauma: quality-of-life outcomes are worse in women than in men, independent of mechanism and injury severity. *J Trauma*. 2004 Feb;56(2):284-90. doi: 10.1097/01.TA.0000109758.75406.F8. PMID: 14960969.

Hsia AY, Malenka RC, Nicoll RA. Development of excitatory circuitry in the hippocampus. *J Neurophysiol*. 1998 Apr;79(4):2013-24. doi: 10.1152/jn.1998.79.4.2013. PMID: 9535965.

Huang Y, Chen S, Luo Y, Han Z. Crosstalk between Inflammation and the BBB in Stroke. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(12):1227-1236. doi: 10.2174/1570159X18666200620230321. PMID: 32562523; PMCID: PMC7770647.

Huang Z, Huang X, Wang Q, Jiang R, Sun G, Xu Y, Wu Q. Extract of *Euryale ferox* Salisb exerts antidepressant effects and regulates autophagy through the adenosine monophosphate-activated protein kinase-UNC-51-like kinase 1 pathway. *IUBMB Life*. 2018 Apr;70(4):300-309. doi: 10.1002/iub.1731. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29509332.

Hwang J, Chang YH, Park JH, Kim SY, Chung H, Shim E, Hwang HJ. Dietary saturated and monounsaturated fats protect against acute acetaminophen hepatotoxicity by altering fatty acid composition of liver microsomal membrane in rats. *Lipids Health Dis*. 2011 Oct 20;10:184. doi: 10.1186/1476-511X-10-184. PMID: 22011590; PMCID: PMC3214864.

Jahng JW. An animal model of eating disorders associated with stressful experience in early life. *Horm Behav*. 2011 Feb;59(2):213-20. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.11.010. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21093444.

Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017 Jan-Feb;11(1):1-10. doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27498907.

Kayampilly PP, Menon KM. AMPK activation by dihydrotestosterone reduces FSH-stimulated cell proliferation in rat granulosa cells by inhibiting ERK signaling pathway. *Endocrinology*. 2012 Jun;153(6):2831-8. doi: 10.1210/en.2011-1967. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22454147; PMCID: PMC3359611.

Kereliuk SM, Brawerman GM, Dolinsky VW. Maternal Macronutrient Consumption and the Developmental Origins of Metabolic Disease in the Offspring. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 6;18(7):1451. doi: 10.3390/ijms18071451. PMID: 28684678; PMCID: PMC5535942.

Khan AR, Hansen B, Danladi J, Chuhutin A, Wiborg O, Nyengaard JR, Jespersen SN. Neurite atrophy in dorsal hippocampus of rat indicates incomplete recovery of chronic mild stress induced depression. *NMR Biomed*. 2019a Mar;32(3):e4057. doi: 10.1002/nbm.4057. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30707463.

Khan M, Ullah R, Rehman SU, Shah SA, Saeed K, Muhammad T, Park HY, Jo MH, Choe K, Rutten BPF, Kim MO. 17 $\beta$ -Estradiol Modulates SIRT1 and Halts Oxidative Stress-Mediated Cognitive Impairment in a Male Aging Mouse Model. *Cells*. 2019b Aug 19;8(8):928. doi: 10.3390/cells8080928. PMID: 31430865; PMCID: PMC6721687.

Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Nov;60(6):506-519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29184858; PMCID: PMC5694724.

Laborda J, Naval J, Calvo M, Lampreave F, Uriel J. Alpha-fetoprotein and albumin uptake by mouse tissues during development. *Biol Neonate*. 1989;56(6):332-41. doi: 10.1159/000243142. PMID: 2482082.

Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep*. 2019 Jan;52(1):24-34. doi: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290. PMID: 30526767; PMCID: PMC6386230.

Lee Y, Kim EK. AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and clockwork. *Exp Mol Med*. 2013 Jul 26;45(7):e33. doi: 10.1038/emm.2013.65. PMID: 23887727; PMCID: PMC3731663.

Leussis MP, Freund N, Brenhouse HC, Thompson BS, Andersen SL. Depressive-like behavior in adolescents after maternal separation: sex differences, controllability, and GABA. *Dev Neurosci*. 2012;34(2-3):210-7. doi: 10.1159/000339162. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22776911; PMCID: PMC5267293.

Leventopoulos M, Rüedi-Bettschen D, Knuesel I, Feldon J, Pryce CR, Opacka-Juffry J. Long-term effects of early life deprivation on brain glia in Fischer rats. *Brain Res*. 2007 Apr 20;1142:119-26. doi: 10.1016/j.brainres.2007.01.039. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17306230.

Lion M, Bisio A, Tebaldi T, De Sanctis V, Menendez D, Resnick MA, Ciribilli Y, Inga A. Interaction between p53 and estradiol pathways in transcriptional responses to chemotherapeutics. *Cell Cycle*. 2013 Apr 15;12(8):1211-24. doi: 10.4161/cc.24309. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23518503; PMCID: PMC3674086.

Liu W, Yan H, Zhou D, Cai X, Zhang Y, Li S, Li H, Li S, Zhou DS, Li X, Zhang C, Sun Y, Dai JP, Zhong J, Yao YG, Luo XJ, Fang Y, Zhang D, Ma Y, Yue W, Li M, Xiao X. The depression GWAS risk allele predicts smaller cerebellar gray matter volume and reduced SIRT1 mRNA expression in Chinese population. *Transl Psychiatry*. 2019 Dec 9;9(1):333. doi: 10.1038/s41398-019-0675-3. PMID: 31819045; PMCID: PMC6901563.

Lo Iacono L, Visco-Comandini F, Valzania A, Viscomi MT, Coviello M, Giampà A, Roscini L, Bisicchia E, Siracusano A, Troisi A, Puglisi-Allegra S, Carola V. Adversity in childhood and depression: linked through SIRT1. *Transl Psychiatry*. 2015 Sep 1;5(9):e629. doi: 10.1038/tp.2015.125. PMID: 26327687; PMCID: PMC5068813.

Lobstein T, Dobb S. Evidence of a possible link between obesogenic food advertising and child overweight. *Obes Rev*. 2005 Aug;6(3):203-8. doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00191.x. PMID: 16045635.

Loi M, Koricka S, Lucassen PJ, Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Feb 20;5:13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013. PMID: 24600436; PMCID: PMC3929839.

Lu MS, He JR, Chen Q, Lu J, Wei X, Zhou Q, Chan F, Zhang L, Chen N, Qiu L, Yuan M, Cheng KK, Xia H, Qiu X; Born in Guangzhou Cohort Study Group. Maternal dietary patterns during pregnancy and preterm delivery: a large prospective cohort study in China. *Nutr J*. 2018 Jul 25;17(1):71. doi: 10.1186/s12937-018-0377-3. PMID: 30045719; PMCID: PMC6060524.

Luo J, Tang C, Chen X, Ren Z, Qu H, Chen R, Tong Z. Impacts of Aerobic Exercise on Depression-Like Behaviors in Chronic Unpredictable Mild Stress Mice and Related Factors in the AMPK/PGC-1 $\alpha$  Pathway. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 19;17(6):2042. doi: 10.3390/ijerph17062042. PMID: 32204452; PMCID: PMC7142893.

Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2. PMID: 20194822.

Ma SC, Li Q, Peng JY, Zhouwen JL, Diao JF, Niu JX, Wang X, Guan XD, Jia W, Jiang WG. Claudin-5 regulates blood-brain barrier permeability by modifying brain microvascular endothelial cell proliferation, migration, and adhesion to prevent lung cancer metastasis. *CNS Neurosci Ther*. 2017 Dec;23(12):947-960. doi: 10.1111/cns.12764. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28961379; PMCID: PMC6492739.

Ma T, Chen Y, Vingtdeux V, Zhao H, Viollet B, Marambaud P, Klann E. Inhibition of AMP-activated protein kinase signaling alleviates impairments in hippocampal synaptic plasticity induced by amyloid  $\beta$ . *J Neurosci*. 2014 Sep 3;34(36):12230-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1694-14.2014. PMID: 25186765; PMCID: PMC4152616.

MacAskill AF, Atkin TA, Kittler JT. Mitochondrial trafficking and the provision of energy and calcium buffering at excitatory synapses. *Eur J Neurosci*. 2010 Jul;32(2):231-40. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07345.x. PMID: 20946113.

Machado AG, Silva Silveira AC, Peres AM, de Sá Couto-Pereira N, Trindade AA, Lúcio JA, Lampert C, August PM, Schild Lobo PM, Jorge RO, Matté C, Moreira JC, Dalmaz C, Krolow R. Olive oil-rich diet during pregnancy/lactation attenuated the early life stress effects on depressive-like behavior and altered energy metabolism in the dorsal hippocampus in a sex-specific manner. *Nutr Neurosci*. 2021 May 25:1-18. doi: 10.1080/1028415X.2021.1929766. Epub ahead of print. PMID: 34030611.

MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, Raina P. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017 Jan;62(1):11-23. doi: 10.1177/0706743716664885. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27554483; PMCID: PMC5302110.

Mairet-Coello G, Courchet J, Pieraut S, Courchet V, Maximov A, Polleux F. The CAMKK2-AMPK kinase pathway mediates the synaptotoxic effects of A $\beta$  oligomers through Tau phosphorylation. *Neuron*. 2013 Apr 10;78(1):94-108. doi: 10.1016/j.neuron.2013.02.003. PMID: 23583109; PMCID: PMC3784324.

Marinangeli C, Didier S, Ahmed T, Caillerez R, Domise M, Laloux C, Bégard S, Carrier S, Colin M, Marchetti P, Ghesquière B, Balschun D, Buée L, Kluza J, Vingtdeux V. AMP-Activated Protein Kinase Is Essential for the Maintenance of Energy Levels during Synaptic Activation. *iScience*. 2018 Nov 30;9:1-13. doi: 10.1016/j.isci.2018.10.006. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30368077; PMCID: PMC6203244.

Markostamou I, Ioannidis A, Dandi E, Mandyla MA, Nousiopolou E, Simeonidou C, Spandou E, Tata DA. Maternal separation prior to neonatal hypoxia-ischemia: Impact on emotional aspects of behavior and markers of synaptic plasticity in hippocampus. *Int J Dev Neurosci*. 2016 Aug;52:1-12. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2016.04.002. Epub 2016 May 7. PMID: 27165447.



Mello LD, Pinheiro MF. Physico-chemical characterization of monovarietal olive oil and olive leaves of cultivars introduced in the RS State, Brazil. *Alim. Nutr., Araraquara.* 2012;23(4):537-548.

Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience.* 2016 May 3;321:138-162. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053. Epub 2015 May 30. PMID: 26037806; PMCID: PMC4664582.

Mendes-da-Silva C, Giriko CÁ, Mennitti LV, Hosoume LF, Souto Tdos S, Silva AV. Maternal high-fat diet during pregnancy or lactation changes the somatic and neurological development of the offspring. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Feb;72(2):136-44. doi: 10.1590/0004-282X20130220. PMID: 24604368.

Michán S, Li Y, Chou MM, Parrella E, Ge H, Long JM, Allard JS, Lewis K, Miller M, Xu W, Mervis RF, Chen J, Guerin KI, Smith LE, McBurney MW, Sinclair DA, Baudry M, de Cabo R, Longo VD. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci.* 2010 Jul 21;30(29):9695-707. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0027-10.2010. PMID: 20660252; PMCID: PMC2921958.

Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol.* 2011 Mar;93(3):421-43. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.005. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21219963.

Miki T, Liu JQ, Ohta K, Suzuki S, Kusaka T, Warita K, Yokoyama T, Jamal M, Ueki M, Yakura T, Tamai M, Sumitani K, Hosomi N, Takeuchi Y. Early postnatal maternal separation causes alterations in the expression of  $\beta$ 3-adrenergic receptor in rat adipose tissue suggesting long-term influence on obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Dec 6;442(1-2):68-71. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.005. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24220331.

Miller NC, Georgieff MK. Maternal Nutrition and Child Neurodevelopment: Actions Across Generations. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:10-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.065. Epub 2017 May 25. PMID: 28552453.

Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011 May 26;70(4):687-702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001. PMID: 21609825; PMCID: PMC3106107.

Naqvi AZ, Harty B, Mukamal KJ, Stoddard AM, Vitolins M, Dunn JE. Monounsaturated, trans, and saturated Fatty acids and cognitive decline in women. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):837-43. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03402.x. PMID: 21568955; PMCID: PMC3098039.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 Mar 28;34(1):13-25. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0. PMID: 11931738.

Odaira T, Nakagawasai O, Takahashi K, Nemoto W, Sakuma W, Lin JR, Tan-No K. Mechanisms underpinning AMP-activated protein kinase-related effects on behavior and hippocampal neurogenesis in an animal model of depression. *Neuropharmacology*. 2019 May 15;150:121-133. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.026. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30914305.

Ohsugi M, Sato H, Yamamura H. Transfer of <sup>125</sup>I-albumin from blood to brain in newborn rats and the effect of hyperbilirubinemia on the transfer. *Biol Neonate*. 1992;62(1):47-54. doi: 10.1159/000243852. PMID: 1391275.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Depression. 2019. Available online at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression> ['cited' 2019 2019/7/31]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, Manson JE, Ascherio A, Hu FB. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older

women. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Apr;36(4):595-602. doi: 10.1038/ijo.2011.111. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21654630; PMCID: PMC3233636.

Pase CS, Teixeira AM, Roversi K, Dias VT, Calabrese F, Molteni R, Franchi S, Panerai AE, Riva MA, Burger ME. Olive oil-enriched diet reduces brain oxidative damages and ameliorates neurotrophic factor gene expression in different life stages of rats. *J Nutr Biochem*. 2015 Nov;26(11):1200-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.05.013. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26168701.

Patergnani S, Suski JM, Agnoletto C, Bononi A, Bonora M, De Marchi E, Giorgi C, Marchi S, Missiroli S, Poletti F, Rimessi A, Duszynski J, Wieckowski MR, Pinton P. Calcium signaling around Mitochondria Associated Membranes (MAMs). *Cell Commun Signal*. 2011 Sep 22;9:19. doi: 10.1186/1478-811X-9-19. PMID: 21939514; PMCID: PMC3198985.

Pervanidou P, Chrousos GP. Early-Life Stress: From Neuroendocrine Mechanisms to Stress-Related Disorders. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):372-379. doi: 10.1159/000488468. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29886495.

Picard M, McManus MJ, Gray JD, Nasca C, Moffat C, Kopinski PK, Seifert EL, McEwen BS, Wallace DC. Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 1;112(48):E6614-23. doi: 10.1073/pnas.1515733112. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26627253; PMCID: PMC4672794.

Poggini S, Golia MT, Alboni S, Miliore G, Sciarria LP, Viglione A, Matte Bon G, Brunello N, Puglisi-Allegra S, Limatola C, Maggi L, Branchi I. Combined Fluoxetine and Metformin Treatment Potentiates Antidepressant Efficacy Increasing IGF2 Expression in the Dorsal Hippocampus. *Neural Plast*. 2019 Jan 21;2019:4651031. doi: 10.1155/2019/4651031. PMID: 30804991; PMCID: PMC6360645.

Pokorný J, Yamamoto T. Postnatal ontogenesis of hippocampal CA1 area in rats. I. Development of dendritic arborisation in pyramidal neurons. *Brain Res Bull.* 1981 Aug;7(2):113-20. doi: 10.1016/0361-9230(81)90075-7. PMID: 7272792.

Polo-Hernández E, Tello V, Arroyo AA, Domínguez-Prieto M, de Castro F, Tabernero A, Medina JM. Oleic acid synthesized by stearoyl-CoA desaturase (SCD-1) in the lateral periventricular zone of the developing rat brain mediates neuronal growth, migration and the arrangement of prospective synapses. *Brain Res.* 2014 Jun 27;1570:13-25. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.038. Epub 2014 May 15. PMID: 24836198.

Prentice AM, Goldberg GR. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1226S-32S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1226s. PMID: 10799395.

Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, Agarwal B, Ye L, Ramadori G, Teodoro JS, Hubbard BP, Varela AT, Davis JG, Varamini B, Hafner A, Moaddel R, Rolo AP, Coppari R, Palmeira CM, de Cabo R, Baur JA, Sinclair DA. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab.* 2012 May 2;15(5):675-90. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.003. PMID: 22560220; PMCID: PMC3545644.

Rahim T, Rashid R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017 Nov;21(4):314-317. doi: 10.1080/13651501.2017.1324036. Epub 2017 May 15. PMID: 28503978.

Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets.* 2013 Oct;14(11):1225-36. doi: 10.2174/13894501113149990156. PMID: 23469922; PMCID: PMC3799810.

Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev.* 2015 Mar;146-148:28-41. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.008. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25824609.

Rao PN, Shashidhar A, Ashok C. In utero fuel homeostasis: Lessons for a clinician. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jan;17(1):60-8. doi: 10.4103/2230-8210.107851. PMID: 23776854; PMCID: PMC3659908.

Reemst K, Noctor SC, Lucassen PJ, Hol EM. The Indispensable Roles of Microglia and Astrocytes during Brain Development. *Front Hum Neurosci.* 2016 Nov 8;10:566. doi: 10.3389/fnhum.2016.00566. PMID: 27877121; PMCID: PMC5099170.

Reynolds CM, Segovia SA, Vickers MH. Experimental Models of Maternal Obesity and Neuroendocrine Programming of Metabolic Disorders in Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Sep 25;8:245. doi: 10.3389/fendo.2017.00245. PMID: 28993758; PMCID: PMC5622157.

Rodríguez-Rodríguez RA, Taberner A, Velasco A, Lavado EM, Medina JM. The neurotrophic effect of oleic acid includes dendritic differentiation and the expression of the neuronal basic helix-loop-helix transcription factor NeuroD2. *J Neurochem.* 2004 Mar;88(5):1041-51. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.02262.x. PMID: 15009660.

Ruiz R, Roque A, Pineda E, Licon-Limón P, José Valdéz-Alarcón J, Lajud N. Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, and metabolic risk. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Oct;96:203-211. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.012. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30048914.

Saleh A, Potter GG, McQuoid DR, Boyd B, Turner R, MacFall JR, Taylor WD. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychol Med.* 2017 Jan;47(1):171-181. doi: 10.1017/S0033291716002403. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27682320; PMCID: PMC5195852.

Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017 Aug;143(8):783-822. doi: 10.1037/bul0000102. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447828; PMCID: PMC5532074.

Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009 Feb;66(2):216-25. doi: 10.1001/archneurol.2008.536. PMID: 19204158; PMCID: PMC2653223.

Shen J, Li Y, Qu C, Xu L, Sun H, Zhang J. The enriched environment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by activating the SIRT1/miR-134 signaling pathway in hippocampus. *J Affect Disord*. 2019 Apr 1;248:81-90. doi: 10.1016/j.jad.2019.01.031. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30716615.

Silveira PP, Portella AK, Clemente Z, Bassani E, Tabajara AS, Gamaro GD, Dantas G, Torres IL, Lucion AB, Dalmaz C. Neonatal handling alters feeding behavior of adult rats. *Physiol Behav*. 2004 Feb;80(5):739-45. doi: 10.1016/j.physbeh.2003.12.009. PMID: 14984809.

Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc*. 2012 May 3;7(6):1009-14. doi: 10.1038/nprot.2012.044. PMID: 22555240.

Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010 Jan;119(1):7-35. doi: 10.1007/s00401-009-0619-8. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20012068; PMCID: PMC2799634.

Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, Capurso A, Panza F. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging*. 2006 Nov;27(11):1694-704. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.026. Epub 2005 Oct 26. PMID: 16256248.

Spasić MR, Callaerts P, Norga KK. AMP-activated protein kinase (AMPK) molecular crossroad for metabolic control and survival of neurons. *Neuroscientist*. 2009 Aug;15(4):309-16. doi: 10.1177/1073858408327805. Epub 2009 Apr 9. PMID: 19359670.

Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 Jun;24(4):417-63. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00014-2. PMID: 10817843.

Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci.* 2014 Oct;15(10):655-69. doi: 10.1038/nrn3785. PMID: 25234264.

Ströher R, de Oliveira C, Stein DJ, de Macedo IC, Goularte JF, da Silva LS, Regner GG, Medeiros HR, Caumo W, Torres ILS. Maternal Deprivation and Sex Alter Central Levels of Neurotrophins and Inflammatory Cytokines in Rats Exposed to Palatable Food in Adolescence. *Neuroscience.* 2020 Jan 21;428:122-131. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.12.027. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31917337.

Swain JE, Lorberbaum JP, Kose S, Strathearn L. Brain basis of early parent-infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007 Mar-Apr;48(3-4):262-87. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01731.x. PMID: 17355399; PMCID: PMC4318551.

Tabernero A, Lavado EM, Granda B, Velasco A, Medina JM. Neuronal differentiation is triggered by oleic acid synthesized and released by astrocytes. *J Neurochem.* 2001 Nov;79(3):606-16. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00598.x. PMID: 11701764.

Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jan;35(1):147-68. doi: 10.1038/npp.2009.115. PMID: 19794405; PMCID: PMC3055433.

Turner R, Etienne N, Alonso MG, de Pascual-Teresa S, Minihane AM, Weinberg PD, Rimbach G. Antioxidant and anti-atherogenic activities of olive oil phenolics. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005 Jan;75(1):61-70. doi: 10.1024/0300-9831.75.1.61. PMID: 15830923.

Urbán N, Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Front Cell Neurosci.* 2014 Nov 27;8:396. doi: 10.3389/fncel.2014.00396. Erratum in: *Front Cell Neurosci.* 2015;9:160. PMID: 25505873; PMCID: PMC4245909.

Valladolid-Acebes I, Merino B, Principato A, Fole A, Barbas C, Lorenzo MP, García A, Del Olmo N, Ruiz-Gayo M, Cano V. High-fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Feb 15;302(4):E396-402. doi: 10.1152/ajpendo.00343.2011. Epub 2011 Nov 22. PMID: 22114023.

Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2017 Feb;60:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2016.03.010. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26995317.

Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WLDC, Rescia VC, de Carvalho PMG, de Carvalho AAV, Oesterreich SA. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol.* 2019 May 15;851:99-121. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.02.024. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776369.

Vines A, Delattre AM, Lima MM, Rodrigues LS, Suchecki D, Machado RB, Tufik S, Pereira SI, Zanata SM, Ferraz AC. The role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism. *Neuropharmacology.* 2012 Jan;62(1):184-91. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.06.017. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21740919.

Vinot N, Jouin M, Lhomme-Duchadeuil A, Guesnet P, Alessandri JM, Aujard F, Pifferi F. Omega-3 fatty acids from fish oil lower anxiety, improve cognitive functions and reduce spontaneous locomotor activity in a non-human primate. *PLoS One.* 2011;6(6):e20491. doi: 10.1371/journal.pone.0020491. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21666750; PMCID: PMC3110190.

Wang J, Song Y, Chen Z, Leng SX. Connection between Systemic Inflammation and Neuroinflammation Underlies Neuroprotective Mechanism of Several Phytochemicals in



Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Oct 8;2018:1972714. doi: 10.1155/2018/1972714. PMID: 30402203; PMCID: PMC6196798.

Weiser MJ, Wynalda K, Salem N Jr, Butt CM. Dietary DHA during development affects depression-like behaviors and biomarkers that emerge after puberty in adolescent rats. *J Lipid Res*. 2015 Jan;56(1):151-66. doi: 10.1194/jlr.M055558. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25411442; PMCID: PMC4274063.

Weitzdörfer R, Höger H, Shim KS, Cekici L, Pollak A, Lubec G. Changes of hippocampal signaling protein levels during postnatal brain development in the rat. *Hippocampus*. 2008;18(8):807-13. doi: 10.1002/hipo.20441. PMID: 18493952.

Winkler EA, Nishida Y, Sagare AP, Rege SV, Bell RD, Perlmutter D, Sengillo JD, Hillman S, Kong P, Nelson AR, Sullivan JS, Zhao Z, Meiselman HJ, Wendy RB, Soto J, Abel ED, Makshanoff J, Zuniga E, De Vivo DC, Zlokovic BV. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nat Neurosci*. 2015 Apr;18(4):521-530. doi: 10.1038/nn.3966. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25730668; PMCID: PMC4734893.

Wu YT, Lin LC, Tsai TH. Measurement of free hydroxytyrosol in microdialysates from blood and brain of anesthetized rats by liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A*. 2009 Apr 17;1216(16):3501-7. doi: 10.1016/j.chroma.2008.10.116. Epub 2008 Nov 6. PMID: 19022451.

Xavier JM, Rodrigues CM, Solá S. Mitochondria: Major Regulators of Neural Development. *Neuroscientist*. 2016 Aug;22(4):346-58. doi: 10.1177/1073858415585472. Epub 2015 May 6. PMID: 25948649.

Xu SX, Zhou ZQ, Li XM, Ji MH, Zhang GF, Yang JJ. The activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase in rat hippocampus contributes to the rapid antidepressant effect of ketamine. *Behav Brain Res*. 2013 Sep 15;253:305-9. doi: 10.1016/j.bbr.2013.07.032. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23906767.

Zalosnik MI, Pollano A, Trujillo V, Suárez MM, Durando PE. Effect of maternal separation and chronic stress on hippocampal-dependent memory in young adult rats: evidence for the match-mismatch hypothesis. *Stress*. 2014 Sep;17(5):445-50. doi: 10.3109/10253890.2014.936005. Epub 2014 Aug 11. PMID: 24930801.

Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):59-65. doi: 10.1159/000459633. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28297696.

Zhang Y, Yuan S, Pu J, Yang L, Zhou X, Liu L, Jiang X, Zhang H, Teng T, Tian L, Xie P. Integrated Metabolomics and Proteomics Analysis of Hippocampus in a Rat Model of Depression. *Neuroscience*. 2018 Feb 10;371:207-220. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.001. Epub 2017 Dec 10. PMID: 29237567.

Zheng A, Li H, Cao K, Xu J, Zou X, Li Y, Chen C, Liu J, Feng Z. Maternal hydroxytyrosol administration improves neurogenesis and cognitive function in prenatally stressed offspring. *J Nutr Biochem*. 2015 Feb;26(2):190-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.10.006. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25442671.

# **ANEXOS**

## Anexo 1 – Carta de aprovação CEUA



**UFRGS**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**

Comissão De Ética No Uso De Animais



### **CARTA DE APROVAÇÃO**

**Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:**

**Número:** 35372

**Título:** PROGRAMACAO PERINATAL: ESTUDO DO POSSIVEL PAPEL NEUROPROTETOR DO AZEITE DE OLIVA SOBRE O COMPORTAMENTO E O METABOLISMO

**Vigência:** 01/07/2018 à 31/07/2022

**Pesquisadores:**

**Equipe UFRGS:**

Rachel Krolow Santos Silva Bast - coordenador desde 01/07/2018  
CARLA DALMAZ - pesquisador desde 01/07/2018  
Carine Lampert - pesquisador desde 01/07/2018  
Natividade de Sá Couto Pereira - pesquisador desde 01/07/2018  
ANA CAROLINE SILVA SILVEIRA - Auxiliar de Laboratório desde 01/07/2018  
Alessandra Gonçalves Machado - Aluno de Doutorado desde 01/07/2018  
Ana Paula Bosquetti dos Santos - Aluno de Mestrado desde 01/07/2018



***Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo , em reunião realizada em 17/09/2018 - Sala 330 do Anexo I do Prédio da Reitoria - Campus Centro - Av. Paulo Gama,100/ Porto Alegre - RS, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 336 ratos Wistar (168 machos e 168 fêmeas) provenientes do Biotério do Departamento de Bioquímica da UFRGS; de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.***

Porto Alegre, Sexta-Feira, 28 de Setembro de 2018

ALEXANDRE TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA  
Vice Coordenador da comissão de ética

## Anexo 2 – Histórico do curso

Data 29/03/2022 15:44 -- Página2 1/3

	Universidade Federal do Rio Grande do Sul Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica	
<b>Histórico Curso</b>		

**Nome:** Alessandra Gonçalves Machado

**Cartão:** 273095

**Situação:** ATIVO

**Identidade:** 4106880216

**CPF:** 08766796962

**Data de Nascimento:** 06/06/1994

**Curso:** BIOQUÍMICA - Doutorado

**Orientador:** Rachel Krolow Santos Silva Bast

**Proficiência no(s) Idioma(s):** Espanhol, Inglês

Período	Código	Atividade de Ensino/Professor	Créditos	Carga Horária	Conceito	Frequência (%)	Situação	Instituição
30/10/2020		Exame de Qualificação	-	-	-	-	Aprovado	UFRGS
2021/02	BIP00188	O Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro: Reflexos na fisiologia e no comport - ERE Professor: Professor: JOSE CLAUDIO FONSECA MOREIRA Titulação: Doutorado	1	15	A	-	Aprovado	UFRGS
2021/02	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar e - ERE Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	2	30	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2021/02	BIP00117	Seminários em estresse durante o desenvolvimento - ERE Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado	1	15	A	93.00	Aprovado	UFRGS
2021/01	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar e - ERE Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	2	30	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2021/01	BIP00117	Seminários em estresse durante o desenvolvimento - ERE Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2020/02	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2020/02	BIP00117	Seminários em estresse durante o desenvolvimento - ERE Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2020/01	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2020/01	BIP00117	Seminários em estresse durante o desenvolvimento Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2019/02	BIP00128	Seminário de Departamento 2 Professor: Professor: Fabricio Figueiro Titulação: Doutorado Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	2	30	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2019/02	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2019/02	BIP00117	Seminários em estresse durante o desenvolvimento Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2019/01	BIP00014	Estrutura e Função de Proteínas Professor: Professor: CARLOS ALBERTO SARAIVA GONCALVES Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS

2019/01	BIP00117	Sem. em Estresse Crônico: Correlatos Bioq. e Comportamentais Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2019/01	BIP00007	Seminário de Departamento 1 Professor: Professor: Fabricio Figueiro Titulação: Doutorado Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	2	30	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2019/01	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2018/02	BIP00158	Biogênese e aspectos funcionais da mitocôndria. Professor: Professor: GUILHIAN LEIPNITZ Titulação: Doutorado	1	15	A	-	Aprovado	UFRGS
2018/02	BIP00117	Sem. em Estresse Crônico: Correlatos Bioq. e Comportamentais Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado Professor: Professor: Natividade de Sá Couto Pereira Titulação: Doutorado Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2018/02	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2018/02	BIP00190	Uso da microscopia de fluorescência e eletrônica para as análises morfol Professor: Professor: FATIMA THERESINHA COSTA RODRIGUES GUMA Titulação: Doutorado Professor: Professor: Francieli Rohden Titulação: Doutorado Professor: Professor: Leo Anderson Meira Martins Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2018/01	BIP00155	Procedimentos operacionais padronizados do Departamento de Bioquímica da Professor: Professor: CARLOS ALBERTO SARAIVA GONCALVES Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2018/01	BIP00117	Sem. em Estresse Crônico: Correlatos Bioq. e Comportamentais Professor: Professor: CARLA DALMAZ Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2018/01	BIP00194	Seminário: Estudo das bases neurobiológicas do comportamento alimentar Professor: Professor: Rachel Krolow Santos Silva Bast Titulação: Doutorado	1	15	A	100.00	Aprovado	UFRGS
2017/02		Créditos - Aproveitamento de créditos cursados no mestrado do PPG Cardiologia Professor:	12	180	-	-	Aprov. Externo	UFRGS
		Aproveitamento de Espanhol	-	-	-	-		
		Inglês em 01/03/2019	-	-	-	-		

### Conceitos

A - Conceito Ótimo
B - Conceito Bom
C - Conceito Regular
D - Conceito Insatisfatório
FF - Falta de Frequência

### Totais

Créditos Cursados com Aprovação neste Curso:	27
Créditos por Aproveitamento Externo:	12
<b>Total:</b>	<b>39</b>

Documento gerado sob autenticação Nº YNO.458.279.IIS

Podendo ser constatada em até 45 dias a partir da data de emissão, na Internet, pelo endereço <http://www.ufrgs.br/autenticacao>, tendo validade sem carimbo e assinatura.

### **Anexo 3 - Trabalhos apresentados em eventos**

- Apresentação do trabalho intitulado: Study of olive oil consumption during pregnancy/lactation about emotional behavior and mitochondrial functionality in rats submitted to maternal separation, no Current Topics in Biochemistry, Florianópolis, SC. Outubro de 2019;
- Apresentação do trabalho intitulado: Programação perinatal: estudo do consumo de azeite de oliva durante a gestação e lactação sobre o metabolismo da prole submetida à separação materna, na VI Mostra de Bioquímica, Porto Alegre, RS. Novembro de 2019;
- Apresentação do trabalho intitulado: A influência do consumo de azeite de oliva durante a gestação e lactação sobre o metabolismo e emocionalidade da prole submetida à separação materna, no 8º ENAC - Encontro de nutrição da área clínica. Porto Alegre – RS, dezembro de 2019;
- Apresentação do trabalho intitulado: Effects of Consumption of Olive Oil During Gestation and Lactation About Emotional Behavior and Energy Metabolism of Adult Offspring Submitted to Maternal Separation, no Latin American DOHaD, online. Outubro de 2020;
- Apresentação do trabalho intitulado: Azeite de oliva no período perinatal previne a depressão da prole submetida à separação materna, no 1st World Microbiome, Neurodevelopment and Behavior Congress, online. Novembro de 2020;
- Apresentação do trabalho intitulado: Olive oil and homeostatic/hedonic food behavior of adolescent rats submitted to maternal separation, no II South Symposium on Neuroscience, novembro de 2021.

#### **Anexo 4 – Premiações**

- Prêmio ALBA-FKNE-YBRO diversity grant para participar do FENS 2020 Virtual Forum;
- Prêmio de melhor pôster: A influência do consumo de azeite de oliva durante a gestação e lactação sobre o metabolismo e emocionalidade da prole submetida à separação materna, no 8º ENAC - Encontro de nutrição da área clínica. Porto Alegre – RS, dezembro de 2019;
- Prêmio de melhor pôster: Azeite de oliva no período perinatal previne a depressão da prole submetida à separação materna, no 1st World Microbiome, Neurodevelopment and Behavior Congress, online. Novembro de 2020.

## **Anexo 5 - Minicursos e organização de eventos**

- Participação na comissão organizadora do I Curso de Bioquímica da UFRGS: Explorando a bioquímica das comorbidades envolvidas na COVID-19, realizado de maneira remota em outubro de 2021;
- Minicurso intitulado: Comportamento animal na pesquisa pré-clínica com roedores, ministrado durante o I Curso de Bioquímica da UFRGS: Explorando a bioquímica das comorbidades envolvidas na COVID-19 realizado de maneira remota em outubro de 2021;
- Minicurso intitulado: Análises de Western Blotting e imunofluorescência: princípios e aplicabilidade, ministrado durante o I Curso de Bioquímica da UFRGS: Explorando a bioquímica das comorbidades envolvidas na COVID-19 realizado de maneira remota em outubro de 2021.



## **Anexo 6 – Colaborações**

- Colaboradora no artigo: Consumption of a palatable diet rich in simple sugars during development impairs memory of different degrees of emotionality and changes hippocampal plasticity according to the age of the rats, DOI: 10.1002/jdn.10032.