

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

Roberta Passos Palazzo

Exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria altera precocemente a memória episódica da refeição e o perfil neuroquímico em bulbo olfatório e hipocampo de ratos Wistar.

Porto Alegre 2019

Roberta Passos Palazzo

Exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria altera precocemente a memória episódica da refeição e o perfil neuroquímico em bulbo olfatório e hipocampo de ratos Wistar.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, 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 Farmacologia e Terapêutica.

Orientadora: Dra. Ionara Rodrigues Siqueira

Co-orientadora: Dra. Iraci Lucena da Silva Torres

Porto Alegre 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Passos Palazzo, Roberta

Exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria altera precocemente a memória episódica da refeição e o perfil neuroquímico em bulbo olfatório e hipocampo de ratos Wistar. / Roberta Passos Palazzo.
-- 2019.

75 f.

Orientadora: Ionara Rodrigues Siqueira.

Coorientadora: Iraci Lucena da Silva Torres.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Dieta hipercalórica. 2. Efeito materno. 3. Memória sobre a refeição. 4. BDNF. 5. Astrócito. I. Rodrigues Siqueira, Ionara, orient. II. Lucena da Silva Torres, Iraci, coorient. III. Título.

Essa tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutora em Farmacologia e Terapêutica e aprovada em sua forma final, pelo orientador e pela banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas Farmacologia e Terapêutica.

Prof^a Dra. Ionara Rodrigues Siqueira

Orientadora

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Mirna Bairy Leal

UFRGS

Prof. Dr. Bruno Dutra Arbo

FURG

Prof^a Dra. Isabel Cristina de Macedo

UNIPAMPA

Prof^a Dra. Iraci Lucena da Silva Torres

Coordenadora do PPG Farmacologia e Terapêutica

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha orientadora, Dr^a Ionara Rodrigues Siqueira, não apenas por abrir as portas de um grupo de pesquisa maravilhoso e pela sua acessibilidade fora do comum durante esses 4 anos, mas especialmente pelo cuidado em verificar se os seus alunos estão de fato instigados pelos seus trabalhos. Muito obrigada por todo o seu treinamento.

À minha co-orientadora, Dr^a Iraci Lucena da Silva Torres, cujo apoio foi fundamental para a execução do presente trabalho. Obrigada igualmente pelo tempo dedicado ao longo desse processo e pela assessoria do Laboratório de Dor e Neuromodulação.

Ao PPGFT, o meu profundo agradecimento por ter possibilitado novas oportunidades profissionais mesmo antes do atual processo de encerramento.

À imensa família científica do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, obrigada por tornar esse período tão rico. Vocês foram grandes presentes (o que inclui minha afilhada Elisa). Em especial, meu agradecimento a todos que participaram diretamente desse trabalho em algum momento (Lou, Ágnis, Bruno, Chris, Fernando, Zíngara, Piethro, Julinha, Nati, Silvia, Laura, Kaki e Keth).

Obrigada também a minha família, ao meu amor e ao meu parceiro canino pelo apoio e carinho tão importantes nesse momento.

*Nada define a nossa natureza como
criaturas vivas mais dramaticamente do
que a nossa ingestão.*

Sidney Mintz

RESUMO

Diferentes tipos de dietas hipercalóricas e/ou a obesidade materna prejudicam a função cognitiva da prole durante a vida adulta. No entanto, o efeito dessas dietas em fases iniciais do desenvolvimento e os possíveis parâmetros neuroquímicos envolvidos ainda não foram totalmente esclarecidos. É interessante mencionar que o envolvimento do prejuízo da memória episódica sobre uma refeição durante o período pós-prandial com o tempo de saciedade e conseqüentemente com a obesidade já foi analisado na fase adulta. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o impacto da exposição precoce à dieta hipercalórica (dieta de cafeteria) sobre o desempenho cognitivo, o comportamento alimentar e parâmetros bioquímicos no bulbo olfatório e no hipocampo de ratos Wistar no período do desmame. Ratas prenhes foram randomizadas entre dieta padrão e dieta de cafeteria, as dietas foram mantidas durante o período de lactação e o peso corporal da prole foi avaliado (DPN 2 e DPN 21). A avaliação do comportamento alimentar foi realizada no DPN 20. Os níveis de BDNF, HDAC5, GFAP e NeuN (no bulbo olfatório) e de BDNF, TrkB, HDAC5, NeuN, GFAP e PPAR γ (no hipocampo) foram determinados por *Western blotting*. A exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria reduziu o peso corporal no DPN 2. A exposição precoce à dieta de cafeteria aumentou o número e reduziu o intervalo entre as refeições (episódios de alimentação finalizados cada vez que o animal permanece sem consumir por pelo menos 5 minutos), sem qualquer impacto sobre os ataques individuais ao alimento (*bouts*), em ambos os sexos, o que sugere o impacto sobre a memória episódica de uma refeição no DPN 20. Adicionalmente, induziu um maior consumo total de alimentos, sem alterar o peso corporal da prole. A exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria reduziu o conteúdo de BDNF em ambos os sexos, e houve interação entre os fatores sexo e dieta nos níveis de HDAC5 no bulbo olfatório. Enquanto que, no hipocampo, a dieta reduziu o conteúdo de GFAP, BDNF, PPAR e aumentou os níveis de TrkB e HDAC5. Nossos dados sugerem que a exposição gestacional e lactacional à dieta hipercalórica altera precocemente a memória episódica da refeição precedendo alterações na massa corporal e que as alterações da sinalização do BDNF e de marcador astrocitário podem ser, pelo menos em parte, os mecanismos responsáveis.

Palavras-chave: Dieta hipercalórica, Efeito materno, Memória sobre a refeição, BDNF, Astrócito, Barreira hematoencefálica

ABSTRACT

Different types of high caloric diets and/or maternal obesity impair cognitive function in the offspring at adulthood. However, the effect of these diets on early stages of development and the possible neurochemical parameters involved remains unclear. Interestingly, it has been suggested that memory of a meal impairs during the postprandial period can be involved with satiety time, and consequent obesity in adulthood. Considering that, the aim of this work was to evaluate the impact of early exposure to hypercaloric diet (cafeteria diet) on cognitive performance, eating behavior and biochemical parameters in olfactory bulb and hippocampus of Wistar rats. Pregnant female rats were randomized between standard and cafeteria diet. The respective diet was maintained through the lactational period. The body weight was also evaluated (PND 2 and PND 21). The feeding pattern was observed in PND 20. The content of BDNF, HDAC5, GFAP and NeuN in the olfactory bulb and BDNF, TrkB, HDAC5, NeuN, GFAP and PPAR γ in the hippocampus was determined by Western blotting. Gestational and lactational exposure to cafeteria diet reduced the body weight in PND 2. Evaluation of the feeding pattern indicate that the early exposure to cafeteria diet increased the number of meals (feeding episodes finalized each time the animal remains unconsumed for at least 5 minutes), associated with a lower first inter-meal interval in both gender. Consequently, the total food consumption was affected as well, which can suggest the impact on episodic memory of a meal in PND 20, without any impact on body weight. Gestational and lactational exposure to the cafeteria diet reduced the BDNF content in both genders, and there was interaction between the factors gender and diet in HDAC5 levels in the olfactory bulb. Specifically in the hippocampus, the cafeteria diet exposure reduced the content of GFAP, BDNF, PPAR and increased levels of TrkB and HDAC5. Our data suggest that gestational and lactational exposure to hypercaloric diet impairs the episodic memory of a meal before changes in body mass and that changes in BDNF signaling and astrocytic marker may be, at least in part, the responsible mechanisms.

Keywords: Hypercaloric diet, Maternal effect, Memory of a meal, BDNF, Astrocyte, Blood-brain barrier

LISTA DE ABREVIATURAS

- Ac - Acetilação
- BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- CREB - *Cyclic-AMP Response Element Binding*
- DNA - Ácido Desoxirribonucleico
- DNMT – DNA metiltransferase
- DPN – Dia Pós-Natal
- Erk - *Extracellular Signal-Regulated Kinase*
- GFAP – Proteína Ácida Fibrilar Glial
- H3 – Histona 3
- H4 – Histona 4
- HAT – Histona Acetiltransferase
- HDAC – Histona Desacetilase
- HDL - *High Density Lipoprotein*
- HDM – Histona Desmetilase
- HMT – Histona Metiltransferase
- K - Lisina
- LDL - *Low Density Lipoprotein*
- MC4 - Melanocortina 4
- Me - Metilação
- NAc - Núcleo Accumbens
- NeuN – Núcleos Neurônais
- P - Fosforilação
- PIP3 - Fosfatidilinositol Trifosfato
- PND – *Postnatal Day*
- PPAR γ - Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama
- R - Arginina
- Ras – *Rat Sarcoma*
- RNAm - Ácido Ribonucleico Mensageiro
- S - Serina
- SDS - Dodecil Sulfato de Sódio
- T4 - Tetraiodotironina
- TBS - Salina Tris Tamponada
- TGP - Transaminase Glutâmico-Oxalacética
- TrkB – Receptor Tirosina-Quinase B
- Ub - Ubiquitinização
- VLDL - *Very Low Density Lipoprotein*

Sumário

1. Introdução.....	10
1.1. Justificativa.....	10
1.2. Modelo de dieta de cafeteria.....	13
1.3 Regulação do comportamento alimentar	14
1.4 Impacto de dietas hipercalóricas sobre a memória.....	15
1.5. Adaptações neuroquímicas nas dietas hipercalóricas	18
2. Objetivo geral.....	24
2.1. Objetivos específicos	24
3. Artigo	25
4. Conclusões	56
5. Perspectivas	59
6. Referências bibliográficas.....	60
7. Anexo.....	73

1. Introdução

1.1. Justificativa

Em diferentes países, observa-se o consumo predominante de uma dieta rica em gorduras, açúcares, alimentos refinados e ultra processados, bem como pobre em carboidratos complexos e fibras, também conhecida como ~~dieta~~ dieta ocidental+ (Francischi, Pereira et al. 2000). Nesse cenário, é imprescindível abordar o conceito de insegurança alimentar, o qual se refere à disponibilidade limitada de certos alimentos essenciais para a obtenção um estado nutricional adequado (Herman, Afulani et al. 2015). Escolhas nutricionais inadequadas podem envolver a priorização de alimentos mais palatáveis em detrimento de frutas e verduras ou também condições de pobreza (Grutzmacher and Gross 2011, Kakinami, Gauvin et al. 2014). No Brasil, admite-se que a insegurança alimentar esteja principalmente condicionada à falta de acesso por questões de preços atrelados aos alimentos mais saudáveis (Nascimento and Andrade 2010), o que atinge aproximadamente 30,2% da população (Bezerra, Olinda et al. 2017). Entretanto, além de questões econômicas, aspectos psicossociais, políticos, culturais e biológicos complexos estão envolvidos; por exemplo: o uso excessivo de televisor e a utilização contínua de veículos para deslocamentos pequenos também são fatores já correlacionados à insegurança alimentar e podem aumentar a incidência de obesidade (Ashe and Lapane 2018). Preocupantemente, um estudo global envolvendo 149 países também expôs a associação entre insegurança alimentar e prejuízos na saúde mental em diferentes grupos culturais e socioeconômicos (Jones 2017).

Entre crianças e adolescentes, sobretudo aqueles que vivem em situação de pobreza, a insegurança alimentar e a obesidade não são necessariamente correlacionadas (Ashe and Lapane 2018). Já foi verificado inclusive uma redução no peso de crianças inseridas nessa situação (Tanner 1962). Por sua vez, a situação de insegurança alimentar na fase gestacional, especialmente considerando a deficiência de vitaminas e minerais, é capaz de impactar o crescimento e o desenvolvimento fetal, com consequências de curto e longo prazo. É importante salientar que a obesidade, e seu consequente desequilíbrio nutricional, é a anormalidade mais comum durante a gestação (Sebire, Jolly et al. 2001).

Em relação aos impactos de curto prazo associados a esse desequilíbrio sobre os bebês, encontram-se alterações de tamanho e peso, anormalidades congênitas e nascimento prematuro. A longo prazo, verifica-se maiores riscos de desenvolvimento de síndrome metabólica e obesidade (Heerwagen, Miller et al. 2010, Melzer and Schutz 2010). Nesse contexto, dados alarmantes dentre a população americana, referentes a um total de 75.403 nascimentos, indicaram prevalência de obesidade e sobrepeso pré-gestacionais de 18,7% e de 23% respectivamente (Chu, Kim et al. 2007). No Reino Unido também se observou uma alta prevalência, com aumento entre os anos 1990 e 2002/2004, período em que 18,9% das grávidas iniciaram a gestação obesas (Kanagalingam, Forouhi et al. 2005). No Brasil o estudo com maior abrangência é uma coorte de 5314 gestantes em seis capitais, que indica a prevalência de sobrepeso e obesidade de 19,2% e 5,5%, respectivamente (Nucci, Schmidt et al. 2001).

Embora a facilidade em obter alimentos altamente calóricos e palatáveis seja um fator permissivo crucial no desenvolvimento da obesidade em populações de insegurança alimentar, a sua presença por si só não explica o desenvolvimento de um balanço energético positivo crônico. Em outras palavras, não está totalmente esclarecido o papel da insegurança alimentar no desenvolvimento da obesidade. Especula-se o envolvimento da natureza hipercalórica de alimentos palatáveis consumidos por populações com baixa segurança alimentar juntamente com limitações de conhecimento, tempo e recursos para o engajamento em uma rotina mais saudável (Dhurandhar 2016). A compreensão de tais mecanismos é crucial para a realização de intervenções mais eficazes e específicas, uma vez que no contexto mundial, aproximadamente 1 bilhão de pessoas apresentam sobrepeso ou obesidade, com altos índices de prevalência em países ricos (Yach, Stuckler et al. 2006). Tais números nunca se apresentaram em grau epidêmico como na atualidade (Figura 1).

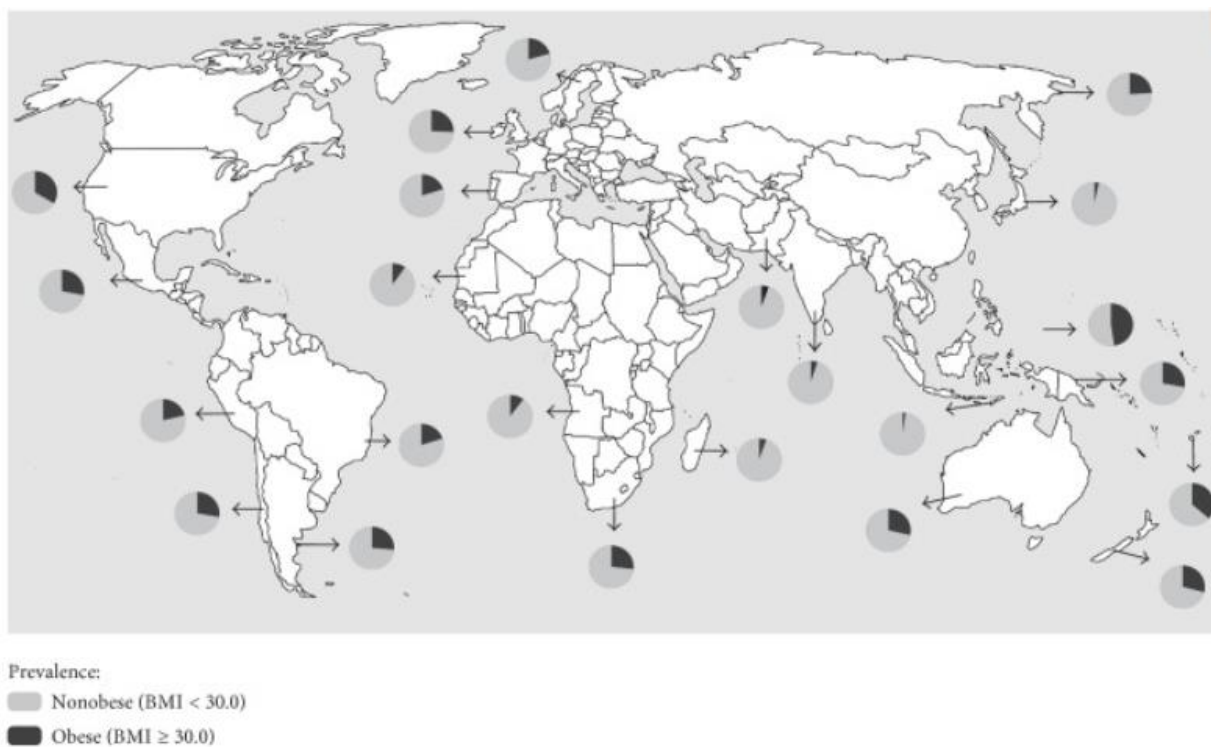


Figura 1: Prevalência mundial da obesidade (WHO 2016)

Em relação aos índices nacionais, dados do Ministério da Saúde apontam para uma maior prevalência de obesidade entre as mulheres (70% dos indivíduos obesos) (Nicklas, Rogus et al. 1997). Na Região Sul, 34% dos homens e 43% das mulheres apresentam algum grau de excesso de peso, totalizando aproximadamente 5 milhões de adultos (Pinheiro, Freitas et al. 2004). De acordo com o estudo realizado por Wang e colaboradores, em países com diferentes estágios de desenvolvimento socioeconômico revelou-se um aumento significativo na prevalência de sobrepeso entre crianças e adolescentes nas últimas décadas. Entre os adolescentes, foram observados incrementos de magnitude importante: 62% nos Estados Unidos (de 16,8% para 27,3% da população) e 240% no Brasil (de 3,7% para 12,6%) (Wang, Monteiro et al. 2002).

É interessante mencionar que a hereditariedade da obesidade não é superior a 33%, o que permite inferir que 66% da variação do índice de massa corpórea é determinada por fatores ambientais (Stunkard, Peña et al. 2000). Algumas alterações endócrinas podem conduzir à obesidade, como hipotireoidismo, disfunções hipotalâmicas, alterações nos níveis de glicocorticoides, hipogonadismo, ovariectomia e síndrome do ovário policístico. Entretanto, estas causas representam menos de 1% dos casos de excesso de peso (Jebb 1997). Condições psicológicas também estão associadas ao ganho de peso, como

estresse, ansiedade e depressão, influenciando principalmente o comportamento alimentar (Stunkard and Wadden 1992).

1.2. Modelo de dieta de cafeteria

Para possibilitar a análise das repercussões fisiológicas da ingestão de dieta hipercalórica, modelos animais são frequentemente utilizados. Neste contexto, o modelo de dieta de cafeteria, rica em sódio e gordura saturada e pobre em fibras, mimetiza o padrão alimentar de muitos países, o qual associa-se com a epidemia de obesidade (Shafat, Murray et al. 2009). Trata-se de um modelo de dieta altamente palatável capaz de mimetizar o estilo *“fast food”*, constituída de alimentos de consumo humano enriquecidos com açúcares refinados e ácidos graxos saturados, ambos em proporções acima da composição da ração padrão normalmente oferecida a animais de laboratório (Dietrich, Muller et al. 2007, Lindqvist, Baelemans et al. 2008, Nascimento, Sugizaki et al. 2008).

Animais tratados com dieta de cafeteria, quando comparados aos que recebem dieta padrão, apresentam significativo aumento no consumo alimentar, no ganho de peso e estoque de tecido adiposo, além de poderem apresentar hiperleptinemia, hiperglicemia e hiperinsulinemia (Boqu, eacute et al. 2009). O incremento de peso corporal total induzido pela dieta chega a aproximadamente 30-40% ao final de 12 semanas (Al-Awwadi, Bornet et al. 2004) e a manutenção da dieta por um longo período faz com que os animais venham a desenvolver, além da obesidade visceral, elevação da pressão arterial (Chrysant 2019). Estudos prévios verificaram que a simples introdução da dieta de cafeteria, mesmo sem alteração no peso corporal, determina alterações no metabolismo glicídico, lipídico e na função endotelial (Naderali, Pickavance et al. 2001). A aplicação do modelo em ratas prenhes, por sua vez, produz um quadro semelhante ao diabetes gestacional com diminuição da responsividade a agentes vasodilatadores (Holemans, Caluwaerts et al. 2004).

1.3 Regulação do comportamento alimentar

Em parte, o comportamento alimentar é determinado por um componente homeostático, onde se inserem hormônios intestinais como por exemplo: a grelina, secretada por células da mucosa gástrica, capaz de estimular o apetite e a motilidade local (Konturek, Konturek et al. 2004); a insulina, que reduz a glicemia e estimula o apetite; e a leptina, produzida pelo tecido adiposo branco, relacionada com a sensação de saciedade (Woods, Seeley et al. 1998). Neurônios hipotalâmicos capazes de expressar sinais orexígenos e anorexígenos interagem com os principais sinais periféricos mencionados, promovendo a regulação do controle alimentar e do gasto energético (Sainsbury, Cooney et al. 2002). O componente hedônico, por sua vez, também exerce influência mas está relacionado ao prazer da alimentação, afetando mecanismos neurais associados ao sistema de recompensa, facilitando a perpetuação do comportamento de ingestão (Murray, Tulloch et al. 2014). Faz parte do componente hedônico a sinalização sensorial, incluindo o componente olfativo (Rolls 2012). Além destes, outro estimulante da ingestão alimentar é a própria rotina de alimentação e o conseqüente condicionamento (Figura 2).

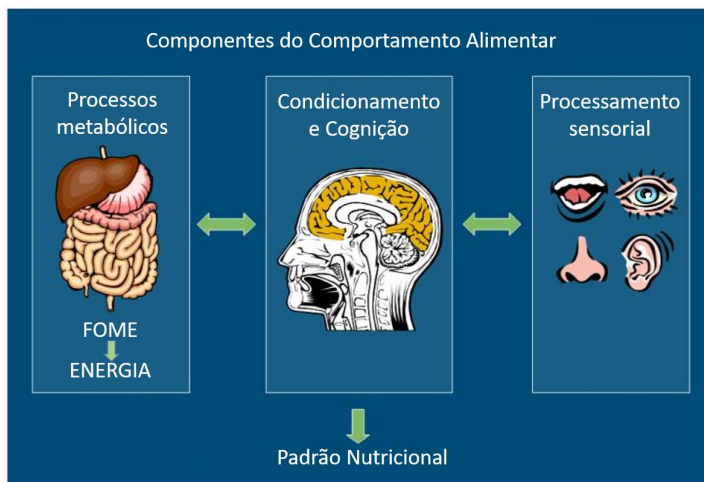


Figura 2: Modelo de componentes do comportamento alimentar. Três fatores principais são definidos: metabólicos, cognitivos e sensoriais (conectados com vias de recompensa e condicionamento). Adaptado (Blundell, de Graaf et al. 2010).

Roedores, no caso, têm potencialização da ingestão pelo fator condicionamento, o que pode ser exemplificado pela seguinte situação: ratos treinados para associar determinado sinal com o consumo de alimentos numa situação de fome consumirão, subseqüentemente, uma quantidade maior que a necessária quando esse sinal for apresentado numa situação de saciedade (Weingarten 1983). Entretanto, lesões na amígdala basolateral (Holland, Hatfield et al. 2001, Holland, Petrovich et al. 2002) ou no

córtex pré-frontal medial (Petrovich, Ross et al. 2007) anulam este efeito. Os achados sugerem que estas áreas modulem o efeito do condicionamento alimentar na formação do intervalo pós-prandial (Parent, Darling et al. 2014). O Hipocampo, especialmente envolvido com a formação de memórias aversivas e espaciais, também insere-se no contexto alimentar, visto que abriga uma grande quantidade de receptores para sinalização pré-prandial e pós-prandial (Mercer, Hoggard et al. , Tirassa, Stenfors et al. 1998, Sebret, Léna et al. 1999). Além disso, envia projeções ao hipotálamo, região cerebral mais tradicionalmente associada com a regulação da energia (Kishi, Tsumori et al. 2000, Cenquizca and Swanson 2006), e ao núcleo accumbens (NAc), que também influencia o comportamento alimentar (Brog, Salyapongse et al. 1993). Em concordância, humanos e roedores com prejuízo na função hipocampal refletem prejuízos na habilidade de identificar o estado de saciedade e fome (Hebben, Corkin et al. 1985, Higgs, Williamson et al. 2008, Francis and Stevenson 2011), o que pode tanto contribuir para o desenvolvimento da obesidade induzida pela dieta quanto para a manutenção do estado obeso (Kanoski and Davidson 2011). É válido mencionar ainda, considerando estudos clínicos, que a percepção olfatória também desempenha um papel de destaque nos hábitos alimentares de pacientes obesos (Stafford and Whittle 2015, Fernandez-Aranda, Aguera et al. 2016). O bulbo olfatório é o primeiro local para o processamento olfativo e, neste contexto, tal estrutura cerebral tem sido relacionada à memória sobre estímulos externos, como odores distintos (Cleland, Narla et al. 2009). Curiosamente, maior sensibilidade olfativa foi correlacionada com adiposidade subcutânea (Hubert, Fabsitz et al. 1980) e níveis séricos elevados de leptina em homens adultos (Karlsson, Lindroos et al. 2002).

1.4 Impacto de dietas hipercalóricas sobre a memória

Diferentes estudos sugerem que a consolidação da memória é suscetível aos efeitos das dietas ricas em gordura e açúcar (Kanoski and Davidson 2011). Nesse sentido, ratos obesos expostos à gordura saturada e açúcares refinados revelaram déficits na aquisição e retenção da memória espacial (Greenwood and Winocur 1990, Molteni, Barnard et al. 2002, Granholm, Bimonte-Nelson et al. 2008, Kanoski and Davidson 2010). No estudo de Ross e colaboradores, ratos expostos à dieta de cafeteria por 4

semanas não apresentaram o aumento da memória induzido por excitação emocional, diferente dos animais alimentados com dieta padrão. Em outras palavras, é possível que a dieta de cafeteria também desencadeie alterações na capacidade de excitação emocional, prejudicando a memória. Os achados sugerem que dietas de alta energia acentuam parâmetros como estresse e ansiedade (Ross, Darling et al. 2013), informação reforçada por outros estudos em roedores expostos à dieta altamente energética, onde foram apresentados níveis alterados de hormônios como epinefrina e corticosterona (Kaufman, Li et al. 1993, Legendre and Harris 2006, Cano, Cardinali et al. 2009). Em concordância, um estudo do nosso grupo de pesquisa verificou que a exposição à dieta de cafeteria por um período de seis semanas está associada com estresse crônico, resultando em obesidade e hiperleptinemia (Macedo, Medeiros et al. 2012). Aparentemente os efeitos de dietas hipercalóricas sobre parâmetros como estresse e ansiedade são fortemente dependentes do tempo de exposição, uma vez que a curto prazo a dieta de cafeteria foi capaz de induzir efeito ansiolítico mas a longo prazo tal efeito foi perdido (Xu, Xu et al. 2018).

Contudo, os efeitos bioquímicos e comportamentais de curto prazo resultantes da exposição à dieta hipercalórica nas fases gestacional e lactacional ainda são pouco estudados, mesmo com a vasta literatura demonstrando que a exposição materna é determinante em diferentes comportamentos da prole na fase adulta (Karbashi, Sadeghimahalli et al. 2016, Thompson, Cismowski et al. 2016). Considerando que em modelos animais de dieta de cafeteria a exposição gestacional, pré-gestacional e pós-gestacional não foram capazes de gerar alterações significativas no peso da prole no dia 21 pós-natal, é possível que esse seja um estágio de desenvolvimento útil para a identificação de possíveis mecanismos bioquímicos envolvidos nas alterações comportamentais (por exemplo, déficits de memória) antes da consolidação de um estado de obesidade (Sanchez-Blanco, Amusquivar et al. 2016). Como exemplo, no estudo de Wright e colaboradores não foram encontradas diferenças induzidas pela exposição lactacional à dieta de cafeteria no peso da prole até a 12ª semana de vida dos ratos.

A avaliação dos efeitos de dietas hipercalóricas também pode ser realizada através da análise do comportamento alimentar. É importante mencionar que em modelos animais os parâmetros de avaliação não são uniformes. Muitas vezes contabiliza-se cada ataque

do animal ao alimento (comumente definido como *bout*) (Wright, Fone et al. 2011), entretanto, é possível que a análise seja realizada sobre o número de refeições (refere-se a um conjunto de *bouts*, cujos critérios para determinar a sua delimitação variam entre autores) (Parent, Darling et al. 2014). No estudo anteriormente mencionado, também foi avaliado o comportamento alimentar dos animais expostos à dieta de cafeteria na fase lactacional. Assim, na fase adulta, machos com histórico de exposição à dieta de cafeteria realizaram mais ataques (*bouts*), especificamente mais que o dobro dos índices encontrados nos machos controles. Nas fêmeas expostas também ocorreram diferenças em comparação ao grupo controle, entretanto, relacionadas ao tempo total destinado à alimentação, não ao número total de ataques, como nos machos (Wright, Fone et al. 2011). Verifica-se, portanto, um possível perfil sexo-dependente de resposta comportamental de busca alimentar no contexto da exposição lactacional à dieta de cafeteria. Ainda, os mesmos pesquisadores avaliaram a exposição à dieta de cafeteria durante a fase gestacional e os seus efeitos no teste de reconhecimento de objetos posteriormente na fase adulta, revelando um pior desempenho dos animais expostos, tanto machos como fêmeas, em relação aos animais controle (Wright, King et al. 2014).

É interessante destacar que o aumento na frequência de refeições em humanos coincide com o aumento da prevalência de obesidade (Nielsen, Siega-Riz et al. 2002, Cutler, Glaeser et al. 2003, Nicklas, Yang et al. 2003), assim, a análise dessas taxas de frequência pode ser útil para um melhor entendimento da fisiopatologia da obesidade, uma vez que a consolidação da memória episódica sobre a última refeição pode influenciar o momento da próxima ingesta e a alimentação em excesso, por sua vez, pode interferir nessa consolidação, favorecendo a instalação do quadro de obesidade (Parent, Darling et al. 2014). Outro trabalho com humanos demonstrou que a interrupção da codificação da memória sobre a própria refeição (por exemplo: em função de assistir televisão e comer simultaneamente) aumenta a quantidade de alimento ingerido na próxima vez (Oldham-Cooper, Hardman et al. 2011, Robinson, Higgs et al. 2013). Ainda, diversos trabalhos apontam o papel da memória sobre a saciedade, uma vez que indivíduos com amnésia realizam mais refeições, sem redução de apetite, e frequentemente só encerram o processo mediante intercedências externas (Hebben, Corkin et al. 1985, Rozin, Dow et al. 1998). As correlações com roedores também são evidentes, uma vez que a lesão hipocampal foi capaz de aumentar a ingesta de

alimentos, o peso (Davidson, Chan et al. 2009) e a frequência de refeições (Davidson and Jarrard 1993, Clifton, Vickers et al. 1998).

1.5. Adaptações neuroquímicas nas dietas hipercalóricas

A codificação da memória episódica sobre uma refeição requer modificações estruturais dinâmicas no hipocampo, incluindo processos de plasticidade sináptica e neurogênese (Diano, Farr et al. 2006). Nesse sentido destaca-se o papel do BDNF (Fator neurotrófico derivado do cérebro), um dos mais importantes fatores neurotróficos, localizado principalmente no hipocampo (Chen, Du et al. 2019) e envolvido na diferenciação e sobrevivência neuronal bem como na modulação da transmissão sináptica (Leal, Afonso et al. 2015). Em concordância, alterações no conteúdo hipocampal de BDNF estão associadas com prejuízos de memória induzidos pela ingestão de dieta rica em gorduras em animais envelhecidos (Stranahan, Norman et al. 2008). O envolvimento do BDNF especificamente na homeostase energética ainda não foi totalmente elucidado, entretanto, evidências indicam que a neurotrofina é capaz de desempenhar uma sinalização anorexígena (Conner, Lauterborn et al. 1997). A administração central de BDNF demonstrou atenuação da hiperglicemia e melhora do metabolismo da glicose em modelo animal de deficiência insulínica (Meek, Wisse et al. 2013) e também reduziu a ingestão calórica (Zhu, Liu et al. 2013). Inversamente, a deficiência de BDNF acarretou em hiperfagia, hiperglicemia e obesidade em camundongos (Duan, Guo et al. 2003). Ainda, as sinalizações via leptina e glicose afetam a expressão hipotalâmica de BDNF de maneiras opostas em roedores, ativando-a (Komori, Morikawa et al. 2006) e inibindo-a (Yu, Wang et al. 2009), respectivamente. Vale mencionar que tais achados foram verificados em animais adultos. Ainda, a hiperglicemia em humanos também foi correlacionada com a redução dos níveis séricos de BDNF (Krabbe, Nielsen et al. 2007).

A exposição materna (gestacional e lactacional) à dieta rica em gorduras, por sua vez, alterou a função cognitiva espacial acompanhada de uma redução dos níveis hipocampais do RNAm e da proteína de BDNF no desmame de ratos (Tozuka, Kumon et al. 2010). Contudo, trata-se de um dos poucos estudos sobre o envolvimento de parâmetros hipocampais diante desse tipo de exposição em fases iniciais do

desenvolvimento. Mesmo existindo uma vasta literatura demonstrando o efeito de intervenções precoces, como o cuidado materno e a desnutrição, sobre a regulação epigenética da expressão do BDNF (Rosas-Vargas, Martinez-Ezquerro et al. 2011), o impacto da dieta materna sobre suas marcas epigenéticas igualmente não foi investigado.

Cabe descrever que os mecanismos epigenéticos são modificações na cromatina que podem induzir alterações na expressão gênica, sem alterar a sequência do DNA. A cromatina consiste em uma unidade de DNA dividida em duas espirais enroladas em torno de um octâmero de histonas (Luger, Dechassa et al. 2012). As caudas N-terminais dessas proteínas sofrem uma variedade de modificações pós-transducionais que podem levar à repressão ou ativação da transcrição gênica (Jarome and Lubin 2013). Entre estas alterações estão a acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação em diferentes resíduos de aminoácidos (Kimura 2013) (Figura 3).

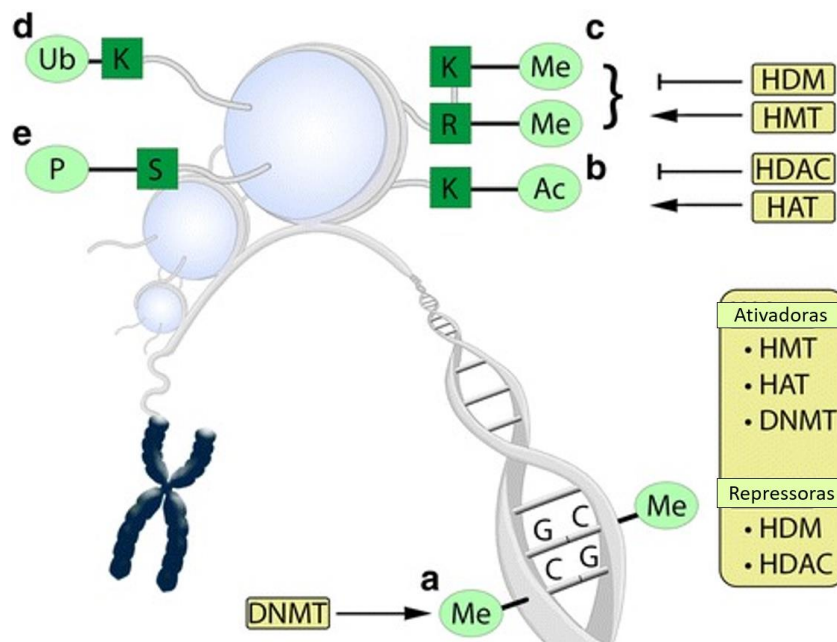


Figura 3: Modificações epigenéticas que regulam a expressão gênica. **a** Metilação (Me) de DNA por uma DNA metiltransferase (DNMT) reprimindo a expressão gênica. Modificações em resíduos de lisina (K), arginina (R) ou serina (S) também influenciam a expressão gênica de formas diferentes. **b** Acetilação (Ac) de histona catalisada por uma histona acetiltransferase (HAT), é geralmente associada com ativação da expressão gênica e a desacetilação, causada por uma histona desacetilase (HDAC), é considerada uma marca repressora. **c** Metilação (Me) e desmetilação por histona metiltransferases (HMT) e desmetilases (HDM) em resíduos de lisina ou arginina resultam em diferentes efeitos dependendo do número e da posição dos grupos metil. **d** Ubiquitinação (Ub) de histona em resíduos de lisina exerce ativação gênica.

e Fosforilação (P) de histona em resíduos de serina também está associada com maior expressão gênica. Adaptado (Busch, Burkard et al. 2015).

A acetilação e a metilação de histonas são marcas epigenéticas bastante estudadas. A acetilação ocorre em sítios específicos, lisinas (K), e é controlada por dois grupos enzimáticos denominados histona acetiltransferases (HATs) e histona desacetilases (HDACs). As HDACs retiram o grupamento acetil, deixando a estrutura da cromatina mais compacta, e assim, reprimindo a transcrição gênica (Nestler 2014).

Foi descrito que a exposição a quatro semanas de dieta rica em gordura aumentou os níveis de HDAC5 e HDAC8, bem como diminuiu os níveis de acetilação global das histonas H3 e H4 no hipotálamo de ratos (Funato, Oda et al. 2011). Curiosamente, no estudo de Wang e colegas, camundongos fêmeas expostas precocemente à dieta rica em gordura foram capazes de reverter o fenótipo de resistência insulínica e obesidade durante o envelhecimento a partir da substituição por uma dieta controle. Entretanto, prejuízos cognitivos persistentes foram evidenciados e correlacionam-se com níveis hipocâmpais reduzidos de BDNF. Em contrapartida, os níveis de HDAC5 aumentaram significativamente enquanto outras HDACs não revelaram alterações (Wang, Freire et al. 2015). A atividade da HDAC5 pode reduzir a acessibilidade ao sítio de transcrição do BDNF. Essa enzima está significativamente aumentada no cérebro de pacientes diabéticos e camundongos expostos cronicamente à dieta hiperlipídica (Wang, Gong et al. 2014). Ainda, culturas de células humanas induzida a superexpressar a enzima apresentaram uma menor expressão de RNAm de BDNF IV. É possível que tal modificação epigenética configure uma suscetibilidade persistente, justificando os prejuízos cognitivos evidenciados em fases mais avançadas do desenvolvimento, mesmo com o reestabelecimento de parâmetros periféricos (Wang, Freire et al. 2015).

Para exercer sua atividade regulatória, o BDNF necessita conectar-se ao seu receptor tirosina-quinase B (TrkB) (Figura 4), que apresenta ampla distribuição no tecido nervoso (Barbacid 1995). A união da neurotrofina ao seu receptor induz a dimerização deste e a autofosforilação do seu domínio quinase citoplasmático, o que leva ao início da cascata de sinalização (Jing, Tapley et al. 1992, Barbacid 1995). A regulação adequada da ativação do TrkB é crítica no funcionamento celular, logo, alterações nos níveis desse receptor e seu ligante, BDNF, são frequentes no curso e desenvolvimento dos sintomas

clínicos de numerosas patologias do sistema nervoso, incluindo doenças neurodegenerativas e transtornos mentais (Dawbarn and Allen 2003).

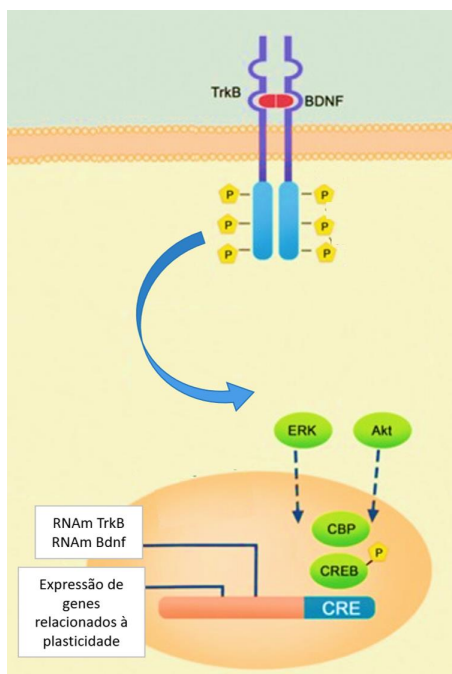


Figura 4: Via de sinalização BDNF/TrkB. O receptor TrkB é formado por um domínio extracelular, onde o ligante (geralmente BDNF) se conecta, um domínio transmembrana e um citosólico, onde encontra-se o sítio catalítico responsável pela transfosforilação. A dimerização do receptor ativa o sítio catalítico acarretando na ativação das vias Ras/Erk e PIP3/Ca²⁺ cujo resultado é a ativação do fator de transcrição CREB e ativação de genes envolvidos com a neuroplasticidade. Adaptado (Umemori, Winkel et al. 2018).

A expressão do BDNF também é controlada, em parte, pelo receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR), uma classe de receptor nuclear que atua como um fator de transcrição, envolvido na regulação da sensibilidade à insulina e na melhor utilização da glicose. Curiosamente, a ativação desse receptor beneficia a função de receptores de insulina hipocampais em ratos diabéticos expostos à dieta rica em gordura (Pipatpiboon, Pratchayasakul et al. 2012). Tal estrutura foi localizada tanto em neurônios como em células da glia (Cristiano, Bernardo et al. 2001), especialmente dentre as células granulares do giro denteado hipocampal (Braissant, Fougelle et al. 1996) e sua ativação local está associada também com atividade anti-inflamatória (Heneka and Landreth 2007, Bernardo and Minghetti 2008). Evidências indicam que o papel neuroprotetor por detrás das terapêuticas envolvendo agonistas do PPAR envolve justamente a sinalização BDNF/TrkB (Hong, Xin et al. 2013).

Em relação às adaptações do sistema nervoso central, é válido mencionar também que cérebro de mamíferos adultos, incluindo humanos, contém populações de células que podem se dividir e se diferenciar em neurônios e glia. Essas atividade é verificada na zona

subventricular e no giro denteado do hipocampo (Kempermann and Gage 2000) (Figura 5). Ainda não é perfeitamente entendido porque tal processo restringe-se a essas locais uma vez que células progenitoras neurais foram isoladas de muitas regiões do sistema nervoso central. Acredita-se que os microambientes de tais regiões podem ter fatores específicos que são permissivos para a diferenciação e integração de novas células (Morrison and Spradling 2008). A migração e repopulação de células-tronco neurais e sua maturação em neurônios funcionais ou outras células cerebrais são determinadas por fatores intrínsecos e extrínsecos, incluindo neurotrofinas, antidepressivos, opioides, convulsões, atividade física (Balu and Lucki 2009), glicocorticoides (Cameron and McKay 1999), hormônios sexuais (Tanapat, Hastings et al. 1999), fatores de crescimento (O'Kusky, Ye et al. 2000), neurotransmissão excitatória (Cameron, Tanapat et al. 1998), aprendizagem (Gould, Beylin et al. 1999), exercício físico (Yau, Lau et al. 2011), estresse (Veena, Rao et al. 2011) e dieta (Stangl and Thuret 2009).

Os mecanismos de ativação de tais células precursoras é muito suscetível a eventos tóxicos, como a resistência insulínica (Lang, Yan et al. 2009) e a inflamação (Ryan and Nolan 2016). No caso, estudos prévios com roedores envolvendo tanto a deficiência como a resistência insulínica evidenciaram prejuízos no aprendizado, na plasticidade sináptica e na neurogênese (Li, Zhang et al. 2002, Pathan, Gaikwad et al. 2008, Stranahan, Arumugam et al. 2008). Para a avaliação parte desse processo, um marcador passível de utilização é o conteúdo de núcleos neuronais (NeuN), uma proteína nuclear fosforilada, sensível e específica, distribuída no núcleo de neurônios maduros em quase todas as partes do sistema nervoso dos vertebrados (Maxeiner, Glassmann et al. 2014, Paridaen and Huttner 2014). Ratos envelhecidos expostos à dieta hipercalórica exibiram prejuízos pronunciados de memória e alterações na morfologia hipocampal associada a uma redução nos níveis de NeuN (Ledreux, Wang et al. 2016). Acredita-se que a expressão dessa proteína não é observada em células da glia (Mullen, Buck et al. 1992), portanto, para a avaliação de possíveis alterações envolvendo células gliais, a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) é um parâmetro adequado, ainda mais considerando que a exposição a dieta rica em gordura é capaz de modular a função (Camargo, Brouwers et al. 2012) e a morfologia (Cano, Valladolid-Acebes et al. 2014) astrocitária. Sabe-se também que a exposição gestacional à dieta rica em carboidratos e lipídeos pode alterar a divisão celular

hipocampal da prole, bem como a produção e sinalização por parte do BDNF (Bilbo and Tsang 2010, Tozuka, Kumon et al. 2010).

2. Objetivo geral

Avaliar o efeito da exposição gestacional e lactacional de ratos Wistar machos e fêmeas à dieta de cafeteria sobre o padrão de busca alimentar e parâmetros neuroquímicos em estruturas encefálicas na fase de desmame.

2.1. Objetivos específicos

- Avaliar o efeito da exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria sobre o peso da prole e das progenitoras;
- Avaliar o efeito da exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria sobre o comportamento alimentar, considerando o padrão de refeições e sua microestrutura (*bouts*);
- Avaliar o conteúdo de BDNF no hipocampo e bulbo olfatório dos filhotes;
- Avaliar o conteúdo da enzima desacetiladora HDAC5 no hipocampo e bulbo olfatório dos filhotes;
- Avaliar o conteúdo de GFAP e NeuN no hipocampo e bulbo olfatório dos filhotes;
- Avaliar o conteúdo hipocampal de TrkB e PPAR γ dos filhotes.

3. Artigo

A seguir está apresentado o artigo referente aos resultados comportamentais e bioquímicos mencionados nos objetivos da tese, o qual será submetido ao periódico *Neurobiology of Learning and Memory*.

4. Conclusões

No presente trabalho a exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria foi capaz de aumentar o consumo alimentar e prejudicar a memória episódica sobre a refeição de ratos Wistar machos e fêmeas, na fase do desmame. Em relação especificamente à análise do comportamento alimentar, o padrão de refeições revelou ser um parâmetro mais sensível quando comparado a sua microestrutura (número de *bouts*). Nesse contexto, os níveis reduzidos de BDNF no bulbo olfatório de animais expostos à dieta de cafeteria podem representar um possível mecanismo neuroquímico para o prejuízo cognitivo encontrado (Figura 5). Curiosamente, a enzima desacetiladora capaz de modular epigeneticamente a expressão da neurotrofina através do silenciamento, sofreu aumento no bulbo olfatório de fêmeas expostas à dieta de cafeteria.

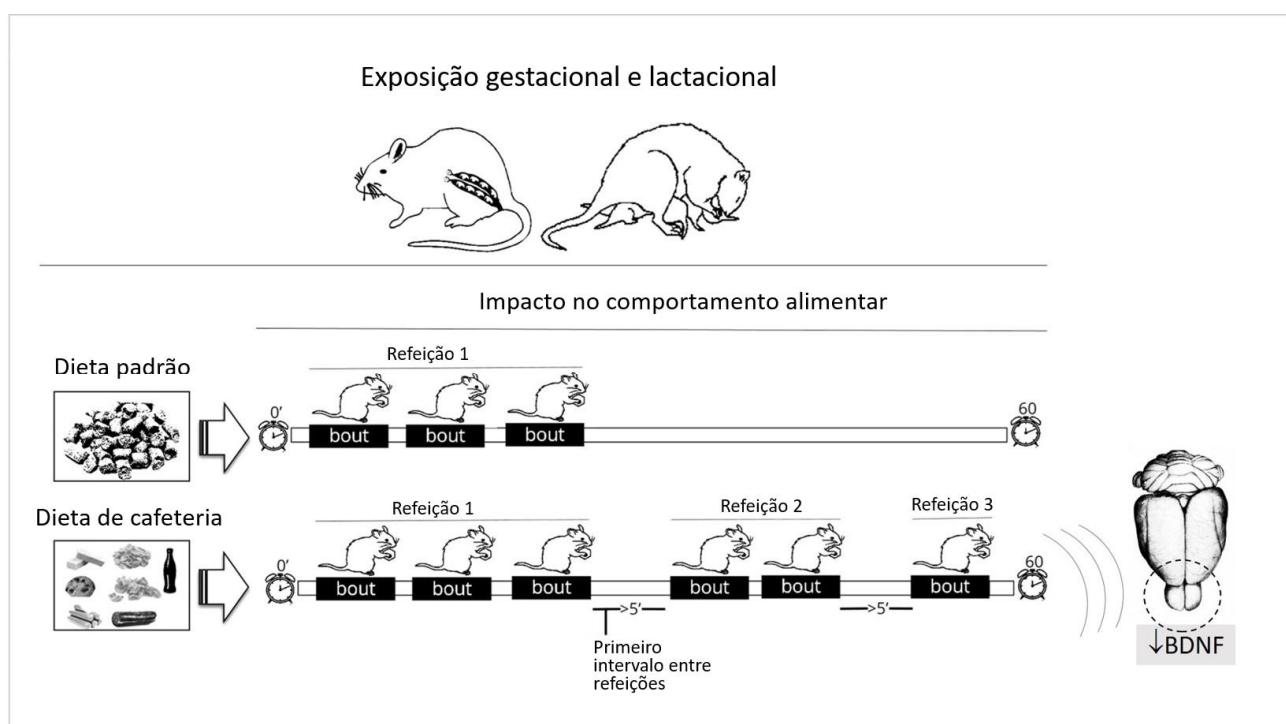


Figura 5: Efeitos da exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria sobre o comportamento alimentar e níveis de BDNF no bulbo olfatório. Fonte: Acervo da autora.

É válido mencionar que o prejuízo observado no teste de comportamento alimentar se refere a um período onde não houve diferenças significativas entre os pesos dos grupos

experimentais, implicando que nossos achados neuroquímicos no bulbo olfatório precedem a instalação do estado de obesidade nos animais.

Considerando especificamente os ensaios no hipocampo dos animais (Figura 6), novamente evidenciou-se uma redução no conteúdo de BDNF, além disso, a exposição à dieta de cafeteria também acarretou em um aumento no conteúdo do seu receptor TrkB, sem distinção entre sexos, indicando uma possível resposta adaptativa diante do decréscimo da neurotrofina agonista.

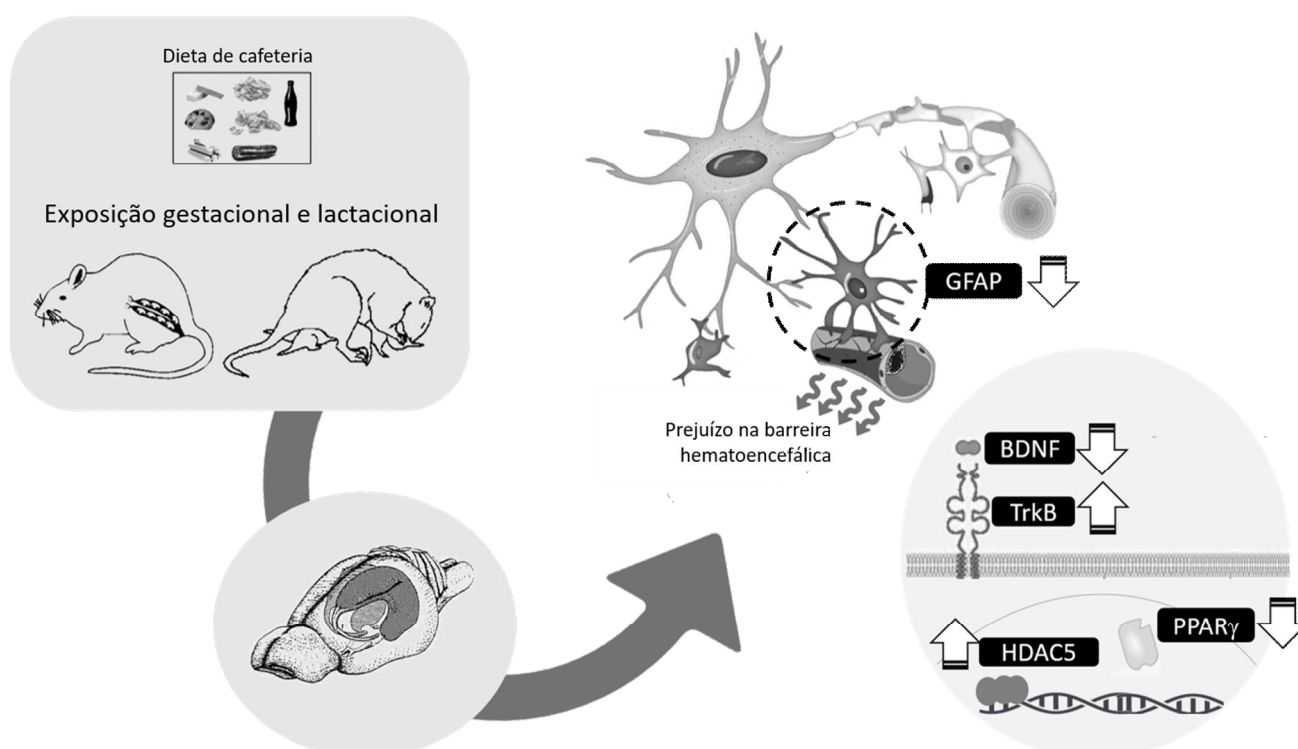


Figura 6: Efeitos da exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria sobre marcadores neuroquímicos hipocampais. Fonte: Acervo da autora

Os níveis hipocampais de PPAR , por sua vez, foram reduzidos diante da exposição gestacional e lactacional à dieta de cafeteria, tanto em machos quanto em fêmeas. A redução desse marcador juntamente com o aumento de HDAC5 podem corroborar para a diminuição encontrada no conteúdo de BDNF hipocampal.

Ainda, o conteúdo de GFAP no hipocampo foi reduzido pela exposição à dieta de cafeteria, sendo que nenhuma alteração significativa foi observada sobre o conteúdo de NeuN. Tais achados podem indicar um dano astrocitário precedendo o comprometimento neuronal em

função da exposição à dieta hipercalórica, especificamente na fase do desmame. Dada a relevância dos astrócitos na constituição da barreira hematoencefálica, a avaliação de marcadores específicos para essa estrutura seria pertinente, assim, o trabalho atual auxilia no direcionamento de novas hipóteses e perspectivas de estudo. Ainda, percebe-se que a relação cíclica entre impacto sobre a memória episódica e hiperfagia, que eventualmente resulta na consolidação do estado obeso, pode ser desencadeada em fases iniciais do desenvolvimento por desequilíbrios neuroquímicos envolvendo o bulbo olfatório e o hipocampo.

Os resultados obtidos visam auxiliar no melhor direcionamento de futuras políticas de reeducação alimentar, para crianças e jovens, tornando-as mais efetivas, o que é especialmente importante considerando o impacto que a exposição a dietas hipercalóricas em fases iniciais do desenvolvimento apresenta ao longo da vida.

5. Perspectivas

Para a continuação do presente trabalho propõe-se realizar a avaliação de marcadores neuroquímicos também no hipotálamo e no tronco encefálico dos animais já estudados. No caso, além dos marcadores previamente mencionados nos artigos 1 e 2, pretende-se considerar a investigação sobre o conteúdo do receptor MC4 e da enzima tirosina hidroxilase.

Outra perspectiva é verificar possíveis correlações com outros resultados comportamentais, especificamente número de *groomings* e *rearings*, também analisados durante o comportamento alimentar.

Adicionalmente, os próximos resultados podem ser correlacionados com os marcadores séricos: T4, VLDL, LDL, HDL, TGP, colesterol e glicose.

6. Referências bibliográficas

- Al-Awwadi, N. A., A. Bornet, J. Azay, C. Araiz, S. Delbosc, J. P. Cristol, N. Linck, G. Cros and P. L. Teissedre (2004). "Red wine polyphenols alone or in association with ethanol prevent hypertension, cardiac hypertrophy, and production of reactive oxygen species in the insulin-resistant fructose-fed rat." J Agric Food Chem **52**(18): 5593-5597.
- Ashe, K. M. and K. L. Lapane (2018). "Food Insecurity and Obesity: Exploring the Role of Social Support." J Womens Health (Larchmt) **27**(5): 651-658.
- Balu, D. T. and I. Lucki (2009). "Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology." Neurosci Biobehav Rev **33**(3): 232-252.
- Barbacid, M. (1995). "Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors." Ann N Y Acad Sci **766**: 442-458.
- Bernardo, A. and L. Minghetti (2008). "Regulation of Glial Cell Functions by PPAR-gamma Natural and Synthetic Agonists." PPAR Res **2008**: 864140.
- Bezerra, T. A., R. A. d. Olinda and D. F. Pedraza (2017). "Insegurança alimentar no Brasil segundo diferentes cenários sociodemográficos." Ciência & Saúde Coletiva **22**: 637-651.
- Bilbo, S. D. and V. Tsang (2010). "Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring." Faseb j **24**(6): 2104-2115.
- Blundell, J., C. de Graaf, T. Hulshof, S. Jebb, B. Livingstone, A. Lluch, D. Mela, S. Salah, E. Schuring, H. van der Knaap and M. Westerterp (2010). "Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods." Obes Rev **11**(3): 251-270.
- Boqu, eacute, Noem, iacute, Campi, oacute, J. n, F. Milagro, iacute, I. n, M.-J. Moreno-Aliaga, uacute, J. Martinez, eacute and Alfredo (2009). "Some Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors-Related Genes Are Regulated by Vitamin C in a Model of Diet-Induced Obesity." Biological and Pharmaceutical Bulletin **32**(8): 1462-1468.
- Braissant, O., F. Foufelle, C. Scotto, M. Dauca and W. Wahli (1996). "Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat." Endocrinology **137**(1): 354-366.

Brog, J., A. Salyapongse, A. Deutch and D. Zahm (1993). "The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold." The Journal of Comparative Neurology **338**(2): 255-278.

Busch, C., M. Burkard, C. Leischner, U. M. Lauer, J. Frank and S. Venturelli (2015). "Epigenetic activities of flavonoids in the prevention and treatment of cancer." Clin Epigenetics **7**: 64.

Camargo, N., J. F. Brouwers, M. Loos, D. H. Gutmann, A. B. Smit and M. H. Verheijen (2012). "High-fat diet ameliorates neurological deficits caused by defective astrocyte lipid metabolism." Faseb j **26**(10): 4302-4315.

Cameron, H. A. and R. D. McKay (1999). "Restoring production of hippocampal neurons in old age." Nat Neurosci **2**(10): 894-897.

Cameron, H. A., P. Tanapat and E. Gould (1998). "Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway." Neuroscience **82**(2): 349-354.

Cano, P., D. P. Cardinali, M. J. Ríos-Lugo, M. P. Fernández-Mateos, C. F. R. Toso and A. I. Esquifino (2009). "Effect of a High-fat Diet on 24-Hour Pattern of Circulating Adipocytokines in Rats." Obesity **17**(10): 1866-1871.

Cano, V., I. Valladolid-Acebes, F. Hernandez-Nuno, B. Merino, N. Del Olmo, J. A. Chowen and M. Ruiz-Gayo (2014). "Morphological changes in glial fibrillary acidic protein immunopositive astrocytes in the hippocampus of dietary-induced obese mice." Neuroreport **25**(11): 819-822.

Cenquizca, L. A. and L. W. Swanson (2006). "Analysis of direct hippocampal cortical field CA1 axonal projections to diencephalon in the rat." The Journal of Comparative Neurology **497**(1): 101-114.

Chen, X., Y. Du, G. F. Boni, X. Liu, J. Kuang and Z. Geng (2019). "Consuming egg yolk decreases body weight and increases serum HDL and brain expression of TrkB in male SD rats." Journal of the Science of Food and Agriculture **0**(0).

Chrysant, S. G. (2019). "Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension." J Clin Hypertens (Greenwich).

- Chu, S. Y., S. Y. Kim, C. H. Schmid, P. M. Dietz, W. M. Callaghan, J. Lau and K. M. Curtis (2007). "Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis." Obes Rev **8**(5): 385-394.
- Cleland, T. A., V. A. Narla and K. Boudadi (2009). "Multiple learning parameters differentially regulate olfactory generalization." Behav Neurosci **123**(1): 26-35.
- Clifton, P. G., S. P. Vickers and E. M. Somerville (1998). "Little and often: ingestive behavior patterns following hippocampal lesions in rats." Behav Neurosci **112**(3): 502-511.
- Conner, J. M., J. C. Lauterborn, Q. Yan, C. M. Gall and S. Varon (1997). "Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport." J Neurosci **17**(7): 2295-2313.
- Cristiano, L., A. Bernardo and M. P. Ceru (2001). "Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and peroxisomes in rat cortical and cerebellar astrocytes." J Neurocytol **30**(8): 671-683.
- Cutler, D. M., E. L. Glaeser and J. M. Shapiro (2003). "Why Have Americans Become More Obese?" Journal of Economic Perspectives **17**(3): 93-118.
- Davidson, T. L., K. Chan, L. E. Jarrard, S. E. Kanoski, D. J. Clegg and S. C. Benoit (2009). "Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to energy and body weight regulation." Hippocampus **19**(3): 235-252.
- Davidson, T. L. and L. E. Jarrard (1993). "A role for hippocampus in the utilization of hunger signals." Behav Neural Biol **59**(2): 167-171.
- Dawbarn, D. and S. J. Allen (2003). "Neurotrophins and neurodegeneration." Neuropathol Appl Neurobiol **29**(3): 211-230.
- Dhurandhar, E. J. (2016). "The food-insecurity obesity paradox: A resource scarcity hypothesis." Physiol Behav **162**: 88-92.
- Diano, S., S. A. Farr, S. C. Benoit, E. C. McNay, I. da Silva, B. Horvath, F. S. Gaskin, N. Nonaka, L. B. Jaeger, W. A. Banks, J. E. Morley, S. Pinto, R. S. Sherwin, L. Xu, K. A. Yamada, M. W. Sleeman, M. H. Tschop and T. L. Horvath (2006). "Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance." Nat Neurosci **9**(3): 381-388.

Dietrich, M., A. Muller, M. Bolos, E. Carro, M. Perry, L. Portela, D. Souza and I. Torres-Aleman (2007). "Western Style Diet Impairs Entrance of Blood-Borne Insulin-like Growth Factor-1 into the Brain." NeuroMolecular Medicine **9**(4): 324-330.

Duan, W., Z. Guo, H. Jiang, M. Ware and M. P. Mattson (2003). "Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor." Endocrinology **144**(6): 2446-2453.

Fernandez-Aranda, F., Z. Aguera, J. C. Fernandez-Garcia, L. Garrido-Sanchez, J. Alcaide-Torres, F. J. Tinahones, C. Giner-Bartolome, R. M. Banos, C. Botella, A. Cebolla, R. de la Torre, J. M. Fernandez-Real, F. J. Ortega, G. Fruhbeck, J. Gomez-Ambrosi, R. Granero, M. A. Islam, S. Jimenez-Murcia, S. Tarrega, J. M. Menchon, A. B. Fagundo, C. Sancho, X. Estivill, J. Treasure and F. F. Casanueva (2016). "Smell-taste dysfunctions in extreme weight/eating conditions: analysis of hormonal and psychological interactions." Endocrine **51**(2): 256-267.

Francis, H. M. and R. J. Stevenson (2011). "Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals." Behavioral Neuroscience **125**(6): 943-955.

Francischi, R. P. P. d., L. O. Pereira, C. S. Freitas, M. Klopfer, R. C. Santos, P. Vieira and A. H. Lancha Júnior (2000). "Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento." Revista de Nutrição **13**: 17-28.

Funato, H., S. Oda, J. Yokofujita, H. Igarashi and M. Kuroda (2011). "Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus." PLoS One **6**(4): e18950.

Gould, E., A. Beylin, P. Tanapat, A. Reeves and T. J. Shors (1999). "Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation." Nat Neurosci **2**(3): 260-265.

Granholm, A. C., H. A. Bimonte-Nelson, A. B. Moore, M. E. Nelson, L. R. Freeman and K. Sambamurti (2008). "Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat." J Alzheimers Dis **14**(2): 133-145.

Greenwood, C. E. and G. Winocur (1990). "Learning and memory impairment in rats fed a high saturated fat diet." Behav Neural Biol **53**(1): 74-87.

- Grutzmacher, S. and S. Gross (2011). "Household food security and fruit and vegetable intake among low-income fourth-graders." J Nutr Educ Behav **43**(6): 455-463.
- Hebben, N., S. Corkin, H. Eichenbaum and K. Shedlack (1985). "Diminished ability to interpret and report internal states after bilateral medial temporal resection: Case H.M." Behavioral Neuroscience **99**(6): 1031-1039.
- Heerwagen, M. J., M. R. Miller, L. A. Barbour and J. E. Friedman (2010). "Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **299**(3): R711-722.
- Heneka, M. T. and G. E. Landreth (2007). "PPARs in the brain." Biochim Biophys Acta **1771**(8): 1031-1045.
- Herman, D., P. Afulani, A. Coleman-Jensen and G. G. Harrison (2015). "Food Insecurity and Cost-Related Medication Underuse Among Nonelderly Adults in a Nationally Representative Sample." Am J Public Health **105**(10): e48-59.
- Higgs, S., A. C. Williamson, P. Rotshtein and G. W. Humphreys (2008). "Sensory-Specific Satiety Is Intact in Amnesics Who Eat Multiple Meals." Psychological Science **19**(7): 623-628.
- Holemans, K., S. Caluwaerts, L. Poston and F. A. Van Assche (2004). "Diet-induced obesity in the rat: a model for gestational diabetes mellitus." Am J Obstet Gynecol **190**(3): 858-865.
- Holland, P. C., T. Hatfield and M. Gallagher (2001). "Rats with basolateral amygdala lesions show normal increases in conditioned stimulus processing but reduced conditioned potentiation of eating." Behavioral Neuroscience **115**(4): 945-950.
- Holland, P. C., G. D. Petrovich and M. Gallagher (2002). "The effects of amygdala lesions on conditioned stimulus-potentiated eating in rats." Physiology & Behavior **76**(1): 117-129.
- Hong, S., Y. Xin, W. HaiQin, Z. GuiLian, Z. Ru, Z. ShuQin, W. HuQing, Y. Li, B. Ning and L. YongNan (2013). "The PPARgamma agonist rosiglitazone prevents neuronal loss and attenuates development of spontaneous recurrent seizures through BDNF/TrkB signaling following pilocarpine-induced status epilepticus." Neurochem Int **63**(5): 405-412.
- Hubert, H. B., R. R. Fabsitz, M. Feinleib and K. S. Brown (1980). "Olfactory sensitivity in humans: genetic versus environmental control." Science **208**(4444): 607-609.

- Jarome, T. J. and F. D. Lubin (2013). "Histone lysine methylation: critical regulator of memory and behavior." Reviews in the Neurosciences **24**(4): 375-387.
- Jebb, S. A. (1997). "Aetiology of obesity." British Medical Bulletin **53**(2): 264-285.
- Jing, S., P. Tapley and M. Barbacid (1992). "Nerve growth factor mediates signal transduction through trk homodimer receptors." Neuron **9**(6): 1067-1079.
- Jones, A. D. (2017). "Food Insecurity and Mental Health Status: A Global Analysis of 149 Countries." Am J Prev Med **53**(2): 264-273.
- Kakinami, L., L. Gauvin, L. Seguin, M. Lambert, B. Nikiema and G. Paradis (2014). "Persistent and occasional poverty and children's food consumption: evidence from a longitudinal Quebec birth cohort." J Epidemiol Community Health **68**(10): 987-992.
- Kanagalingam, M. G., N. G. Forouhi, I. A. Greer and N. Sattar (2005). "Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital." Bjog **112**(10): 1431-1433.
- Kanoski, S. E. and T. L. Davidson (2010). "Different patterns of memory impairments accompany short- and longer-term maintenance on a high-energy diet." J Exp Psychol Anim Behav Process **36**(2): 313-319.
- Kanoski, S. E. and T. L. Davidson (2011). "Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity." Physiol Behav **103**(1): 59-68.
- Kanoski, S. E. and T. L. Davidson (2011). "Western Diet Consumption and Cognitive Impairment: Links to Hippocampal Dysfunction and Obesity." Physiology & behavior **103**(1): 59-68.
- Karbaschi, R., F. Sadeghimahalli and H. Zardooz (2016). "Maternal high-fat diet inversely affects insulin sensitivity in dams and young adult male rat offspring." J Zhejiang Univ Sci B **17**(9): 728-732.
- Karlsson, A. C., A. K. Lindroos, L. Lissner, J. S. Torgerson, B. Carlsson, L. M. Carlsson and L. Sjostrom (2002). "Evidence for gender-specific associations between leptin and olfaction." J Genet Specif Med **5**(6): 25-32.
- Kaufman, L. N., H. Y. Li, M. M. Peterson and A. K. Gildady (1993). Adrenal medulla as a mediator of diet-induced hypertension.

- Kempermann, G. and F. H. Gage (2000). "Neurogenesis in the adult hippocampus." Novartis Found Symp **231**: 220-235; discussion 235-241, 302-226.
- Kimura, H. (2013). "Histone modifications for human epigenome analysis." J Hum Genet **58**(7): 439-445.
- Kishi, T., T. Tsumori, K. Ono, S. Yokota, H. Ishino and Y. Yasui (2000). "Topographical organization of projections from the subiculum to the hypothalamus in the rat." The Journal of Comparative Neurology **419**(2): 205-222.
- Komori, T., Y. Morikawa, K. Nanjo and E. Senba (2006). "Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus." Neuroscience **139**(3): 1107-1115.
- Konturek, S. J., J. W. Konturek, T. Pawlik and T. Brzozowski (2004). "Brain-gut axis and its role in the control of food intake." J Physiol Pharmacol **55**(1 Pt 2): 137-154.
- Krabbe, K. S., A. R. Nielsen, R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, P. Rasmussen, C. Erikstrup, C. P. Fischer, B. Lindegaard, A. M. Petersen, S. Taudorf, N. H. Secher, H. Pilegaard, H. Bruunsgaard and B. K. Pedersen (2007). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes." Diabetologia **50**(2): 431-438.
- Lang, B. T., Y. Yan, R. J. Dempsey and R. Vemuganti (2009). "Impaired neurogenesis in adult type-2 diabetic rats." Brain Res **1258**: 25-33.
- Leal, G., P. M. Afonso, I. L. Salazar and C. B. Duarte (2015). "Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF." Brain Res **1621**: 82-101.
- Ledreux, A., X. Wang, M. Schultzberg, A. C. Granholm and L. R. Freeman (2016). "Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats." Behav Brain Res **312**: 294-304.
- Legendre, A. and R. B. S. Harris (2006). Exaggerated response to mild stress in rats fed high-fat diet.
- Li, Z. G., W. Zhang, G. Grunberger and A. A. Sima (2002). "Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes." Brain Res **946**(2): 221-231.
- Lindqvist, A., A. Baelemans and C. Erlanson-Albertsson (2008). "Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals." Regulatory Peptides **150**(1. 3): 26-32.

Luger, K., M. L. Dechassa and D. J. Tremethick (2012). "New insights into nucleosome and chromatin structure: an ordered state or a disordered affair?" Nature reviews Molecular cell biology **13**(7): 436-447.

Macedo, I. C., L. F. Medeiros, C. Oliveira, C. M. Oliveira, J. R. Rozisky, V. L. Scarabelot, A. Souza, F. R. Silva, V. S. Santos, S. G. Cioato, W. Caumo and I. L. Torres (2012). "Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels." Peptides **38**(1): 189-196.

Maxeiner, S., A. Glassmann, H. T. Kao and K. Schilling (2014). "The molecular basis of the specificity and cross-reactivity of the NeuN epitope of the neuron-specific splicing regulator, Rbfox3." Histochem Cell Biol **141**(1): 43-55.

Meek, T. H., B. E. Wisse, J. P. Thaler, S. J. Guyenet, M. E. Matsen, J. D. Fischer, G. J. Taborsky, Jr., M. W. Schwartz and G. J. Morton (2013). "BDNF action in the brain attenuates diabetic hyperglycemia via insulin-independent inhibition of hepatic glucose production." Diabetes **62**(5): 1512-1518.

Melzer, K. and Y. Schutz (2010). "Pre-pregnancy and pregnancy predictors of obesity." Int J Obes (Lond) **34 Suppl 2**: S44-52.

Mercer, J. G., N. Hoggard, L. M. Williams, C. B. Lawrence, L. T. Hannah and P. Trayhurn "Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization." FEBS Letters **387**(2): 113-116.

Molteni, R., R. J. Barnard, Z. Ying, C. K. Roberts and F. Gomez-Pinilla (2002). "A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning." Neuroscience **112**(4): 803-814.

Morrison, S. J. and A. C. Spradling (2008). "Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life." Cell **132**(4): 598-611.

Mullen, R. J., C. R. Buck and A. M. Smith (1992). "NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates." Development **116**(1): 201-211.

Murray, S., A. Tulloch, M. S. Gold and N. M. Avena (2014). "Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity." Nat Rev Endocrinol **10**(9): 540-552.

Naderali, E. K., L. C. Pickavance, J. P. Wilding and G. Williams (2001). "Diet-induced endothelial dysfunction in the rat is independent of the degree of increase in total body weight." Clin Sci (Lond) **100**(6): 635-641.

Nascimento, A. F., M. M. Sugizaki, A. S. Leopoldo, A. P. Lima-Leopoldo, R. A. M. Luvizotto, C. R. Nogueira and A. C. Cicogna (2008). "A Hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and co-morbidities in wistar rats." Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia **52**: 968-974.

Nascimento, A. L. and S. L. L. S. d. Andrade (2010). "Segurança alimentar e nutricional: pressupostos para uma nova cidadania?" Ciência e Cultura **62**: 34-38.

Nestler, E. J. (2014). "Epigenetic mechanisms of drug addiction." Neuropharmacology **76 Pt B**: 259-268.

Nicklas, B. J., E. M. Rogus and A. P. Goldberg (1997). Exercise blunts declines in lipolysis and fat oxidation after dietary-induced weight loss in obese older women.

Nicklas, T. A., S. J. Yang, T. Baranowski, I. Zakeri and G. Berenson (2003). "Eating patterns and obesity in children. The Bogalusa Heart Study." Am J Prev Med **25**(1): 9-16.

Nielsen, S. J., A. M. Siega-Riz and B. M. Popkin (2002). "Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups." Obes Res **10**(5): 370-378.

Nucci, L. B., M. I. Schmidt, B. B. Duncan, S. C. Fuchs, E. T. Fleck and M. M. S. Britto (2001). "Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes." Revista de Saúde Pública **35**: 502-507.

O'Kusky, J. R., P. Ye and A. J. D'Ercole (2000). "Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development." J Neurosci **20**(22): 8435-8442.

Oldham-Cooper, R. E., C. A. Hardman, C. E. Nicoll, P. J. Rogers and J. M. Brunstrom (2011). "Playing a computer game during lunch affects fullness, memory for lunch, and later snack intake." Am J Clin Nutr **93**(2): 308-313.

Parent, M. B., J. N. Darling and Y. O. Henderson (2014). Remembering to eat: hippocampal regulation of meal onset.

Paridaen, J. T. and W. B. Huttner (2014). "Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system." EMBO Rep **15**(4): 351-364.

Pathan, A. R., A. B. Gaikwad, B. Viswanad and P. Ramarao (2008). "Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats." Eur J Pharmacol **589**(1-3): 176-179.

Petrovich, G. D., C. A. Ross, P. C. Holland and M. Gallagher (2007). "Medial Prefrontal Cortex Is Necessary for an Appetitive Contextual Conditioned Stimulus to Promote Eating in Sated Rats." The Journal of Neuroscience **27**(24): 6436-6441.

Pinheiro, A. R. d. O., S. F. T. d. Freitas and A. C. T. Corso (2004). "Uma abordagem epidemiológica da obesidade." Revista de Nutrição **17**: 523-533.

Pipatpiboon, N., W. Pratchayasakul, N. Chattipakorn and S. C. Chattipakorn (2012). "PPARgamma agonist improves neuronal insulin receptor function in hippocampus and brain mitochondria function in rats with insulin resistance induced by long term high-fat diets." Endocrinology **153**(1): 329-338.

Robinson, E., S. Higgs, A. J. Daley, K. Jolly, D. Lycett, A. Lewis and P. Aveyard (2013). "Development and feasibility testing of a smart phone based attentive eating intervention." BMC Public Health **13**(1): 1-7.

Rolls, E. T. (2012). "Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite." Proc Nutr Soc **71**(4): 488-501.

Rosas-Vargas, H., J. D. Martinez-Ezquerro and T. Bienvenu (2011). "Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity." Arch Med Res **42**(6): 482-494.

Ross, A. P., J. N. Darling and M. B. Parent (2013). "High energy diets prevent the enhancing effects of emotional arousal on memory." Behavioral Neuroscience **127**(5): 771-779.

Rozin, P., S. Dow, M. Moscovitch and S. Rajaram (1998). "What Causes Humans to Begin and End a Meal? A Role for Memory for What Has Been Eaten, as Evidenced by a Study of Multiple Meal Eating in Amnesic Patients." Psychological Science **9**(5): 392-396.

Ryan, S. M. and Y. M. Nolan (2016). "Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate?" Neurosci Biobehav Rev **61**: 121-131.

Sainsbury, A., G. J. Cooney and H. Herzog (2002). "Hypothalamic regulation of energy homeostasis." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **16**(4): 623-637.

Sanchez-Blanco, C., E. Amusquivar, K. Bispo and E. Herrera (2016). "Influence of cafeteria diet and fish oil in pregnancy and lactation on pups' body weight and fatty acid profiles in rats." Eur J Nutr **55**(4): 1741-1753.

Sebire, N. J., M. Jolly, J. P. Harris, J. Wadsworth, M. Joffe, R. W. Beard, L. Regan and S. Robinson (2001). "Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London." Int J Obes Relat Metab Disord **25**(8): 1175-1182.

Sebret, A., I. Léna, D. Créte, T. Matsui, B. P. Roques and V. Daugé (1999). "Rat Hippocampal Neurons Are Critically Involved in Physiological Improvement of Memory Processes Induced by Cholecystokinin-B Receptor Stimulation." The Journal of Neuroscience **19**(16): 7230-7237.

Shafat, A., B. Murray and D. Rumsey (2009). "Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat." Appetite **52**(1): 34-38.

Stafford, L. D. and A. Whittle (2015). "Obese individuals have higher preference and sensitivity to odor of chocolate." Chem Senses **40**(4): 279-284.

Stangl, D. and S. Thuret (2009). "Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis." Genes Nutr **4**(4): 271-282.

Stranahan, A. M., T. V. Arumugam, R. G. Cutler, K. Lee, J. M. Egan and M. P. Mattson (2008). "Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons." Nat Neurosci **11**(3): 309-317.

Stranahan, A. M., E. D. Norman, K. Lee, R. G. Cutler, R. S. Telljohann, J. M. Egan and M. P. Mattson (2008). "Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats." Hippocampus **18**(11): 1085-1088.

Stunkard, A. J. and T. A. Wadden (1992). "Psychological aspects of severe obesity." The American Journal of Clinical Nutrition **55**(2): 524S-532S.

Tanapat, P., N. B. Hastings, A. J. Reeves and E. Gould (1999). "Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat." J Neurosci **19**(14): 5792-5801.

Tanner, J. M. (1962). Growth at Adolescence (2nd edition).

Thompson, M. D., M. J. Cismowski, A. J. Trask, S. W. Lallier, A. E. Graf, L. K. Rogers, P. A. Lucchesi and D. R. Brigstock (2016). "Enhanced Steatosis and Fibrosis in Liver of Adult Offspring Exposed to Maternal High-Fat Diet." Gene Expr **17**(1): 47-59.

Tirassa, P., C. Stenfors, T. Lundeberg and L. Aloe (1998). "Cholecystokinin-8 regulation of NGF concentrations in adult mouse brain through a mechanism involving CCKA and CCKB receptors." British Journal of Pharmacology **123**(6): 1230-1236.

Tozuka, Y., M. Kumon, E. Wada, M. Onodera, H. Mochizuki and K. Wada (2010). "Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring." Neurochem Int **57**(3): 235-247.

Umemori, J., F. Winkel, G. Didio, M. Llach Pou and E. Castren (2018). "iPlasticity: Induced juvenile-like plasticity in the adult brain as a mechanism of antidepressants." Psychiatry Clin Neurosci **72**(9): 633-653.

Veena, J., B. S. Rao and B. N. Srikumar (2011). "Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine." J Nat Sci Biol Med **2**(1): 26-37.

Wang, J., D. Freire, L. Knable, W. Zhao, B. Gong, P. Mazzola, L. Ho, S. Levine and G. M. Pasinetti (2015). "Childhood and adolescent obesity and long-term cognitive consequences during aging." J Comp Neurol **523**(5): 757-768.

Wang, J., B. Gong, W. Zhao, C. Tang, M. Varghese, T. Nguyen, W. Bi, A. Bilski, S. Begum, P. Vempati, L. Knable, L. Ho and G. M. Pasinetti (2014). "Epigenetic mechanisms linking diabetes and synaptic impairments." Diabetes **63**(2): 645-654.

Wang, Y., C. Monteiro and B. M. Popkin (2002). "Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia." The American Journal of Clinical Nutrition **75**(6): 971-977.

Weingarten, H. P. (1983). "Conditioned cues elicit feeding in sated rats: a role for learning in meal initiation." Science **220**(4595): 431-433.

WHO. (2016). "Obesity and overweight." Retrieved 2019, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Woods, S. C., R. J. Seeley, D. Porte, Jr. and M. W. Schwartz (1998). "Signals that regulate food intake and energy homeostasis." Science **280**(5368): 1378-1383.

Wright, T. M., K. C. Fone, S. C. Langley-Evans and J. P. Voigt (2011). "Exposure to maternal consumption of cafeteria diet during the lactation period programmes feeding behaviour in the rat." Int J Dev Neurosci **29**(8): 785-793.

Wright, T. M., M. V. King, W. G. Davey, S. C. Langley-Evans and J. P. Voigt (2014). "Impact of cafeteria feeding during lactation in the rat on novel object discrimination in the offspring." Br J Nutr **112**(12): 1933-1937.

Xu, L., S. Xu, L. Lin, X. Gu, C. Fu, Y. Fang, X. Li and X. Wang (2018). "High-fat Diet Mediates Anxiolytic-like Behaviors in a Time-dependent Manner Through the Regulation of SIRT1 in the Brain." Neuroscience **372**: 237-245.

Yach, D., D. Stuckler and K. D. Brownell (2006). "Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes." Nat Med **12**(1): 62-66.

Yau, S. Y., B. W. Lau and K. F. So (2011). "Adult hippocampal neurogenesis: a possible way how physical exercise counteracts stress." Cell Transplant **20**(1): 99-111.

Yu, Y., Q. Wang and X. F. Huang (2009). "Energy-restricted pair-feeding normalizes low levels of brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase B mRNA expression in the hippocampus, but not ventromedial hypothalamic nucleus, in diet-induced obese mice." Neuroscience **160**(2): 295-306.

Zhu, Z., X. Liu, S. P. Senthil Kumar, J. Zhang and H. Shi (2013). "Central expression and anorectic effect of brain-derived neurotrophic factor are regulated by circulating estradiol levels." Horm Behav **63**(3): 533-542.

7. Anexo

Certificado de aprovação GPPG/CEUA



GRUPO DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Certificamos que o projeto abaixo, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) e pelas áreas de apoio indicadas pelo pesquisador.

Projeto: 160561 **Data de Aprovação do Projeto:** 06/12/2016

Título: Efeitos da exposição gestacional e neonatal de ratos à dieta de cafeteria sobre o padrão de busca alimentar e parâmetros epigenéticos em estruturas encefálicas na fase de desmame. **Data de Término:** 10/01/2019

Pesquisador Responsável: IRACI LUCENA DA SILVA TORRES

Equipe de pesquisa:

Submissão	Documento	Espécie/Linhagem	Sexo/Idade	Qtd.	Data Reunião	Situação
27/10/2016	APROVAÇÃO	RATO - WISTAR	M/Neonato	64	06/12/2016	APROVADO
27/10/2016	APROVAÇÃO	RATO - WISTAR	M/2-3meses	8	06/12/2016	APROVADO
27/10/2016	APROVAÇÃO	RATO - WISTAR	F/Neonato	64	06/12/2016	APROVADO
27/10/2016	APROVAÇÃO	RATO - WISTAR	F/2-3meses	16	06/12/2016	APROVADO

Total de Animais: 152

Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.