

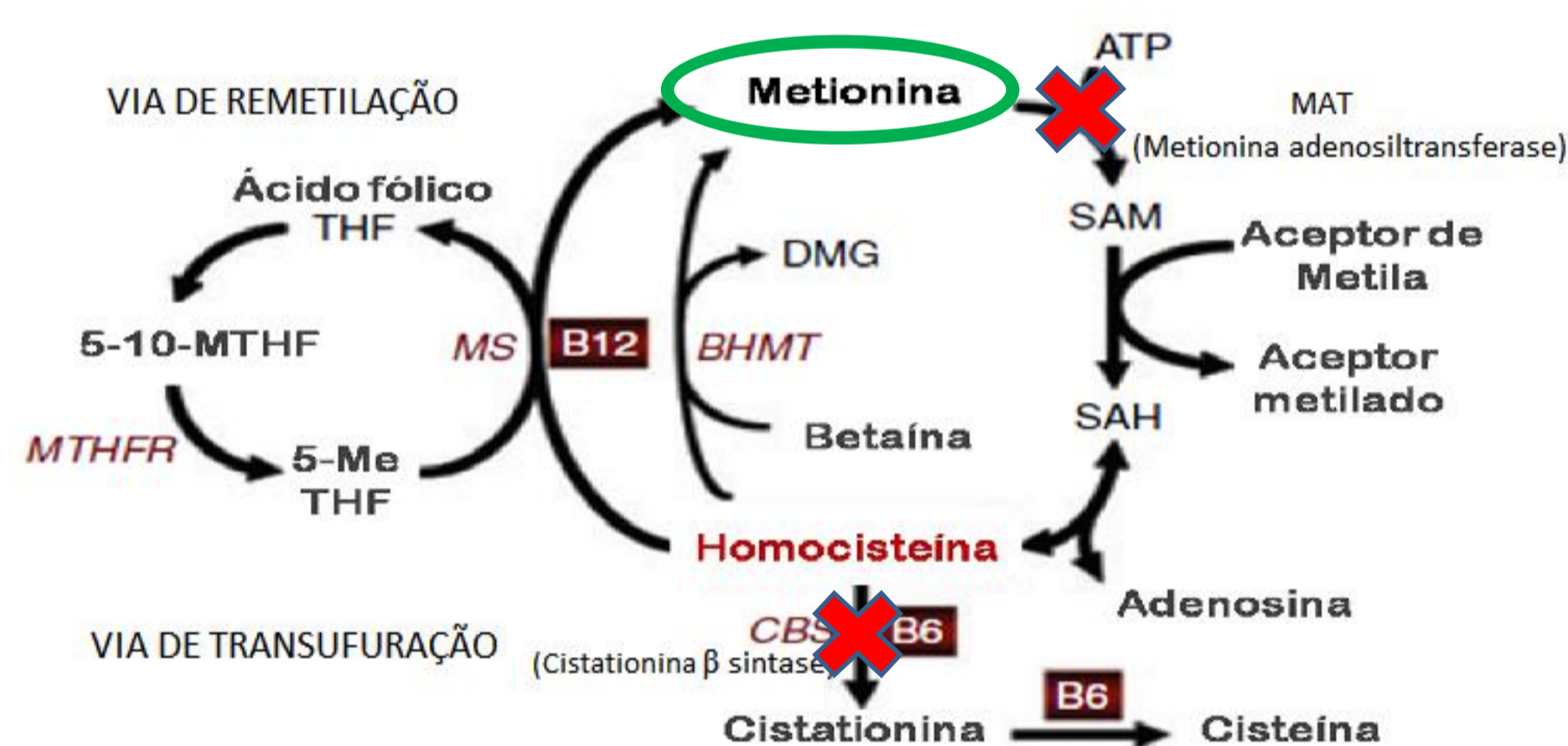
# A administração de metionina em ratas grávidas causa diminuição de ansiedade e déficit de memória na prole

Caroline Acauan Prezzi; Angela T. S. Wyse

<sup>1</sup>Laboratório de Neuroproteção e Doenças Neurometabólicas, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Introdução

A hipermetioninemia é uma condição definida por níveis elevados de metionina (Met) plasmática e pode ocorrer por diferentes fatores, tais como deficiências hereditária em enzimas envolvidas no seu metabolismo, Metionina adenosiltransferase I/III e Cistationina β-sintase. Uma dieta rica em proteínas e doenças hepáticas também podem aumentar os níveis Met no sangue. Trabalhos anteriores demonstram que a hipermetioninemia induz estresse oxidativo, inibe as atividades das enzimas Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase e Mg<sup>2+</sup>-ATPase, prejudica o metabolismo energético, além de diminuir o número de neurônios e neurotrofinas no encéfalo dos filhotes. Tomadas em conjunto, essas alterações podem prejudicar a fisiologia neuronal e causar déficit cognitivo. Visto que o desenvolvimento do cérebro fetal é suscetível a várias condições do ambiente materno, a neurotoxicidade durante o período pré-natal pode levar a alterações bioquímicas, histológicas e comportamentais na prole. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da hipermetioninemia gestacional sobre tarefas comportamentais como, campo aberto, reconhecimento de objetos e esquiava inibitória na prole.



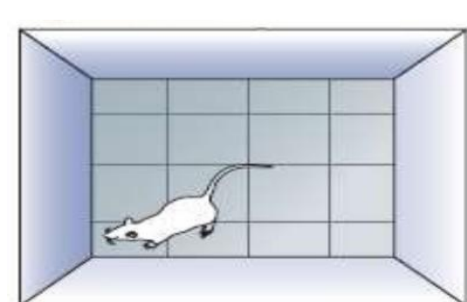
**Fig 1** Rota metabólica da metionina, o "X" em vermelho indica o bloqueio enzimático característico da hipermetioninemia, circulado em verde o substrato acumulado devido ao bloqueio enzimático. SAM: S-adenosil metionina; SAH: S-adenosil homocisteína; MTHFR: Metileno tetrahydrofolato resdutase. Adaptado de Lentz (2005).

## Materiais e Métodos

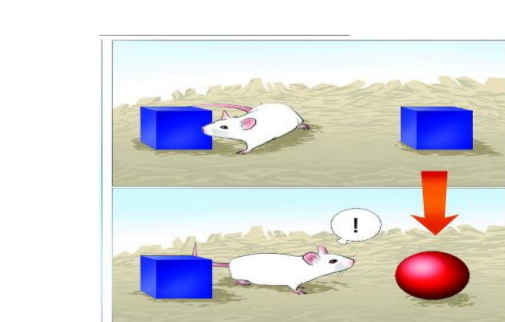
• Ratas Wistar de 70 a 90 dias de idade receberam duas injeções subcutâneas, ao dia, de metionina durante toda a gestação (2,68 μmol/g de peso corporal). As ratas controle receberam solução salina no mesmo volume.



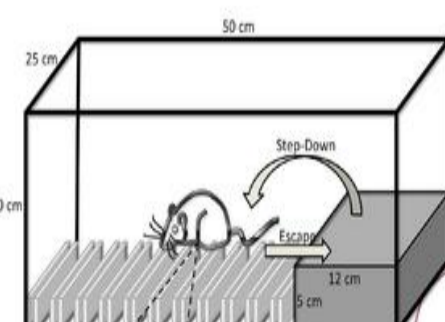
• Os seguintes testes comportamentais foram realizados na prole aos 30 dias de vida (n=8):



Teste de campo aberto



Teste de reconhecimento de objetos



Teste de esquiava inibitória

Netto CA, (1986).

Ennaceur A, Delacour J (1988); Ouchi H, (2013).

Izquierdo I, (1997).

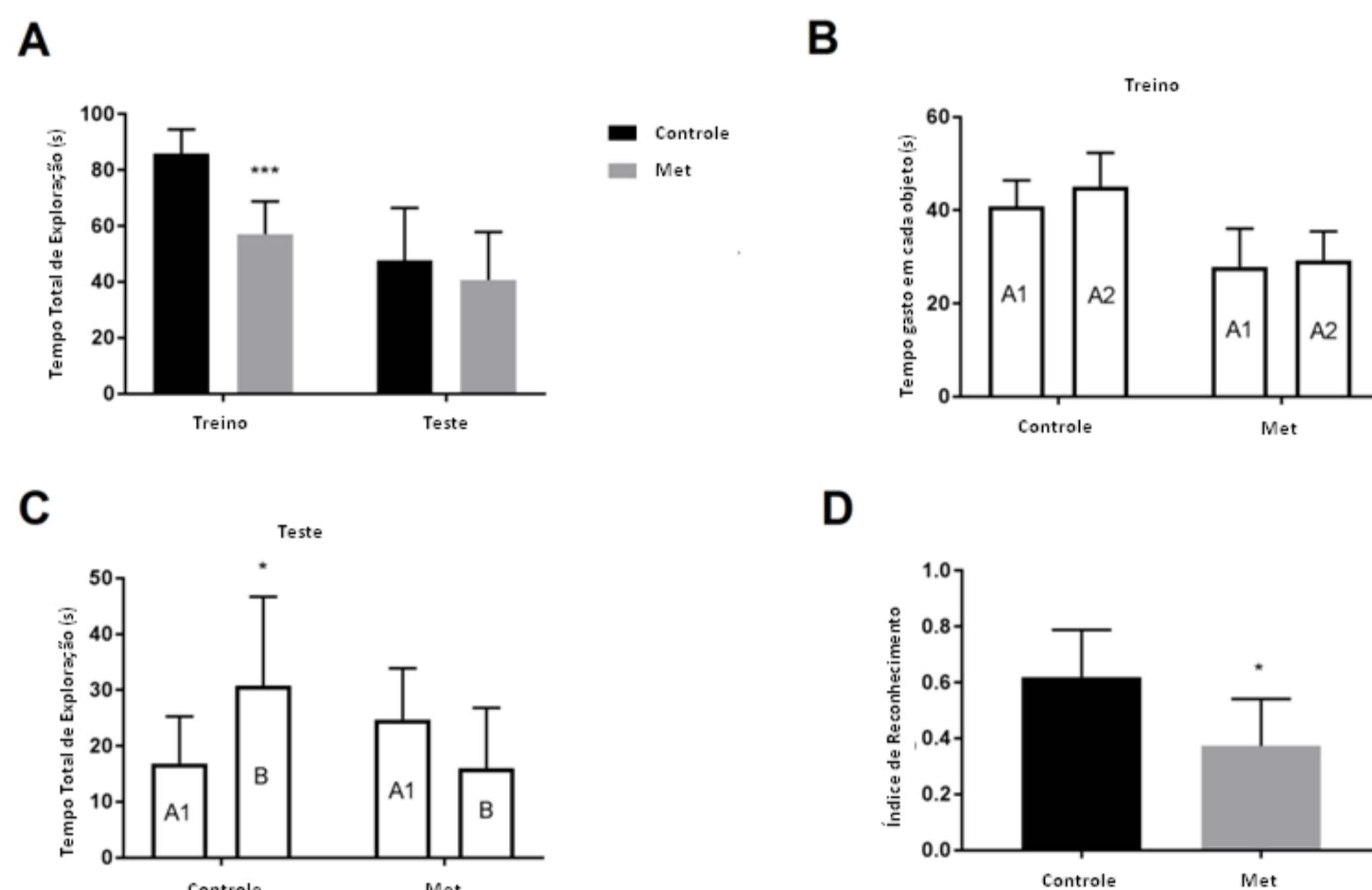
• Este trabalho foi submetido e aprovado pelo CEUA-UFRGS (#25913).

## Resultados

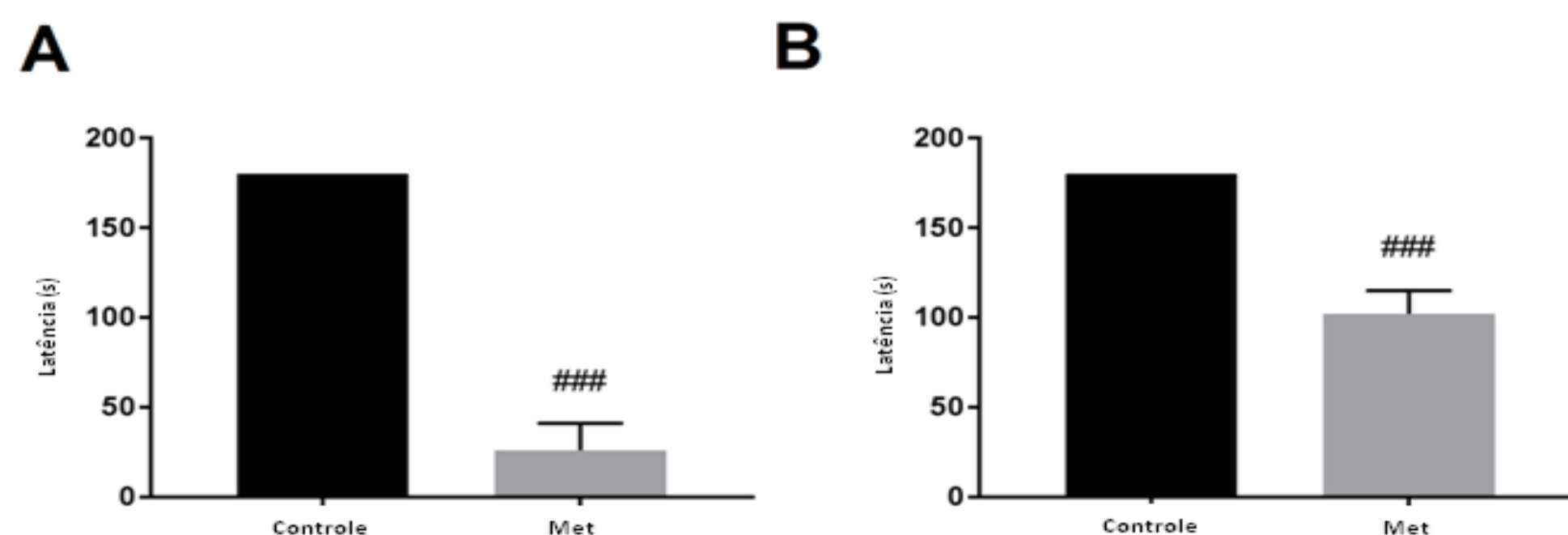
Os resultados mostraram que os ratos expostos à metionina durante o desenvolvimento intrauterino passaram mais tempo na zona central durante a tarefa de campo aberto (tabela 1). Na tarefa de reconhecimento de objetos observamos que houve uma exploração semelhante entre os objetos diferentes no grupo Met, levando a um índice de reconhecimento menor comparando aos controles (figura 2). Na tarefa da esquiava inibitória, observamos uma redução da latência para descida da plataforma do grupo Met quando comparado ao grupo controle (figura 3).

Grupo	Distância (m)	Tempo de mobilidade (s)	Cruzamento de linhas	Tempo na área central (s)	Velocidade média
Salina	21.57±3.81	256.5±39.66	263.3±36.46	15.07±4.49	0.35±0.09
Met	21.98±3.47	283.1±14.59	279.2±40.88	24.02±5.56*	0.37±0.06

**Tabela 1** Efeito da hipermetioninemia gestacional na distância percorrida, tempo de mobilidade, cruzamento de linhas, tempo gasto no centro e velocidade média da prole na tarefa de campo aberto. Os resultados são expressos como médias ± SD para 8 animais em cada grupo. Diferente do controle, \* p < 0,05 (teste t de Student).



**Fig. 2** Efeito da hipermetioninemia gestacional no tempo total gasto na exploração (A), tempo gasto em cada objeto (A1 e A2) durante a sessão de treinamento (B), tempo gasto no objeto familiar (A1) e novo (B) durante a sessão de teste (C) e índice de reconhecimento de objetos (D). Os resultados são expressos como médias ± SD para 8 animais em cada grupo. Diferente do controle, \* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001 (teste t de Student).



**Fig. 3** Efeito da hipermetioninemia gestacional em tempo de latência na sessão de teste da tarefa de esquiava inibitória em 1 hora (memória de curto prazo) (A) e 24 horas (memória de longo prazo) (B) após o treinamento da prole. Os dados são médios (intervalo interquartil) para oito animais em cada grupo. Diferente do controle, ### p < 0,001 (Mann-Whitney).

## Conclusão

Nossos achados sugerem que a hipermetioninemia gestacional diminui a ansiedade e afeta a memória de reconhecimento de objetos e a memória aversiva da prole. Tais dados demonstram que a hipermetioninemia materna é uma condição que pode causar lesão neurológica na prole, mesmo durante a vida pós-natal. Portanto a identificação dos processos patológicos durante a gestação, que possam prejudicar o desenvolvimento do cérebro fetal, é de extrema importância, pois este conhecimento oferece a possibilidade de evitar ou minimizar danos à qualidade de vida da prole.

Suporte financeiro: