

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/07/2024.



unesp 
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Instituto de Biociências de Botucatu

MEMÓRIA E HIPOCAMPO:
Implicações da Redução da Dieta em ratos adultos cujas mães
sofreram Restrição Alimentar durante a prenhez e lactação

Gabriela Larissa Lima da Silva

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada. Área de Concentração *Biologia Celular Estrutural e Funcional*.

Prof. Assoc. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional

Botucatu – SP

2022



unesp 
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Instituto de Biociências de Botucatu

MEMÓRIA E HIPOCAMPO:
Implicações da Redução da Dieta em ratos adultos cujas mães
sofreram Restrição Alimentar durante a prenhez e lactação

Gabriela Larissa Lima da Silva

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada. Área de Concentração *Biologia Celular Estrutural e Funcional*.

Prof. Assoc. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional

Botucatu – SP

2022

S586m Silva, Gabriela Larissa Lima da
Memória e Hipocampo : Implicações da Redução da Dieta em ratos adultos cujas mães sofreram Restrição Alimentar durante a prenhez e lactação / Gabriela Larissa Lima da Silva. -- , 2022
85 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu,
Orientador: José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

1. Neurociências. 2. Memória. 3. DOHaD. 4. Programação Fetal. 5. Alimentação. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Gabriela Larissa Lima da Silva

MEMÓRIA E HIPOCAMPPO:
Implicações da Redução da Dieta em ratos adultos cujas mães
sofreram Restrição Alimentar durante a prenhez e lactação

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de Concentração *Biologia Celular Estrutural e Funcional*.

Orientador: Prof. Dr. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

Comissão examinadora:

Prof. Dr. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior
Depto. de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências / Botucatu - Unesp

Prof. Dr. Ricardo Cardoso Cassilhas
Departamento de Educação Física / Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM

Prof. Dr. Egberto Gaspar de Moura
Departamento de Ciências Fisiológicas / Universidade do Estado do Rio De Janeiro - UERJ

Botucatu, 21 de julho de 2022.

Dedico este trabalho à Davi Barcellos Muller, chefe da seção técnica de pós graduação durante a realização deste mestrado, uma pessoa cuja competência e paciência admirei desde a primeira vez em que o vi.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer à Arthur Gasparindo Moreira por todo o apoio prestado durante a realização deste trabalho. Este apoio começou como um incentivo e em pouco tempo se transformou numa contribuição ativa. Sem a sua ajuda, este trabalho jamais seria possível, obrigada por ser uma inspiração e uma força para mim.

Também gostaria de agradecer ao meu orientador, José de Anchieta de Castro e Horta Junior, por ter me dado ouvidos e meios de realizar esse projeto da melhor forma possível, sem nunca desincentivar a minha curiosidade. O conhecimento técnico-científico advindo dessa relação, embora muito vasto, não representa nem metade dos aprendizados que pude depreender dessa pessoa tão ímpar, ética e comprometida.

Agradeço também à toda a minha família por sempre ter acreditado em mim e me incentivado, ainda que à distância. Lindalva, Bruna, Beatriz e Ana, vocês foram essenciais para minha jornada muito antes de eu saber para onde estava caminhando.

Aos meus colegas de laboratório, Youssef, Isabela, Mariana, Beatriz, Carla e Marina por serem sempre muito solícitos e tornarem até os meus mais árduos dias de trabalho divertidos e leves, e claro, por terem contribuído com esta pesquisa da forma que foi cabível.

Agradeço também aos meus companheiros da República Caverna do Dragão pela fabulosa experiência de vida proporcionada, e, particularmente ao Vinicius de Oliveira, um dos mais famosos apoiadores de “Derra” (vulgo eu).

Meu mais sincero agradecimento à minha banca de qualificação, composta por Cláudio Aparecido Casatti, Norberto Garcia Cairasco e Patricia Aline Boer, cujas perspectivas enriqueceram sobremaneira esta dissertação e me incentivaram a ir mais longe nesta trajetória. As contribuições prestadas foram verdadeiramente valiosas para a minha construção enquanto cientista.

Agradeço também à minha Banca de Defesa, composta por Ricardo Cardoso Cassilhas, Egberto Gaspar de Moura e José de Anchieta de Castro e Horta Junior, que fizeram contribuições extremamente relevantes e tornaram salutar o momento de obtenção deste título. Muito obrigada por todo o incentivo e pela valorosa arguição proporcionada.

À Ana Carolina Inhaz Kiss por toda a prestimosidade desde o início, pela zelosa consultoria e finalmente pela consolidação de uma parceria, e à Gustavo Venancio da Silva pela cooperação nesta associação.

Agradeço também à Fabio Anselmo pela disponibilidade e boa vontade para compartilhar sua experiência como pesquisador.

À Ariana Musa de Aquino, pela genuína preocupação comigo no momento em

que tudo ainda era muito incerto. Você é uma pessoa incrível, Ariana, muito obrigada!

Agradeço ainda ao Sr. Eduardo Castilho pelo auxílio e esmero na construção do labirinto de Barnes.

Por fim, agradeço enormemente a cada um dos amigos que já passaram em minha vida. Guardei um pedacinho de cada um de vocês em mim. Obrigada por me construírem e reconstruírem.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) na forma de bolsa (código 88887.502819/2020-00) e com insumos adquiridos através de auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (16/13136-6).

“Saber como pensar torna a pessoa muito mais capaz do que aquele que apenas sabe o que deve pensar.”

(Neil deGrasse Tyson).

RESUMO

A memória é um componente cognitivo extremamente relevante e sua formação e consolidação dependem do hipocampo, estrutura muito sensível a fatores ambientais, incluindo a dieta. Atualmente cerca de 820 milhões de pessoas vivem em situação de fome, abrangendo gestantes e lactantes. A fome no período de prenhez e lactação é um importante indutor de programação fetal, conforme a teoria das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). De acordo com a literatura, a restrição alimentar nas fases de desenvolvimento pode resultar em prejuízo do desempenho cognitivo e redução da plasticidade do hipocampo, ao passo que a redução alimentar na fase adulta pode ter o efeito oposto, a depender da intensidade e duração. Embora muitos estudos tenham sido feitos nesses dois sentidos, ainda é desconhecido o efeito da restrição da dieta em ambos os períodos, além de ser desconhecido o papel da programação por restrição na preferência alimentar. O objetivo deste trabalho foi avaliar a memória e o hipocampo de ratos Wistar submetidos à redução alimentar na fase adulta associada à programação por restrição da dieta no período de prenhez e lactação, além de determinar o efeito da programação na preferência alimentar de ratos na infância. Para sua execução, ratos Wistar prenhas foram separadas em dois grupos: programação controle (PC), dieta normal ad libitum; e programação por restrição calórica (PR), dieta de 50% de restrição em relação ao grupo controle durante os períodos de prenhez e lactação. Aos 30 dias cada ninhada realizou um teste de preferência alimentar ou teste de preferência à sacarose. Estes grupos foram posteriormente subdivididos com relação à restrição alimentar na fase adulta: o grupo alimentação controle, dieta ad libitum (AC) ao longo de toda vida e o grupo alimentação restrita (AR), que recebeu dieta com redução de 30% em relação ao controle dos 60 aos 100 dias de idade, totalizando 4 grupos: PC-AC, PC-AR, PR-AC e PR-AR. Foram realizados os testes comportamentais de Campo Aberto (CA), Labirinto em Cruz Elevado (LCE), Reconhecimento de Novo Objeto (NORT), Localização de Objeto (OLT) e Labirinto de Barnes. Após estes testes, os animais foram perfundidos e os encéfalos coletados. No dia da eutanásia, foi mensurada a glicemia, peso corporal, peso do encéfalo, distância naso-anal, gordura (visceral, periepídídima e retroperitoneal) e foram coletados os pêlos dos animais para análise da razão isotópica de nitrogênio e carbono. Os encéfalos foram submetidos ao protocolo de imunohistoquímica para GFAP, doublecortina, FOS e NeuN. Em relação à preferência alimentar, os animais programados apresentaram maior coeficiente de preferência à dieta hiperglicídica em relação ao Grupo Controle. Nos resultados de LCE, NORT e OLT não foi possível observar efeitos relevantes, enquanto em CA observou-se diferenças no perfil exploratório dos animais, sendo que os animais programados apresentaram menor tempo de imobilidade e mais levantares. No labirinto de Barnes foi observado que houve aprendizado em todos os grupos, sendo que o grupo PR-AC teve um maior número de erros no teste de retenção de memória. Os dados biométricos mostraram que os animais programados apresentaram encéfalos menores, embora não tenham alterações no índice de encefalização. Os valores de peso, distância naso-anal e gorduras refletiram a aplicação das dietas, onde o grupo PR-AR apresentou os menores valores em todas as análises. Ademais, foi encontrada diferença nas razões isotópicas de carbono e nitrogênio, denotando mudanças na constituição corporal entre os grupos. Houve ainda alteração significativa na expressão da proteína FOS no giro denteado inferior dos animais, sendo que os grupos com restrição alimentar em qualquer fase apresentaram mais células marcadas que o grupo controle. Em relação à neurogênese, o grupo PR-AR apresentou menos células marcadas do que o grupo PC-AC, no entanto, não foram encontradas diferenças em relação ao GFAP e NeuN. Concluímos que a restrição alimentar realizada em duas fases da vida gerou alterações biométricas, reduziu a neurogênese, aumentou a expressão de FOS, embora não tenha gerado alterações na memória de reconhecimento, na ansiedade e na citoarquitetura hipocampal.

Palavras-chave: DOHaD, restrição calórica, cognição, aprendizado, comportamento alimentar, programação fetal.

ABSTRACT

Memory is an extremely relevant cognitive component and its formation and consolidation depend on the hippocampus, a structure that is very sensitive to environmental factors, including diet. Currently, around 820 million people live in a situation of hunger, including pregnant and lactating women. Hunger during pregnancy and lactation is an important inducer of fetal programming, according to the theory of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). According to the literature, food restriction in the developmental stages can result in impairment of cognitive performance and reduced plasticity of the hippocampus, whereas food restriction in adulthood can have the opposite effect, depending on the intensity and duration. Although many studies have been carried out in these two directions, the effect of diet restriction in both periods for the same individual is still unknown, in addition to the role of restriction programming in food preference. The objective of this work was to evaluate the memory and hippocampus of Wistar rats submitted to food reduction in adulthood associated with programming by diet restriction during pregnancy and lactation, while also determining the effect of programming on the food preference of rats in childhood. For this purpose, pregnant Wistar rats were divided into two groups: control programming (PC), normal diet *ad libitum*; and food restriction programming (PR), 50% restriction diet compared to the control group during pregnancy and lactation periods. At 30 days each litter was subjected to a food preference test or sucrose preference test. Each group was then subdivided into two more groups, based on the food restriction in adulthood: the control food group, *ad libitum* diet (AC) throughout life and the restricted food group (AR), which received a diet with a 30% reduction in relation to the control from 60 to 100 days old, adding up to 4 groups: PC-AC, PC-AR, PR-AC and PR-AR. They were subjected to Open Field (OF), Elevated Plus Maze (EPM), New Object Recognition (NORT), Object Location (OLT) and Barnes Maze behavioural tests. After which, the animals were subjected to transcardiac perfusion and the brains collected. On the day of euthanasia, blood glucose, body weight, brain weight, naso-anal distance, fat weight (visceral, periepididymal and retroperitoneal) were measured and the animals' hair was sampled for the nitrogen and carbon isotopic ratio analysis. The brains were submitted to the GFAP, doublecortin, FOS and NeuN immunohistochemistry protocols. Regarding food preference, the programmed animals showed a higher coefficient of preference for the high-glycemic diet in relation to the Control Group. In the results of EPM, NORT and OLT it was not possible to observe relevant effects, while differences were observed in the exploratory profile of the animals during OF, the programmed animals presented less time of immobility and more rises. In the Barnes maze, it was observed that there was learning in all groups, and the PR-AC group had a greater number of errors during the memory retention test. The biometric data showed that the programmed animals had smaller brains, although they did not have alterations in the encephalization index. Weight, naso-anal distance and fat values reflected the application of diets, where the PR-AR group had the lowest values in all analysis. Furthermore, differences were found in the isotopic ratios of carbon and nitrogen, denoting changes in body constitution between the groups. There was also a significant change in the expression of the FOS protein in the inferior dentate gyrus of the animals, and the groups with food restriction at any stage had more marked cells than the control group. Regarding neurogenesis, the PR-AR group had fewer marked cells than the PC-AC group, however, no differences were found in relation to GFAP and NeuN. We conclude that food restriction performed in two stages of life generated biometric changes, reduced neurogenesis, increased FOS expression, although it did not generate changes in recognition memory, anxiety and hippocampal cytoarchitecture.

Keywords: DOHaD, calorie restriction, cognition, learning, eating behavior, fetal programming.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 MEMÓRIA E HIPOCAMPO	20
2.1.1 GERAL	20
2.1.2 ESPECÍFICOS	20
2.2 PREFERÊNCIA ALIMENTAR E PREFERÊNCIA À SACAROSE	20
3 METODOLOGIA	20
3.1 ANIMAIS	20
3.2 COMPORTAMENTO ALIMENTAR.....	23
3.3 TESTES COMPORTAMENTAIS	25
3.3.1 <i>Campo Aberto</i>	26
3.3.2 <i>Labirinto em Cruz Elevado</i>	27
3.3.3 <i>Labirinto de Barnes</i>	28
3.3.4 <i>Teste de Reconhecimento de Novo Objeto (NORT)</i>	30
3.3.5 <i>Teste de Localização de Objeto (OLT)</i>	31
3.3.5.1 <i>Execução dos testes de Reconhecimento e Localização de Objeto</i>	31
3.4 ANÁLISES MORFOLÓGICAS	33
3.4.1 <i>Preparo de material biológico</i>	33
3.4.2 <i>Estudo da imunorreatividade ao neuN, Doublecortina, FOS e GFAP</i>	35
3.4.3 <i>Forma de análise dos resultados morfométricos</i>	36
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
4. RESULTADOS	39
4.1 PROGRAMAÇÃO	39
4.2 PREFERÊNCIA ALIMENTAR E PREFERÊNCIA À SACAROSE	39
4.3 DADOS BIOMÉTRICOS.....	43
4.4 TESTES COMPORTAMENTAIS	49
4.4.1 <i>Campo Aberto</i>	49
4.4.2 <i>Labirinto em Cruz Elevado</i>	51
4.4.3 <i>Reconhecimento de Novo Objeto e Localização de Objeto</i>	52
4.4.4 <i>Labirinto de Barnes</i>	54

4.5 ANÁLISES MORFOLÓGICAS	60
4.5.1 <i>Tamanho do Hipocampo</i>	60
4. 5.2 <i>Proteína FOS</i>	60
4.5.3 <i>Doublecortina</i>	62
4.5.4 <i>NeuN</i>	64
4.5.5 <i>GFAP</i>	67
5. DISCUSSÃO	68
5.1 PREFERÊNCIA ALIMENTAR	68
5.2 DADOS BIOMÉTRICOS	69
5.3 COMPORTAMENTO	71
5.4 MORFOLOGIA	74
6. CONCLUSÃO	75
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXO 1 – INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS DA RAÇÃO.....	85

1 INTRODUÇÃO

Atualmente cerca de 702 a 828 milhões de pessoas foram afetadas pela fome, número que cresceu em 150 milhões com o início da pandemia de Covid-19, refletindo a exacerbada desigualdade social em muitos países (FAO *et al.*, 2021). A pandemia da covid-19 deflagrou também um aumento da insegurança alimentar, que se trata da falta de acesso físico, financeiro ou social à alimentos que satisfaçam as necessidades nutricionais do indivíduo. No ano de 2021 haviam 2,3 bilhões de pessoas no mundo com insegurança alimentar moderada ou grave (equivalente a 29,3% da população mundial). Ademais, estima-se que 22% das crianças com menos de cinco anos de idade estavam atrofiadas e 6,7% desnutridas, sendo que as crianças em ambientes rurais e famílias mais pobres, cujas mães não receberam educação formal, eram mais vulneráveis ao atraso no crescimento e à magreza extrema (FAO *et al.*, 2019). Todo esse cenário contraria totalmente vários dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos pela ONU relacionados com o combate à fome e à desigualdade social, mostrando o quão pertinente é a criação de ações no sentido de cumprir com estes objetivos.

A última estimativa para baixo peso ao nascer, em 2015, revelou que 14,6% dos recém-nascidos (20,5 milhões) nasceram com baixo peso, condição que pode resultar em prejuízos para a saúde, a cognição e o desenvolvimento. Esse dado reflete o fato de que a insegurança alimentar também afeta gestantes e lactantes em ampla escala (FAO *et al.*, 2019), o que caracteriza um problema extremamente sério, pois durante o período de gestação e lactação, todas as necessidades nutricionais do embrião, feto e do neonato dependem da mãe. Deste modo, as alterações no estado nutricional materno durante estágios importantes de desenvolvimento, podem gerar modificações estruturais e fisiológicas significativas na prole, caracterizando uma programação do organismo (MCARDLE *et al.*, 2006).

O termo “Programação” se refere a adaptações do organismo frente a adversidades ocorridas em fases importantes de seu desenvolvimento (no período embrionário, fetal, neonatal, infância e adolescência). Tais adaptações podem gerar efeitos perduráveis na estrutura e função de órgãos (OZANNE, 2001). A observação de que o início da vida tem um papel relevante para a saúde a longo prazo já havia sido relatada anteriormente (BARKER e OSMOND, 1986). Este foi o ponto de partida para o surgimento da teoria das origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD), (BARKER, 2004; 2007; WADHWA *et al.*, 2009), que postula justamente que os fatores ambientais no início da vida se refletem na vulnerabilidade a desenvolver doenças mais tarde no adulto. A desnutrição embrionária e fetal, por exemplo, está associada com o desenvolvimento posterior de diabetes, doenças cardiovasculares e metabólicas (BARKER, 2004), conforme observado nas circunstâncias da

fome holandesa (ROSEBOOM *et al.*, 2001; ROSEBOOM, 2019), onde ao observar epidemiologicamente um grande grupo de pessoas, foi possível reconhecer que muitos dos indivíduos que apresentavam doenças cardiovasculares haviam nascido com baixo peso.

O mecanismo DOHaD mais bem descrito, ocorre porque a má nutrição materna repercute na mal formação de anexos embrionários de modo que a restrição alimentar atua como um facilitador da permeabilidade de glicorticoides na placenta ao diminuir a expressão da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase placentária 2 (HSD), responsável por converter o cortisol materno ativo em cortisona inativa, gerando uma diferença de concentração do hormônio entre a mãe e o feto. Além de aumentar a passagem dos glicocorticoides, a própria restrição alimentar é um agente estressor que pode elevar os níveis do cortisol materno. O cortisol possui um papel fundamental na sinalização da maturação tecidual, interrompendo os processos proliferativos, sendo portanto, esperado que o cortisol materno chegue biologicamente ativo ao feto nos estágios finais da gestação para que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal da prole torne-se funcional e passe a produzir este hormônio, completando a diferenciação celular de diversos sistemas. Assim, caso ocorra a exposição precoce a este hormônio, os sistemas poderão ser diferenciados antes de completar seu desenvolvimento proliferativo, gerando diversas repercussões negativas ao longo da vida da prole (KAPOOR *et al.*, 2006; MOISIADIS e MATTHEWS, 2014; VAN GRONIGEN CASE *et al.*, 2021).

A despeito da possibilidade de aumentar a vulnerabilidade à doenças, a programação possui um imenso valor adaptativo na medida em que ela é uma forma de preparar o feto para o ambiente que o aguarda após o nascimento. Fenótipos de tamanho pequeno e metabolismo lento podem favorecer a sobrevivência em ambientes com pouca disponibilidade de alimento, por exemplo, enquanto fenótipos maiores, com metabolismo rápido, apresentam vantagens para o sucesso reprodutivo. Essa adaptação torna-se um problema principalmente quando ocorre uma mudança do ambiente em que o indivíduo foi programado (BATESON *et al.*, 2004). No caso da programação por restrição alimentar, ao se deparar com um contexto de abundância, a prole pode apresentar o fenômeno conhecido como “Catch-up”, que se trata de um período de crescimento acelerado em relação à taxa normal, e este fenômeno está implicado em distúrbios sistêmicos endócrinos, respiratórios, metabólicos (ACKLAND e PREECE, 1987; FINKIELSTAIN *et al.*, 2013). Para pequenos roedores a mudança dietética na lactação é especialmente relevante, pois essas espécies, com exceção da cobaia, são consideradas altriciais, portanto, são imaturos ao nascimento quando comparados a humanos, e seu desenvolvimento segue muito intenso nos primeiros dias de vida (MCMULLEN e MOSTYN, 2009).

Em relação ao papel da dieta materna nos hábitos de vida da prole, existem evidências mostrando que a restrição proteica durante a prenhez ou lactação, pode, por exemplo, interferir no apetite e preferências alimentares da prole (BELLINGER *et al.*, 2004; BELLINGER e LANGLEY-EVANS, 2005). A preferência por um determinado tipo de alimento depende de diversos fatores neurobiológicos, como a percepção do sabor e a composição nutricional (SCLAFANI, 2001), que corresponderão ao circuito de alimentação estabelecido no indivíduo, envolvendo a dimensão orossensorial, visceral e de recompensa (ZELTSER, 2018). Apesar de ser conhecido o fato de que o estado nutricional materno pode interferir nesta questão (ONG e MUHLHAUSLER, 2011), a restrição alimentar propriamente dita nunca foi investigada neste cenário, embora saiba-se que ela é capaz de gerar consequências em longo prazo na biometria e no metabolismo energético da prole (MCMILLEN *et al.*, 2005; MCARDLE *et al.*, 2006; PICO *et al.*, 2012), além de alterar a razão isotópica de nitrogênio e carbono em diferentes tecidos (PETZKE *et al.*, 2010; HUNEAU *et al.*, 2019). Assim, a subnutrição materna e infantil é responsável por diversas condições patológicas que podem ocorrer ao longo da vida (BLACK *et al.*, 2008; VOHR *et al.*, 2017), tendo um impacto negativo inclusive no desenvolvimento cognitivo, desempenho escolar e produtividade. Essa circunstância, quando não é devidamente reparada com a estimulação cognitiva adequada, se torna um importante fator de risco que contribui para que 200 milhões de crianças deixem de atingir seu potencial pleno de desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), sendo que dentre os impactos cognitivos podemos destacar os prejuízos de memória e aprendizagem (GALLER e RAMSEY, 1989; TONKISS e GALLER, 1990; FUKUDA *et al.*, 2002).

A memória pode ser definida como a capacidade de adquirir, processar, armazenar e recuperar informações, e é indispensável para a aprendizagem, adaptação e sobrevivência de todo organismo vivo (FIETTA, 2011). Cada uma das etapas envolvidas no processo de memorização, como a codificação, armazenamento, persistência e evocação das informações adquiridas, pode ser caracterizada por alterações no nível celular, molecular e/ou comportamental (BONINI *et al.*, 2007).

Hoje existem diversas formas de classificar memórias, e uma delas é com relação à duração, que pode ser de curto prazo (memórias que duram horas ou poucos dias) ou longo prazo (memórias que duram anos, ou mesmo a vida inteira). As memórias de longo prazo, por sua vez, podem ser divididas entre memórias explícitas, também conhecidas como declarativas, e memórias implícitas. As memórias explícitas são aquelas que estão acessíveis ao nível da consciência e podem ser verbalizadas, e elas abrangem fatos e eventos, podendo ser referenciada como memória episódica, para eventos biográficos, e memória semântica, para

fatos aprendidos. A memória implícita, por outro lado, não pode ser verbalizada, e compreende, por exemplo, a memorização de programas motores, a que chamamos de memória procedural. Existe ainda a memória operacional, ou memória de trabalho, cuja duração é de apenas alguns segundos, ou no máximo minutos, pois ela desaparece assim que o indivíduo deixa de despendar atenção em sua manutenção, de modo que ela é utilizada durante a execução de tarefas específicas. E há ainda a memória espacial, que é responsável pela recordação de percursos, posições de objetos e locais, e pode se manifestar de forma implícita ou explícita (SQUIRE, 2009; SQUIRE e WIXTED, 2011; SQUIRE e DEDE, 2015).

A memória, especialmente a operacional, é um dos componentes fundamentais da função executiva. A função executiva trata-se da capacidade de selecionar informações, avaliar situações, tomar decisões e gerar uma resposta voluntária adequada a cada contexto a que as pessoas são expostas, ou seja, relaciona-se com comportamentos auto-organizados orientados à objetivos específicos. Esta função executiva conta com um circuito cognitivo complexo que envolve diversas áreas cerebrais, de modo que eventuais comprometimentos de qualquer um dos seus constituintes, incluindo a memória e a aprendizagem, podem refletir na qualidade de vida individual (DIAMOND, 2013; FRIEDMAN e MIYAKE, 2017).

A capacidade de memorização passou a ser amplamente estudada no século XX, a partir de casos clínicos de perda total ou parcial deste componente. O episódio mais famoso para estudo de correlação entre estrutura e função foi o de Henry Molaison (H. M.), paciente que sofria de um quadro de epilepsia que se intensificou ao longo de sua vida. Em 1953, aos 27 anos H. M. foi submetido a uma cirurgia de remoção de seu lobo temporal, que foi a região identificada como mais ativa durante suas crises epiléticas. Após a cirurgia, o paciente passou a apresentar um quadro grave de amnésia anterógrada, condição onde o indivíduo não é capaz de formar novas memórias episódicas, embora conserve a capacidade de adquirir memórias de procedimento, que são implícitas (NEVES *et al.*, 2008; KNIERIM, 2015).

Dentre as estruturas encontradas no lobo temporal, o hipocampo, em especial sua região dorsal (FANSELOW e DONG, 2010), destaca-se como um componente essencial da memória espacial (JARRARD, 1993; JACOBS e SCHENK, 2003; JARRARD *et al.*, 2004) e da memória de trabalho (OLTON e PAPAS, 1979; OLTON e FEUSTLE, 1981; KNOWLTON *et al.*, 1989) e, em humanos, também sabe-se que esta estrutura é fundamental para a memória de curto prazo e para a consolidação de memórias declarativas (EICHENBAUM, 1999; 2000; 2001; 2004; OPITZ, 2014; KNIERIM, 2015; SQUIRE *et al.*, 2015). Embora o hipocampo seja muito importante, ele não é a única estrutura responsável por esse processamento, de forma que sua conectividade com áreas corticais, por exemplo, é mais do que essencial para a memória de

A formação hipocampal em humanos apresenta três camadas celulares, e é uma eminência bilateral alongada e curva, situada no assoalho do corno inferior do ventrículo lateral, acima do giro parahipocampal e pode ser dividida em três regiões: giro denteado, hipocampo propriamente dito, subdividido em CA1, CA2 e CA3 e subículo, também chamado de complexo subicular (WITTER e AMARAL, 2004; NEVES *et al.*, 2008; FEMI-AKINLOSOTU *et al.*, 2021).

Diagrama anatómico de la corteza prefrontal que muestra las vías de proyección de las fibras musgosas. Se identifican las áreas CA1, CA3 y el giro dentado (GD) con el polo oral (PO). Las fibras musgosas se proyectan desde la fimbria y la colateral de Schaffer hacia las áreas CA1, CA3 y el GD. Se muestran también las estratos piramidal, radiado, lacunoso y molecular, la vía perforante y el subículo.

17

Ao contrário do que se acreditava no século XX, experimentos em humanos e animais mostraram que algumas regiões do cérebro adulto ainda são suscetíveis a mudanças estruturais que se refletem em suas funções (SCHALLERT *et al.*, 2000). Estas mudanças estruturais e funcionais no adulto são geralmente chamadas de plasticidade neuronal (WARD, 2005). Uma das áreas mais suscetíveis à este fenômeno, dada a natureza e multiplicidade de suas atividades, é justamente o hipocampo (CHRISTIAN *et al.*, 2014). Diversos estudos caracterizaram a ocorrência de proliferação celular de linhagens neurais nesta região, em especial, na zona subgranular do giro denteado, onde são encontradas diversas células progenitoras (CHRISTIE e CAMERON, 2006).

Foi demonstrado que a proliferação celular do hipocampo tanto no período de desenvolvimento quanto no adulto é bastante sensível não só à fatores endógenos como a isquemia (BRIONES *et al.*, 2005), doenças neurais e transtornos de humor (TODA *et al.*, 2019), mas também a fatores ambientais (POWROZEK *et al.*, 2004; BARTSCH e WULFF, 2015; YAO *et al.*, 2016), como exercício físico (VAN PRAAG *et al.*, 1999), enriquecimento ambiental (GARTHE *et al.*, 2016) e a dieta (MATTSON *et al.*, 2003; KAPTAN *et al.*, 2015; POULOSE *et al.*, 2017; BAIK *et al.*, 2020). A proliferação celular hipocampal (DENG *et al.*, 2010; CHRISTIAN *et al.*, 2014; CAMERON e GLOVER, 2015; GROS *et al.*, 2015; MOSER *et al.*, 2015; MILLER e SAHAY, 2019; SNYDER, 2019; TODA *et al.*, 2019), assim como a neurogênese e integração de novos neurônios no hipocampo (JESSBERGER e KEMPERMANN, 2003; VADODARIA e JESSBERGER, 2013) e a ativação astrocitária (BEN MENACHEM-ZIDON *et al.*, 2011; ADAMSKY e GOSHEN, 2018; ADAMSKY *et al.*, 2018) são relevantes para a memória e a aprendizagem que, por sua vez, apresentam alta sensibilidade a fatores nutricionais (CAMPBELL e BEDI, 1989; AKITAKE *et al.*, 2015; PÉREZ-GARCÍA *et al.*, 2016).

Com o avanço da biologia molecular foi possível detectar modificações moleculares associadas à memória, como a expressão do gene imediato c-fos, codificador da proteína FOS, que atua como fator de transcrição (GALLO *et al.*, 2018). Essa proteína pode ser expressa transitoriamente em diversas regiões do encéfalo, incluindo o hipocampo (DA SILVA *et al.*, 2014), e possibilita a identificação da ativação neuronal de diversos sistemas (HOFFMAN *et al.*, 1993; HOFFMAN e LYU, 2002; KOVÁCS, 2008). Assim como a proliferação celular hipocampal, a expressão de FOS nesta região é importante para a formação de novas memórias (HERRERA e ROBERTSON, 1996; TANIMIZU *et al.*, 2018) e também é altamente sensível à estímulos ambientais (HERRERA e ROBERTSON, 1996; SAYIN *et al.*, 2014), incluindo a dieta (RUBY *et al.*, 2017).

Muitos estudos em roedores demonstraram que a restrição alimentar aplicada no adulto é capaz de aumentar a proliferação celular e a expressão de FOS no hipocampo, melhorar o desempenho em testes cognitivos, diminuir o estresse oxidativo e aumentar a longevidade (MATTSON *et al.*, 2003; BONDOLFI *et al.*, 2004; KUHLA *et al.*, 2013; DONG *et al.*, 2016; RUBY *et al.*, 2017; GÜLTEKIN *et al.*, 2018; MARTI-NICOLOVIUS e AREVALO-GARCIA, 2018; HADEM *et al.*, 2019), o que pode se dar pela redução da leptina circulante, diminuição de radicais livres, dentre outras vias (FONTÁN-LOZANO *et al.*, 2008; MORGAN *et al.*, 2017). Por outro lado, diversos estudos que aplicaram a restrição de alimentos nos períodos de desenvolvimento (embrionário, fetal, perinatal e púbere) observaram uma diminuição da proliferação celular no hipocampo e do desempenho cognitivo (MATOS *et al.*, 2011; AKITAKE *et al.*, 2015; CARDOSO *et al.*, 2016), conforme os mecanismos já mencionados. Os dados favoráveis à restrição alimentar se pautam em indivíduos que tiveram todas as suas necessidades básicas previamente atendidas, de modo que estes dados não contemplam a aqueles que foram submetidos a condições desfavoráveis de privação alimentar durante o desenvolvimento. Ressalta-se que cada uma dessas pesquisas foi conduzida de modo isolado, de forma que o efeito da redução da dieta aplicada no adulto previamente submetido à restrição alimentar materna durante a prenhez e lactação ainda não apresenta precedentes na literatura.

Além de preencher lacunas na literatura científica, trabalhos focados em um problema social tão relevante e prevalente quanto a fome, em especial nesta abordagem DOHaD, são extremamente importantes para a conscientização dos mais diversos órgãos sobre a necessidade de criação de políticas públicas que atendam populações desamparadas. As políticas públicas, aliás, podem e devem ser baseadas em evidências, assim, este trabalho endossa e defende a relevância dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos pela ONU, debruçando-se majoritariamente nos objetivos 1, 2, 3 e 10, que correspondem à Erradicação da Pobreza, à Fome Zero, à Promoção de Saúde e Bem-Estar para todos, e à Redução das Desigualdades. É importante conhecer quais são as implicações da desnutrição precoce e seus mecanismos em todas as suas dimensões, além de verificar suas repercussões futuras e possíveis interações com determinados estilos de vida adotados pois entender o problema e sua interação com variáveis tardias poderão servir no futuro para um melhor atendimento e direcionamento de condutas de profissionais da saúde para com populações vulneráveis, além de servirem como um alerta para a necessidade de oferecer assistência e condições de vida decentes para todos. Os trabalhos de pesquisa básicos, utilizando animais experimentais, são um ponto de partida essencial para o direcionamento de pesquisas clínicas, abordagens em epidemiologia e ampliação das fronteiras do conhecimento.

6. CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados podemos concluir que a programação por restrição alimentar durante a prenhez e lactação gerou diversas alterações na prole, incluindo aumento da preferência alimentar à dieta hiperglicídica na infância, redução do tamanho do animal, diminuição do peso corporal e do peso encefálico na idade adulta, além de ter aumentado a ativação neuronal, a tendência exploratória dos animais e gerado prejuízo na memória espacial de longo prazo, mostrando que a redução alimentar durante a gestação e lactação realmente implica em mudanças no comportamento e no encéfalo na idade adulta.

A restrição alimentar realizada somente na idade adulta também produziu alterações biométricas e aumento da ativação neuronal, além de ter gerado um melhor desempenho de memória espacial de longo prazo. Neste ponto é necessário levar em consideração que se trata de uma dieta perfeitamente balanceada, que nem sempre é possível de ser realizada em condições fora do laboratório.

Ademais, as restrições isoladas em qualquer uma das fases ou mesmo combinadas foram capazes de deflagar alterações nas razões isotópicas detectadas no pêlo, indicando modificação da constituição corporal do animal. Por outro lado, nenhuma das dietas gerou aumento do perfil ansiogênico desses animais, tampouco alterações na memória de reconhecimento e localização de objetos ou mudanças no tamanho e citoarquitetura hipocampusais, mostrando uma excelente capacidade de adaptação do sistema nervoso.

Com relação especificamente à combinação de dietas em diferentes períodos da vida, houve uma interação benéfica em várias das circunstâncias avaliadas, como a atenuação da quantidade de erros no teste de retenção de memória dos animais programados, muito embora tenha ocorrido também uma redução da neurogênese hipocampal no giro denteado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKLAND, F. M.; PREECE, M. A. Catch-up growth. **Pediatrician**, v. 14, p. 226-33, 1987.
- ADAMSKY, A.; GOSHEN, I. Astrocytes in memory function: Pioneering findings and future directions. **Neuroscience**, v. 370, p. 14-26, 2018.
- ADAMSKY, A.; KOL, A.; KREISEL, T.; DORON, A.; OZERI-ENGELHARD, N.; MELCER, T.; REFAELI, R.; HORN, H.; REGEV, L.; GROYSMAN, M.; LONDON, M.; GOSHEN, I. Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. **Cell**, v. 174, p. 59-71.e14, 2018.
- AKITAKE, Y.; KATSURAGI, S.; HOSOKAWA, M.; MISHIMA, K.; IKEDA, T.; MIYAZATO, M.; HOSODA, H. Moderate maternal food restriction in mice impairs physical growth, behavior, and neurodevelopment of offspring. **Nutr Res**, v. 35, p. 76-87, 2015.
- AKKERMAN, S.; BLOKLAND, A.; PRICKAERTS, J. Mind the gap: Delayed manifestation of long-term object memory improvement by phosphodiesterase inhibitors. **Neurobiol Learn Mem**, v. 109, p. 139-43, 2014.
- AKKERMAN, S.; BLOKLAND, A.; RENEERKENS, O.; VAN GOETHEM, N. P.; BOLLEN, E.; GIJSELAERS, H. J.; LIEBEN, C. K.; STEINBUSCH, H. W.; PRICKAERTS, J. Object recognition testing: Methodological considerations on exploration and discrimination measures. **Behav Brain Res**, v. 232, p. 335-47, 2012.
- BĂDESCU, S. V.; TĂTARU, C. P.; KOBYLINSKA, L.; GEORGESCU, E. L.; ZAHIU, D. M.; ZĂGREAN, A. M.; ZĂGREAN, L. Effects of caffeine on locomotor activity in streptozotocin-induced diabetic rats. **J Med Life**, v. 9, p. 275-279, 2016.
- BAIK, S. H.; RAJEEV, V.; FANN, D. Y.; JO, D. G.; ARUMUGAM, T. V. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. **Brain Behav**, v. 10, p. e01444, 2020.
- BARKER, D. J. The developmental origins of chronic adult disease. **Acta Paediatr Suppl**, v. 93, p. 26-33, 2004.
- BARKER, D. J. The origins of the developmental origins theory. **J Intern Med**, v. 261, p. 412-7, 2007.
- BARKER, D. J.; OSMOND, C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in england and wales. **Lancet**, v. 1, p. 1077-81, 1986.
- BARNES, C. A. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. **J Comp Physiol Psychol**, v. 93, p. 74-104, 1979.
- BARTSCH, T.; WULFF, P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. **Neuroscience**, v. 309, p. 1-16, 2015.
- BATESON, P.; BARKER, D.; CLUTTON-BROCK, T.; DEB, D.; D'UDINE, B.; FOLEY, R. A.; GLUCKMAN, P.; GODFREY, K.; KIRKWOOD, T.; LAHR, M. M.; MCNAMARA, J.; METCALFE, N. B.; MONAGHAN, P.; SPENCER, H. G.; SULTAN, S. E. Developmental plasticity and human health. **Nature**, v. 430, p. 419-21, 2004.
- BELLINGER, L.; LANGLEY-EVANS, S. C. Fetal programming of appetite by exposure to a maternal low-protein diet in the rat. **Clin Sci (Lond)**, v. 109, p. 413-20, 2005.
- BELLINGER, L.; LILLEY, C.; LANGLEY-EVANS, S. C. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. **Br J Nutr**, v. 92, p. 513-20, 2004.
- BEN MENACHEM-ZIDON, O.; AVITAL, A.; BEN-MENACHEM, Y.; GOSHEN, I.; KREISEL, T.; SHMUELI, E. M.; SEGAL, M.; BEN HUR, T.; YIRMIYA, R. Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling. **Brain Behav Immun**, v. 25, p. 1008-16, 2011.
- BLACK, R. E.; ALLEN, L. H.; BHUTTA, Z. A.; CAULFIELD, L. E.; DE ONIS, M.; EZZATI, M.; MATHERS, C.; RIVERA, J. Maternal and child undernutrition: Global and regional exposures and health consequences. **Lancet**, v. 371, p. 243-60, 2008.
- BONDOLFI, L.; ERMINI, F.; LONG, J. M.; INGRAM, D. K.; JUCKER, M. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of c57bl/6 mice. **Neurobiol Aging**, v. 25, p. 333-40, 2004.
- BONINI, J. S.; DA SILVA, W. C.; BEVILAQUA, L. R.; MEDINA, J. H.; IZQUIERDO, I.; CAMMAROTA, M. On the participation of hippocampal pkc in acquisition, consolidation and reconsolidation of spatial memory. **Neuroscience**, v. 147, p. 37-45, 2007.

- BRIONES, T. L.;SUH, E.;HATTAR, H.;WADOWSKA, M. Dentate gyrus neurogenesis after cerebral ischemia and behavioral training. **Biol Res Nurs**, v. 6, p. 167-79, 2005.
- CAI, L.; GIBBS, R. B.; JOHNSON, D. A. Recognition of novel objects and their location in rats with selective cholinergic lesion of the medial septum. **Neurosci Lett**, v. 506, p. 261-5, 2012.
- CALLAHAN, H.;IKEDA-DOUGLAS, C.;HEAD, E.;COTMAN, C. W.;MILGRAM, N. W. Development of a protocol for studying object recognition memory in the dog. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 24, p. 693-707, 2000.
- CAMERON, H. A.; GLOVER, L. R. Adult neurogenesis: Beyond learning and memory. **Annu Rev Psychol**, v. 66, p. 53-81, 2015.
- CAMPBELL, L. F.; BEDI, K. S. The effects of undernutrition during early life on spatial learning. **Physiol Behav**, v. 45, p. 883-90, 1989.
- CARDOSO, A.; MARRANA, F.; ANDRADE, J. P. Caloric restriction in young rats disturbs hippocampal neurogenesis and spatial learning. **Neurobiol Learn Mem**, v. 133, p. 214-224, 2016.
- CARLIN, G.;CHAUMONTET, C.;BLACHIER, F.;BARBILLON, P.;DARCEL, N.;BLAIS, A.;DELTEIL, C.;GUILLIN, F. M.;BLAT, S.;VAN DER BEEK, E. M.;KODDE, A.;TOMÉ, D.;DAVILA, A. M. Maternal high-protein diet during pregnancy modifies rat offspring body weight and insulin signalling but not macronutrient preference in adulthood. **Nutrients**, v. 11, p. 2019.
- CHRISTIAN, K. M.; SONG, H.; MING, G. L. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. **Annu Rev Neurosci**, v. 37, p. 243-62, 2014.
- CHRISTIE, B. R.; CAMERON, H. A. Neurogenesis in the adult hippocampus. **Hippocampus**, v. 16, p. 199-207, 2006.
- COHEN, S. J.;MUNCHOW, A. H.;RIOS, L. M.;ZHANG, G.;ASGEIRSDÓTTIR, H. N.;STACKMAN, R. W. The rodent hippocampus is essential for nonspatial object memory. **Curr Biol**, v. 23, p. 1685-90, 2013.
- COHEN, S. J.; STACKMAN, R. W. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. **Behav Brain Res**, v. 285, p. 105-17, 2015.
- COLE, J. C.; RODGERS, R. J. Ethological comparison of the effects of diazepam and acute/chronic imipramine on the behaviour of mice in the elevated plus-maze. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 52, p. 473-8, 1995.
- DA SILVA, J. C.;SCORZA, F. A.;NEJM, M. B.;CAVALHEIRO, E. A.;CUKIERT, A. C-fos expression after hippocampal deep brain stimulation in normal rats. **Neuromodulation**, v. 17, p. 213-7; discussion 216-7, 2014.
- DE QUERVAIN, D.; WOLF, O. T.; ROOZENDAAL, B. Glucocorticoid-induced enhancement of extinction-from animal models to clinical trials. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 236, p. 183-199, 2019.
- DENG, W.; AIMONE, J. B.; GAGE, F. H. New neurons and new memories: How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? **Nat Rev Neurosci**, v. 11, p. 339-50, 2010.
- DENNINGER, J. K.; SMITH, B. M.; KIRBY, E. D. Novel object recognition and object location behavioral testing in mice on a budget. **J Vis Exp**, v. p. 2018.
- DIAMOND, A. Executive functions. **Annu Rev Psychol**, v. 64, p. 135-68, 2013.
- DONG, W.;WANG, R.;MA, L. N.;XU, B. L.;ZHANG, J. S.;ZHAO, Z. W.;WANG, Y. L.;ZHANG, X. Influence of age-related learning and memory capacity of mice: Different effects of a high and low caloric diet. **Aging Clin Exp Res**, v. 28, p. 303-11, 2016.
- EICHENBAUM, H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. **Behav Brain Res**, v. 103, p. 123-33, 1999.
- EICHENBAUM, H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. **Nat Rev Neurosci**, v. 1, p. 41-50, 2000.
- EICHENBAUM, H. The hippocampus and declarative memory: Cognitive mechanisms and neural codes. **Behav Brain Res**, v. 127, p. 199-207, 2001.
- EICHENBAUM, H. Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. **Neuron**, v. 44, p. 109-20, 2004.
- ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behav Brain Res**, v. 31, p. 47-59, 1988.

- ENNACEUR, A.; MELIANI, K. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. Iii. Spatial vs. Non-spatial working memory. **Behav Brain Res**, v. 51, p. 83-92, 1992.
- ESTANISLAU, C.; VELOSO, A. W. N.; FILGUEIRAS, G. B.; MAIO, T. P.; DAL-CÓL, M. L. C.; CUNHA, D. C.; KLEIN, R.; CARMONA, L. F.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A. Rat self-grooming and its relationships with anxiety, dearousal and perseveration: Evidence for a self-grooming trait. **Physiol Behav**, v. 209, p. 112585, 2019.
- FANSELOW, M. S.; DONG, H. W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? **Neuron**, v. 65, p. 7-19, 2010.
- FAO; IFAD; PAHO; UNICEF; WFP. **Latin america and the caribbean – regional overview of food security and nutrition 2021: Statistics and trends**. ed. Santiago: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2021. 62 p.
- FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **The state of food security and nutrition in the world**. 2019. 239 p. (The state of the world)
- FEMI-AKINLOSOTU, O. M.; SHOKUNBI, M. T.; OLOPADE, F. E.; IGBONG, P. Deficits of learning and spatial memory are associated with increased pyknosis of pyramidal neurons of the hippocampus of adult rats with chronic hydrocephalus. **West Afr J Med**, v. Vol. 38, p. 1042-1049, 2021.
- FIETTA, P. The neurobiology of the human memory. **Theor Biol Forum**, v. 104, p. 69-87, 2011.
- FINKIELSTAIN, G. P.; LUI, J. C.; BARON, J. Catch-up growth: Cellular and molecular mechanisms. **World Rev Nutr Diet**, v. 106, p. 100-4, 2013.
- FONTÁN-LOZANO, A.; LÓPEZ-LLUCH, G.; DELGADO-GARCÍA, J. M.; NAVAS, P.; CARRIÓN, A. M. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. **Mol Neurobiol**, v. 38, p. 167-77, 2008.
- FRIEDMAN, N. P.; MIYAKE, A. Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. **Cortex**, v. 86, p. 186-204, 2017.
- FUKUDA, M. T.; FRANÇOLIN-SILVA, A. L.; ALMEIDA, S. S. Early postnatal protein malnutrition affects learning and memory in the distal but not in the proximal cue version of the morris water maze. **Behav Brain Res**, v. 133, p. 271-7, 2002.
- GALLER, J. R.; RAMSEY, F. A follow-up study of the influence of early malnutrition on development: Behavior at home and at school. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 28, p. 254-61, 1989.
- GALLO, F. T.; KATCHE, C.; MORICI, J. F.; MEDINA, J. H.; WEISSTAUB, N. V. Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: Focus on c-fos, egr1 and arc. **Front Behav Neurosci**, v. 12, p. 79, 2018.
- GARG, M.; THAMOTHARAN, M.; DAI, Y.; THAMOTHARAN, S.; SHIN, B. C.; STOUT, D.; DEVASKAR, S. U. Early postnatal caloric restriction protects adult male intrauterine growth-restricted offspring from obesity. **Diabetes**, v. 61, p. 1391-8, 2012.
- GARTHE, A.; ROEDER, I.; KEMPERMANN, G. Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. **Hippocampus**, v. 26, p. 261-71, 2016.
- GAWEL, K.; GIBULA, E.; MARSZALEK-GRABSKA, M.; FILAROWSKA, J.; KOTLINSKA, J. H. Assessment of spatial learning and memory in the barnes maze task in rodents-methodological consideration. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 392, p. 1-18, 2019.
- GIACOBBO, B. L.; DOORDUIN, J.; MORAGA-AMARO, R.; NAZARIO, L. R.; SCHILDT, A.; BROMBERG, E.; DIERCKX, R. A. J. O.; DE VRIES, E. F. J. Chronic harmine treatment has a delayed effect on mobility in control and socially defeated rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 237, p. 1595-1606, 2020.
- GIAP, B. T.; JONG, C. N.; RICKER, J. H.; CULLEN, N. K.; ZAFONTE, R. D. The hippocampus: Anatomy, pathophysiology, and regenerative capacity. **J Head Trauma Rehabil**, v. 15, p. 875-94, 2000.
- GODINHO, A. F.; DE OLIVEIRA SOUZA, A. C.; CARVALHO, C. C.; HORTA, D. F.; DE FRAIA, D.; ANSELMO, F.; CHAGURI, J. L.; FARIA, C. A. Memory impairment due to fipronil pesticide exposure occurs at the gabaa receptor level, in rats. **Physiol Behav**, v. 165, p. 28-34, 2016.
- GROS, A.; VEYRAC, A.; LAROCHE, S. [brain and memory: New neurons to remember]. **Biol Aujourdhui**, v. 209, p. 229-48, 2015.
- GÜLTEKIN, F.; NAZIROĞLU, M.; SAVAŞ, H. B.; ÇİĞ, B. Calorie restriction protects against apoptosis,

- mitochondrial oxidative stress and increased calcium signaling through inhibition of trpv1 channel in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. **Metab Brain Dis**, v. 33, p. 1761-1774, 2018.
- HADEM, I. K. H.;MAJAW, T.;KHARBULI, B.;SHARMA, R. Beneficial effects of dietary restriction in aging brain. **J Chem Neuroanat**, v. 95, p. 123-133, 2019.
- HALL, J. H.;WISEMAN, F. K.;FISHER, E. M.;TYBULEWICZ, V. L.;HARWOOD, J. L.;GOOD, M. A. Tc1 mouse model of trisomy-21 dissociates properties of short- and long-term recognition memory. **Neurobiol Learn Mem**, v. 130, p. 118-28, 2016.
- HARRISON, F. E.;REISERER, R. S.;TOMARKEN, A. J.;MCDONALD, M. P. Spatial and nonspatial escape strategies in the barnes maze. **Learn Mem**, v. 13, p. 809-19, 2006.
- HARRY, G. J.; LEFEBVRE D'HELLEN COURT, C. Dentate gyrus: Alterations that occur with hippocampal injury. **Neurotoxicology**, v. 24, p. 343-56, 2003.
- HATTIANGADY, B.;MISHRA, V.;KODALI, M.;SHUALI, B.;RAO, X.;SHETTY, A. K. Object location and object recognition memory impairments, motivation deficits and depression in a model of gulf war illness. **Front Behav Neurosci**, v. 8, p. 78, 2014.
- HEGAB, I. M.;TAN, Y.;WANG, C.;YAO, B.;WANG, H.;JI, W.;SU, J. Examining object recognition and object-in-place memory in plateau zokors, eospalax baileyi. **Behav Processes**, v. 146, p. 34-41, 2018.
- HELDT, S. A.;DAVIS, M.;RATTI, E.;CORSI, M.;TRIST, D.;RESSLER, K. J. Anxiolytic-like effects of the neurokinin 1 receptor antagonist gr-205171 in the elevated plus maze and contextual fear-potentiated startle model of anxiety in gerbils. **Behav Pharmacol**, v. 20, p. 584-95, 2009.
- HERRERA, D. G.; ROBERTSON, H. A. Activation of c-fos in the brain. **Prog Neurobiol**, v. 50, p. 83-107, 1996.
- HOFFMAN, G. E.; LYO, D. Anatomical markers of activity in neuroendocrine systems: Are we all 'fos-ed out'? **J Neuroendocrinol**, v. 14, p. 259-68, 2002.
- HOFFMAN, G. E.; SMITH, M. S.; VERBALIS, J. G. C-fos and related immediate early gene products as markers of activity in neuroendocrine systems. **Front Neuroendocrinol**, v. 14, p. 173-213, 1993.
- HSU, S. M.; RAINE, L.; FANGER, H. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. **Am J Clin Pathol**, v. 75, p. 816-21, 1981.
- HSU, S. M.; SOBAN, E. Color modification of diaminobenzidine (dab) precipitation by metallic ions and its application for double immunohistochemistry. **J Histochem Cytochem**, v. 30, p. 1079-82, 1982.
- HUNEAU, J.-F.;MANTHA, O. L.;HERMIER, D.;MATHÉ, V.;GALMICHE, G.;MARIOTTI, F.;FOUILLET, H. Natural isotope abundances of carbon and nitrogen in tissue proteins and amino acids as biomarkers of the decreased carbohydrate oxidation and increased amino acid oxidation induced by caloric restriction under a maintained protein intake in obese rats. **Nutrients**, v. 11, p. 1087, 2019.
- INHASZ KISS, A. C.;WOODSIDE, B.;SINZATO, Y. K.;BERNARDI, M. M.;DE GRAVA KEMPINAS, W.;ANSELMO-FRANCI, J. A.;DAMASCENO, D. C. Neonatally induced mild diabetes: Influence on development, behavior and reproductive function of female wistar rats. **Diabetol Metab Syndr**, v. 5, p. 61, 2013.
- JACOBS, L. F.; SCHENK, F. Unpacking the cognitive map: The parallel map theory of hippocampal function. **Psychol Rev**, v. 110, p. 285-315, 2003.
- JARRARD, L. E. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. **Behav Neural Biol**, v. 60, p. 9-26, 1993.
- JARRARD, L. E.; DAVIDSON, T. L.; BOWRING, B. Functional differentiation within the medial temporal lobe in the rat. **Hippocampus**, v. 14, p. 434-49, 2004.
- JESSBERGER, S.; KEMPERMANN, G. Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. **Eur J Neurosci**, v. 18, p. 2707-12, 2003.
- KAPOOR, A.;DUNN, E.;KOSTAKI, A.;ANDREWS, M. H.;MATTHEWS, S. G. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: Prenatal stress and glucocorticoids. **J Physiol**, v. 572,

- p. 31-44, 2006.
- KAPTAN, Z.; AKGÜN-DAR, K.; KAPUCU, A.; DEDEAKAYOĞULLARI, H.; BATU, Ş.; ÜZÜM, G. Long term consequences on spatial learning-memory of low-calorie diet during adolescence in female rats; hippocampal and prefrontal cortex bdnf level, expression of neuron and cell proliferation in dentate gyrus. **Brain Res**, v. 1618, p. 194-204, 2015.
- KNIERIM, J. J. The hippocampus. **Curr Biol**, v. 25, p. R1116-21, 2015.
- KNOWLTON, B. J.; SHAPIRO, M. L.; OLTON, D. S. Hippocampal seizures disrupt working memory performance but not reference memory acquisition. **Behav Neurosci**, v. 103, p. 1144-7, 1989.
- KOVÁCS, K. J. Measurement of immediate-early gene activation- c-fos and beyond. **J Neuroendocrinol**, v. 20, p. 665-72, 2008.
- KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. **Methods Mol Biol**, v. 1916, p. 69-74, 2019.
- KUHLA, A.; LANGE, S.; HOLZMANN, C.; MAASS, F.; PETERSEN, J.; VOLLMAR, B.; WREE, A. Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. **PLoS One**, v. 8, p. e68778, 2013.
- KULKARNI, S. K.; SHARMA, K. Alprazolam modifies animal behaviour on elevated plus-maze. **Indian J Exp Biol**, v. 31, p. 908-11, 1993.
- KUNIISHI, H.; ICHISAKA, S.; YAMAMOTO, M.; IKUBO, N.; MATSUDA, S.; FUTORA, E.; HARADA, R.; ISHIHARA, K.; HATA, Y. Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. **Neurosci Res**, v. 123, p. 27-35, 2017.
- LEGER, M.; QUIEDEVILLE, A.; BOUET, V.; HAELEWYN, B.; BOULOQUARD, M.; SCHUMANN-BARD, P.; FRERET, T. Object recognition test in mice. **Nat Protoc**, v. 8, p. 2531-7, 2013.
- LUEPTOW, L. M. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. **J Vis Exp**, v. p. 2017.
- MARKEL, A. L.; GALAKTIONOV YUK; EFIMOV, V. M. Factor analysis of rat behavior in an open field test. **Neurosci Behav Physiol**, v. 19, p. 279-86, 1989.
- MARTI-NICOLOVIUS, M.; AREVALO-GARCIA, R. [caloric restriction and memory during aging]. **Rev Neurol**, v. 66, p. 415-422, 2018.
- MATOS, R. J.; OROZCO-SOLÍS, R.; LOPES DE SOUZA, S.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; BOLAÑOS-JIMÉNEZ, F. Nutrient restriction during early life reduces cell proliferation in the hippocampus at adulthood but does not impair the neuronal differentiation process of the new generated cells. **Neuroscience**, v. 196, p. 16-24, 2011.
- MATTSON, M. P.; DUAN, W.; GUO, Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: Cellular and molecular mechanisms. **J Neurochem**, v. 84, p. 417-31, 2003.
- MCARDLE, H. J.; ANDERSEN, H. S.; JONES, H.; GAMBLING, L. Fetal programming: Causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats -- a review. **Placenta**, v. 27 Suppl A, p. S56-60, 2006.
- MCMILLEN, I. C.; ADAM, C. L.; MUHLHAUSLER, B. S. Early origins of obesity: Programming the appetite regulatory system. **J Physiol**, v. 565, p. 9-17, 2005.
- MCMULLEN, S.; MOSTYN, A. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease. **Proc Nutr Soc**, v. 68, p. 306-20, 2009.
- MENDEZ, M.; ARIAS, N.; UCEDA, S.; ARIAS, J. L. C-fos expression correlates with performance on novel object and novel place recognition tests. **Brain Res Bull**, v. 117, p. 16-23, 2015.
- MILLER, C. K.; HALBING, A. A.; PATISAUL, H. B.; MEITZEN, J. Interactions of the estrous cycle, novelty, and light on female and male rat open field locomotor and anxiety-related behaviors. **Physiol Behav**, v. 228, p. 113203, 2021.
- MILLER, S. M.; SAHAY, A. Functions of adult-born neurons in hippocampal memory interference and indexing. **Nat Neurosci**, v. 22, p. 1565-1575, 2019.
- MOISIADIS, V. G.; MATTHEWS, S. G. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. **Nat Rev Endocrinol**, v. 10, p. 403-11, 2014.
- MORGAN, A. H.; ANDREWS, Z. B.; DAVIES, J. S. Less is more: Caloric regulation of neurogenesis and adult brain function. **J Neuroendocrinol**, v. 29, p. 2017.

- MOSER, M. B.; ROWLAND, D. C.; MOSER, E. I. Place cells, grid cells, and memory. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 7, p. a021808, 2015.
- NEVES, G.; COOKE, S. F.; BLISS, T. V. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: A neural network approach to causality. **Nat Rev Neurosci**, v. 9, p. 65-75, 2008.
- O'REGAN, H. J.; CHENERY, C.; LAMB, A. L.; STEVENS, R. E.; ROOK, L.; ELTON, S. Modern macaque dietary heterogeneity assessed using stable isotope analysis of hair and bone. **J Hum Evol**, v. 55, p. 617-26, 2008.
- OLTON, D. S.; FEUSTLE, W. A. Hippocampal function required for nonspatial working memory. **Exp Brain Res**, v. 41, p. 380-9, 1981.
- OLTON, D. S.; PAPAS, B. C. Spatial memory and hippocampal function. **Neuropsychologia**, v. 17, p. 669-82, 1979.
- ONG, Z. Y.; MUHLHAUSLER, B. S. Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. **FASEB J**, v. 25, p. 2167-79, 2011.
- OPITZ, B. Memory function and the hippocampus. **Front Neurol Neurosci**, v. 34, p. 51-9, 2014.
- OZANNE, S. E. Metabolic programming in animals. **Br Med Bull**, v. 60, p. 143-52, 2001.
- PALOU, M.; PRIEGO, T.; SANCHEZ, J.; TORRENS, J. M.; PALOU, A.; PICO, C. Moderate caloric restriction in lactating rats protects offspring against obesity and insulin resistance in later life. **Endocrinology**, v. 151, p. 1030-41, 2010.
- PARIKH, I.; GUO, J.; CHUANG, K. H.; ZHONG, Y.; REMPE, R. G.; HOFFMAN, J. D.; ARMSTRONG, R.; BAUER, B.; HARTZ, A. M.; LIN, A. L. Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular functions. **Aging (Albany NY)**, v. 8, p. 2814-2826, 2016.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates: The new coronal set - 161 diagrams**. 5th ed. San Diego: Academic Press. 2005
- PÉREZ-GARCÍA, G.; GUZMÁN-QUEVEDO, O.; DA SILVA ARAGÃO, R.; BOLAÑOS-JIMÉNEZ, F. Early malnutrition results in long-lasting impairments in pattern-separation for overlapping novel object and novel location memories and reduced hippocampal neurogenesis. **Sci Rep**, v. 6, p. 21275, 2016.
- PETZKE, K. J.; FULLER, B. T.; METGES, C. C. Advances in natural stable isotope ratio analysis of human hair to determine nutritional and metabolic status. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 13, p. 532-40, 2010.
- PICO, C.; PALOU, M.; PRIEGO, T.; SANCHEZ, J.; PALOU, A. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: Different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. **Front Physiol**, v. 3, p. 436, 2012.
- POULOSE, S. M.; MILLER, M. G.; SCOTT, T.; SHUKITT-HALE, B. Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. **Adv Nutr**, v. 8, p. 804-811, 2017.
- POWROZEK, T. A.; SARI, Y.; SINGH, R. P.; ZHOU, F. C. Neurotransmitters and substances of abuse: Effects on adult neurogenesis. **Curr Neurovasc Res**, v. 1, p. 251-60, 2004.
- PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. **Eur J Pharmacol**, v. 463, p. 3-33, 2003.
- RIOUX, È.; PELLETIER, F.; ST-LAURENT, M.-H. Influence of lipids on stable isotope ratios in mammal hair: Highlighting the importance of validation. **Ecosphere**, v. 10, p. e02723, 2019.
- ROBERTSON, L. T. Memory and the brain. **J Dent Educ**, v. 66, p. 30-42, 2002.
- ROOZENDAAL, B.; MCEWEN, B. S.; CHATTARJI, S. Stress, memory and the amygdala. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, p. 423-33, 2009.
- ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J. L. Memory modulation. **Behav Neurosci**, v. 125, p. 797-824, 2011.
- ROSEBOOM, T. J. Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: Effects of prenatal undernutrition in humans. **J Endocrinol**, v. 242, p. T135-T144, 2019.
- ROSEBOOM, T. J.; VAN DER MEULEN, J. H.; RAVELLI, A. C.; OSMOND, C.; BARKER, D. J.; BLEKER, O. P. Effects of prenatal exposure to the dutch famine on adult disease in later life: An overview. **Mol Cell Endocrinol**, v. 185, p. 93-8, 2001.

- ROSENFELD, C. S.; FERGUSON, S. A. Barnes maze testing strategies with small and large rodent models. **J Vis Exp**, v. p. e51194, 2014.
- RUBY, N. F.; FISHER, N.; PATTON, D. F.; PAUL, M. J.; FERNANDEZ, F.; HELLER, H. C. Scheduled feeding restores memory and modulates c-fos expression in the suprachiasmatic nucleus and septohippocampal complex. **Sci Rep**, v. 7, p. 6755, 2017.
- SAYIN, A.; DERİNÖZ, O.; YÜKSEL, N.; ŞAHİN, S.; BOLAY, H. The effects of the estrus cycle and citalopram on anxiety-like behaviors and c-fos expression in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 124, p. 180-7, 2014.
- SCHALLERT, T.; LEASURE, J. L.; KOLB, B. Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 20, p. 1513-28, 2000.
- SCHMITT, U.; HIEMKE, C. Combination of open field and elevated plus-maze: A suitable test battery to assess strain as well as treatment differences in rat behavior. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 22, p. 1197-215, 1998.
- SCLAFANI, A. Psychobiology of food preferences. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 25 Suppl 5, p. S13-6, 2001.
- SNYDER, J. S. Recalibrating the relevance of adult neurogenesis. **Trends Neurosci**, v. 42, p. 164-178, 2019.
- OLON-BIET, S. M.; MCMAHON, A. C.; BALLARD, J. W.; RUOHONEN, K.; WU, L. E.; COGGER, V. C.; WARREN, A.; HUANG, X.; PICHAUD, N.; MELVIN, R. G.; GOKARN, R.; KHALIL, M.; TURNER, N.; COONEY, G. J.; SINCLAIR, D. A.; RAUBENHEIMER, D.; LE COUTEUR, D. G.; SIMPSON, S. J. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. **Cell Metab**, v. 19, p. 418-30, 2014.
- OLON-BIET, S. M.; MITCHELL, S. J.; COOGAN, S. C.; COGGER, V. C.; GOKARN, R.; MCMAHON, A. C.; RAUBENHEIMER, D.; DE CABO, R.; SIMPSON, S. J.; LE COUTEUR, D. G. Dietary protein to carbohydrate ratio and caloric restriction: Comparing metabolic outcomes in mice. **Cell Rep**, v. 11, p. 1529-34, 2015.
- SPEAKMAN, J. R.; MITCHELL, S. E.; MAZIDI, M. Calories or protein? The effect of dietary restriction on lifespan in rodents is explained by calories alone. **Exp Gerontol**, v. 86, p. 28-38, 2016.
- SPIERS, H. J.; MAGUIRE, E. A.; BURGESS, N. Hippocampal amnesia. **Neurocase**, v. 7, p. 357-82, 2001.
- SPRENGELL, M.; KUBERA, B.; PETERS, A. Brain more resistant to energy restriction than body: A systematic review. **Front Neurosci**, v. 15, p. 639617, 2021.
- SQUIRE, L. R. Memory and brain systems: 1969-2009. **J Neurosci**, v. 29, p. 12711-6, 2009.
- SQUIRE, L. R.; DEDE, A. J. Conscious and unconscious memory systems. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 7, p. a021667, 2015.
- SQUIRE, L. R.; GENZEL, L.; WIXTED, J. T.; MORRIS, R. G. Memory consolidation. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 7, p. a021766, 2015.
- SQUIRE, L. R.; WIXTED, J. T. The cognitive neuroscience of human memory since h.M. **Annu Rev Neurosci**, v. 34, p. 259-88, 2011.
- STURMAN, O.; GERMAIN, P. L.; BOHACEK, J. Exploratory rearing: A context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress**, v. 21, p. 443-452, 2018.
- TANIMIZU, T.; KONO, K.; KIDA, S. Brain networks activated to form object recognition memory. **Brain Res Bull**, v. 141, p. 27-34, 2018.
- TODA, T.; PARYLAK, S. L.; LINKER, S. B.; GAGE, F. H. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. **Mol Psychiatry**, v. 24, p. 67-87, 2019.
- TONKISS, J.; GALLER, J. R. Prenatal protein malnutrition and working memory performance in adult rats. **Behav Brain Res**, v. 40, p. 95-107, 1990.
- TREVIÑO, S.; AGUILAR-ALONSO, P.; FLORES HERNANDEZ, J. A.; BRAMBILA, E.; GUEVARA, J.; FLORES, G.; LOPEZ-LOPEZ, G.; MUÑOZ-ARENAS, G.; MORALES-MEDINA, J. C.; TOXQUI, V.; VENEGAS, B.; DIAZ, A. A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. **Synapse**, v. 69, p. 421-33, 2015.
- TURGUT, Y. B.; TURGUT, M. A mysterious term hippocampus involved in learning and memory. **Childs**

- Nerv Syst**, v. 27, p. 2023-5, 2011.
- VADODARIA, K. C.; JESSBERGER, S. Maturation and integration of adult born hippocampal neurons: Signal convergence onto small rho gtpases. **Front Synaptic Neurosci**, v. 5, p. 4, 2013.
- VAN GRONIGEN CASE, G.;STOREY, K. M.;PARMELEY, L. E.;SCHULZ, L. C. Effects of maternal nutrient restriction during the periconceptual period on placental development in the mouse. **PLoS One**, v. 16, p. e0244971, 2021.
- VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nat Neurosci**, v. 2, p. 266-70, 1999.
- VOGEL-CIERNIA, A.; WOOD, M. A. Examining object location and object recognition memory in mice. **Curr Protoc Neurosci**, v. 69, p. 8.31.1-17, 2014.
- VOHR, B. R.;POGGI DAVIS, E.;WANKE, C. A.;KREBS, N. F. Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. **Pediatrics**, v. 139, p. S38-S49, 2017.
- VUCETIC, Z.;TOTOKI, K.;SCHOCH, H.;WHITAKER, K. W.;HILL-SMITH, T.;LUCKI, I.;REYES, T. M. Early life protein restriction alters dopamine circuitry. **Neuroscience**, v. 168, p. 359-70, 2010.
- WADHWA, P. D.;BUSS, C.;ENTRINGER, S.;SWANSON, J. M. Developmental origins of health and disease: Brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. **Semin Reprod Med**, v. 27, p. 358-68, 2009.
- WARD, N. S. Neural plasticity and recovery of function. **Prog Brain Res**, v. 150, p. 527-35, 2005.
- WESTBROOK, S. R.; BRENNAN, L. E.; STANTON, M. E. Ontogeny of object versus location recognition in the rat: Acquisition and retention effects. **Dev Psychobiol**, v. 56, p. 1492-506, 2014.
- WESTWOOD, F. R. The female rat reproductive cycle: A practical histological guide to staging. **Toxicol Pathol**, v. 36, p. 375-84, 2008.
- WITTER, M. P.; AMARAL, D. G. Chapter 21 - hippocampal formation - paxinos, george. In: (Ed.). **The rat nervous system (third edition)**ed. Burlington: Academic Press, 2004. p.635 - 704
- WORLD HEALTH ORGANIZATION Malnutrition is an impediment to the progress (who reference number: Who/nmh/nhd/14.1). **World Health Organization**, v. p. 22, 2014.
- WURTMAN, J. J.; MILLER, S. A. Effect of litter size on weight gain in rats. **J Nutr**, v. 106, p. 697-701, 1976.
- YAGI, S.; GALEA, L. A. M. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, p. 200-213, 2019.
- YAO, B.;CHRISTIAN, K. M.;HE, C.;JIN, P.;MING, G. L.;SONG, H. Epigenetic mechanisms in neurogenesis. **Nat Rev Neurosci**, v. 17, p. 537-49, 2016.
- ZELTSER, L. M. Feeding circuit development and early-life influences on future feeding behaviour. **Nat Rev Neurosci**, v. 19, p. 302-316, 2018.