

RESTRIÇÃO NUTRICIONAL DE ÁCIDOS GRAXOS OMEGA-3, NEUROINFLAMAÇÃO E CONSEQUENCIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FUNÇÕES NEURAIS.

Claudio A. Serfaty¹, Poliana Capucho Sandre¹ e Patricia Coelho de Velasco²

1Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ; 2Universidade Estadual do Rio de Janeiro, RJ

O desenvolvimento funcional dos circuitos neurais ocorre principalmente em um período pós-natal onde conexões sinápticas são refinadas por estímulos ambientais de natureza sensorial, motora e cognitiva. Neste sentido, a nutrição adequada dos chamados nutrientes essenciais é de capital importância, já que estes só podem ser disponibilizados através da dieta. Dentre os nutrientes essenciais destacam-se os ácidos graxos essenciais (AGE) ômega-6 e ômega-3. O conteúdo de ômega-3 e ômega-6 na dieta afeta diretamente a produção e o acréscimo tecidual de seus derivados, o ácido docosahexaenoico (DHA) e o ácido araquidônico (AA), respectivamente. Esses ácidos graxos (AG) possuem diversas funções biológicas como a diferenciação celular, viabilidade celular, transmissão sináptica, desenvolvimento de conexões neurais e plasticidade sináptica. Enquanto as fontes nutricionais de ácidos graxos (AG) ômega-6 são abundantes, por exemplo, em óleos vegetais, as fontes nutricionais de AG ômega-3 são bastante restritas a nutrientes como frutos do mar e sementes oleaginosas, por exemplo. A esta biodisponibilidade restrita do AG ômega-3 soma-se o fato de que o processamento metabólico de AG ômega-6 e ômega-3 compartilham enzimas dessaturases e elongases, e, portanto, um excesso de AG ômega-6 na dieta, ou mesmo um excesso de gorduras saturadas produzem uma depleção no conteúdo celular de DHA pelo desvio metabólico induzido pelo recrutamento destas enzimas. Neste contexto, a carência nutricional de ácidos graxos ômega-3/DHA tem sido observada em condições alarmantes desde o advento dos alimentos industrializados em meados do século XX. Alimentos industrializados nas dietas ocidentais são

ricos em gorduras saturadas e gorduras trans. Além disso o excesso de consumo de óleos vegetais é capaz de alterar a proporção ideal da ingesta de ácidos graxos ômega 6/3, induzindo assim, uma depleção no conteúdo de DHA no tecido cerebral.

A microglia é extremamente dinâmica e responsiva a mudanças homeostáticas que podem levar a alteração da sua motilidade, morfologia e função. Nos últimos anos a microglia tem sido implicada em fenômenos do desenvolvimento como a modulação da sinaptogênese, eliminação seletiva de sinapses inativas, formação de circuitos neurais, diferenciação neuronal e mielinização. A população microglial também está envolvida no monitoramento da atividade neural e na restauração da homeostasia cerebral em situações de infecção e lesões cerebrais. AA e DHA também atuam, respectivamente, como moduladores pro- e anti-inflamatórios afetando a população microglial do parênquima cerebral e células do sistema imune.

Neste trabalho, usando o sistema visual de roedores como modelo de estudo do desenvolvimento de conexões neurais, investigamos o impacto da restrição dietética de ômega-3/ DHA ($\omega 3^-$) no desenvolvimento de conexões visuais e os efeitos de uma suplementação precoce (P7 a P28) ou tardia (P28 a P49) com óleo de peixe, fonte nutricional de DHA. Os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas de uso de animais de laboratório (CEPA-UFF) nº 0015009. Fêmeas de ratos *Lister Hooded* receberam dieta com óleo de soja ($\omega 3^+$) ou óleo de coco ($\omega 3^-$) nas 5 semanas anteriores ao acasalamento. As dietas foram mantidas durante a gestação e período pós-natal, durante o período de lactação. O ganho ponderal da prole permaneceu inalterado em todos os grupos experimentais. A análise do perfil lipídico indicou que a dieta $\omega 3^-$ reduziu seletivamente o conteúdo de DHA no colículo superior e na retina e ambas as janelas de suplementação foram capazes de reverter este efeito. O grupo que recebeu uma dieta de restrição de $\omega 3^-$ apresentou um atraso na formação de mapas topográficos no sistema visual e alterações no padrão de neuroplasticidade neste sistema. Estas alterações foram revertidas pela suplementação com óleo de peixe dentro de uma janela temporal restrita, mostrando, portanto, a existência de um período crítico alimentar. O grupo $\omega 3^-$ também mostrou alterações na população microglial e do padrão de expressão

de citocinas pró-inflamatórias, onde a suplementação precoce foi capaz de reverter este efeito. Além disso, dados preliminares sugerem que o grupo $\omega 3^-$ apresente maiores níveis da enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e menor conteúdo de receptores para endocanabinóides do tipo CB2 durante o desenvolvimento.

Este estudo indica, portanto, que a restrição dietética crônica de ácidos graxos ômega-3/DHA pode alterar o curso correto do desenvolvimento do sistema nervoso central interferindo diretamente na formação de circuitos neurais através da indução de um perfil microglial pró-inflamatório que altera o curso temporal da eliminação de sinapses no SNC. Assim, concluímos que hábitos alimentares relacionados à ingestão excessiva de gorduras saturadas e/ou um excesso de fontes de AG ômega-6 podem, comuns em alimentos industrializados, levar a padrões anormais de conectividade neural, com possíveis impactos no desenvolvimento de habilidades sensoriais, motoras e cognitivas.

Palavras-chave: ômega-3, microglia, inflamação, sistema nervoso central, desenvolvimento.