



ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS E NEUROINFLAMATÓRIAS EM PROLE MASCULINA COM COMPORTAMENTO SEMELHANTE AO AUTISMO DECORRENTE DA OBESIDADE MATERNA

DE NOVAIS, C. O.¹; ROJAS, V. C. T.¹; DA SILVA, R. A.²; GIUSTI-PAIVA, A.¹; VILELA, F. C.³

¹ Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Alfenas, MG.

² Programa de Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista UNIP, São Paulo, SP

³ Programa de Pós-Graduação em Biotecnologias Aplicadas à Saúde, Alfenas, MG.

* Autor correspondente: cintia.novais@sou.unifal-mg.edu.br

Introdução: A obesidade é uma doença inflamatória crônica que está associada ao desenvolvimento de várias comorbidades. Estudos vêm demonstrando a relação entre a obesidade materna e prejuízos no neurodesenvolvimento dos descendentes, sendo que um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais comum é o Transtorno do Espectro Autista (TEA). Estudo anterior do nosso grupo demonstrou que a obesidade materna induzida por redução de ninhada induziu alterações comportamentais semelhantes ao TEA principalmente na prole masculina, porém os mecanismos associados com essas alterações ainda não foram elucidados. **Objetivo:** Investigar em filhotes machos os mecanismos epigenéticos e neuroinflamatórios associados com os sintomas semelhantes ao TEA decorrentes da obesidade materna. **Método:** Utilizamos a redução de ninhada (NNG1: 6 machos e 6 fêmeas; NRG1: 2 machos e 2 fêmeas) em ratos Wistar para gerar a obesidade precoce. Na prole masculina (G2) foi avaliada: o comportamento de brincar e o reconhecimento de objetos durante o período juvenil (PND28-PND32) para caracterizar os sintomas semelhantes ao TEA. Ao final dos testes comportamentais, os animais foram eutanasiados e estruturas encefálicas, córtex pré-frontal (CPF) e hipocampo (HIPO) dissecados para procedimentos epigenéticos, como a quantificação da expressão do repressor transcricional

REST e das enzimas que metilam e desmetilam o DNA através da PCR e para avaliar a quantidade de GFAP, uma proteína marcadora de astrócito por *Western Blotting*. Os resultados obtidos foram expressos como média \pm E.P.M e analisados por teste *t de Student*. Todos os experimentos foram conduzidos com aprovação do Comitê de Ética de Uso de Animais (26/2021). **Resultados:** Referente ao comportamento, observamos uma redução no tempo total de brincadeira (116.9 ± 15.73 para 59.50 ± 27.69 s, $p < 0.01$) e no índice de reconhecimento de objetos no tempo de 2h (0.58 ± 0.05 para 0.35 ± 0.05 , $p < 0.05$). Referentes as análises epigenética, foi observada uma redução na expressão do REST tanto no CPF (1.02 ± 0.09 para 0.53 ± 0.05 , $p < 0.01$), quanto no HIPO (1.03 ± 0.09 para 0.36 ± 0.11 , $p < 0.01$) e um desbalanço epigenético nas enzimas que metilam e desmetilam o DNA, com uma redução no CPF (DNMT1: 1.03 ± 0.10 para 0.70 ± 0.05 , $p < 0.05$; DNMT3B: 1.07 ± 0.15 para 0.86 , $p < 0.01$; e no HIPO (DNMT3A: 1.11 ± 0.17 para 0.45 ± 0.07 , $p < 0.05$) e um aumento no HIPO (TET2: 1.01 ± 0.05 para 6.99 ± 1.90 , $p < 0.01$). Nesses animais também foi observado uma maior quantidade de astrócito (GFAP) tanto no CPF (100.0 ± 15.29 para 143.9 ± 9.85 , $p < 0.05$) quanto no HIPO (96.91 ± 11.27 para 153.0 ± 19.86 , $p < 0.05$) quando comparados aos machos filhos de mães NN. **Conclusão:** A obesidade materna induz comportamentos semelhantes ao TEA e provoca alterações epigenéticas e neuroinflamatórias na prole masculina. **Apoio financeiro:** CAPES, CNPQ e Fapemig.

Palavras-chave: Sistema nervoso central; Dano ao DNA, Neuroinflamação.