

Efeitos epigenéticos da exposição à morfina e deprivação materna no período pós-natal em medula espinhal de ratos.

Autor: Natalia de Paula Silveira.

Orientadora: Dr^a Iraci Lucena da Silva Torres.

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Introdução

- Exposição precoce a estresse pode afetar o funcionamento do sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento no período neonatal induzindo alterações comportamentais até a idade adulta;
- Mecanismos epigenéticos são estimulados por gatilhos ambientais e podem alterar a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA.

Objetivos

- Investigar o efeito da exposição repetida à morfina e/ou deprivação materna em ratos neonatos nos mecanismos epigenéticos em curto (P16) e longo prazo (P60).

Métodos

58 filhotes ratos Wistar machos

Os animais foram divididos em 5 grupos:

- **Controle total (C)**, que não recebeu nenhuma intervenção;
- **Salina (S)**, que recebeu solução salina;
- **Morfina (M)**, que recebeu morfina;
- **Deprivado Salina (DS)**, que foram submetidos a deprivação materna e receberam solução salina;
- **Deprivado Morfina (DM)**, que foram submetidos a deprivação materna e receberam morfina.

✓ 1º dia pós-natal, ninhadas deprivadas diariamente por 3 horas durante os primeiros 10 dias de vida;

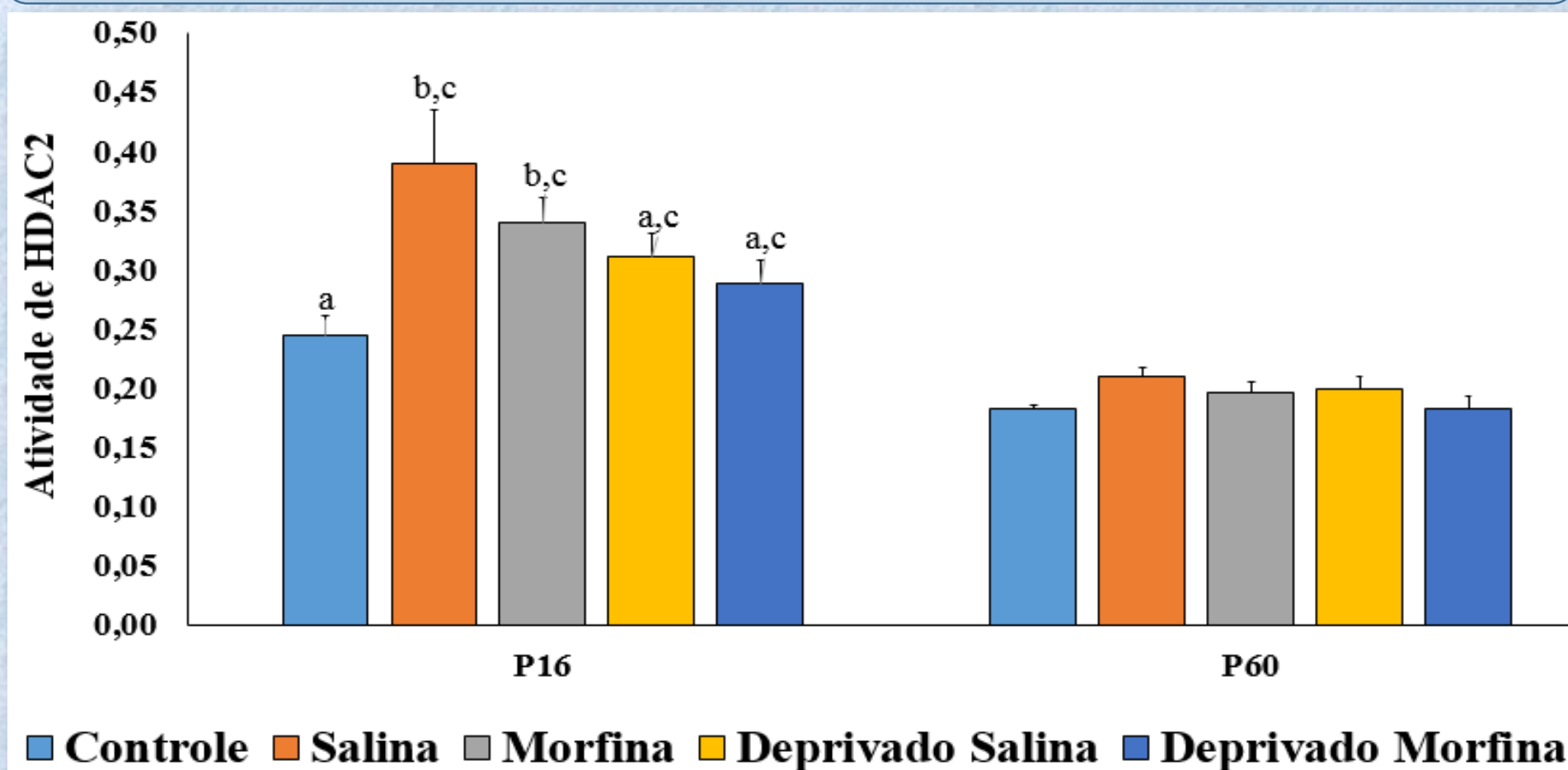
✓ Recém-nascidos receberam injeções subcutâneas de morfina ou de soro fisiológico, 5 µg, região midi-escapular, uma vez ao dia, P8-P14;

✓ Em P16 e P60 os níveis de atividade global de HDAC2 e de acetilação global da histona H3 em medula espinhal foram avaliados por meio da técnica de ELISA;

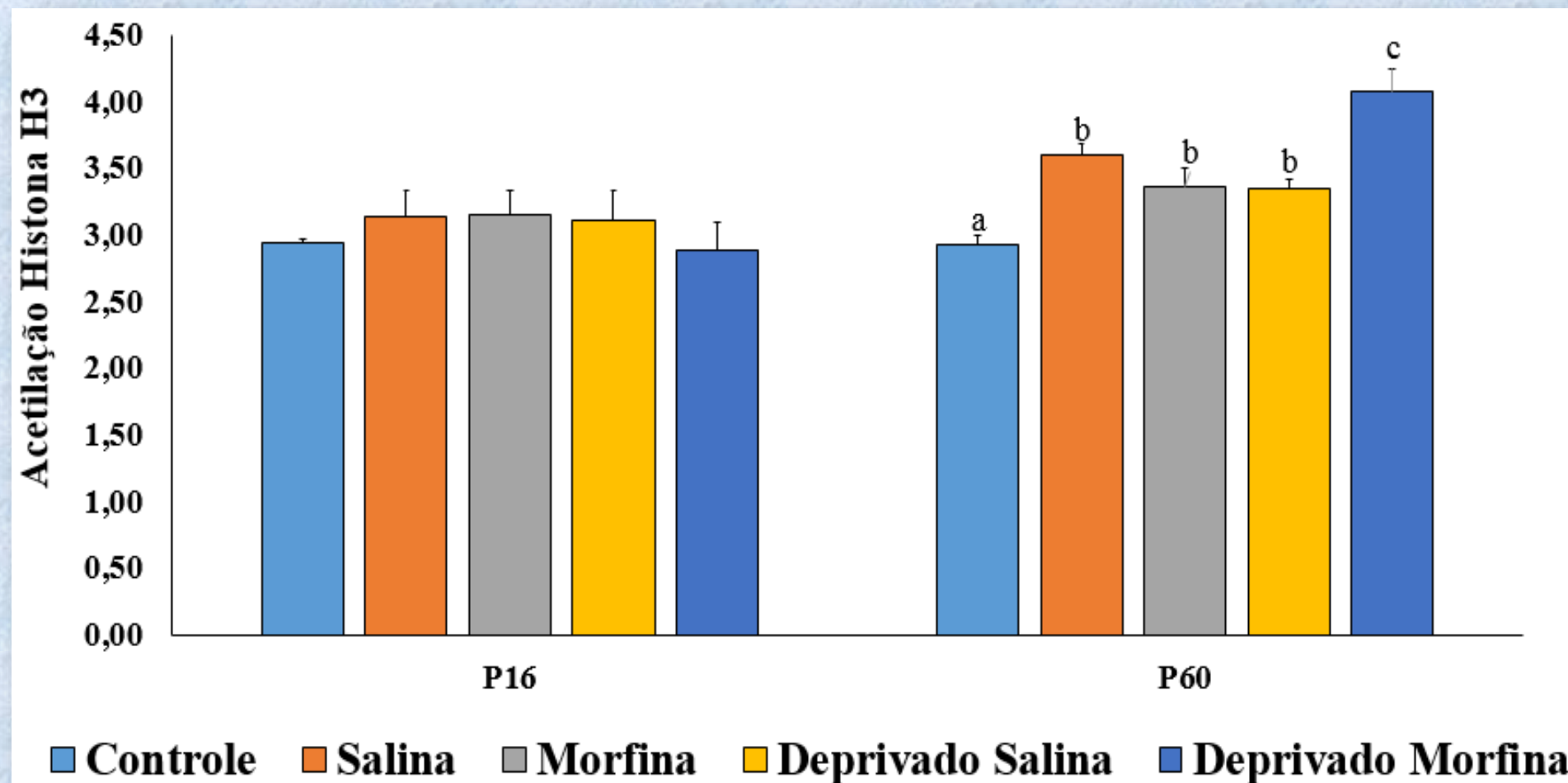
✓ A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas de Student-Newman-Keuls (SNK), sendo consideradas significativas quando $P \leq 0,05$;

✓ Este estudo foi aprovado pela CEUA/HCPA (2015-0614).

Resultados



Dados expressos como média ± erro padrão da média (EPM). Letras diferentes em cada tempo referem diferenças estatísticas entre os grupos (ANOVA de uma via, $P < 0,05$; SNK). $n = 7$ animais / grupo. No P16, a atividade de HDAC2 aumentou significativamente nos grupos Salina e Morfina em relação ao Controle (ANOVA de uma via, $F(4,34) = 4,35$; $P < 0,05$; SNK). Não houve diferenças entre os grupos foram encontrados em P60 em níveis de atividade HDAC2 (ANOVA de uma via, $F(4,34) = 1,84$, $P > 0,05$).



Dados expressos como média ± erro padrão da média (EPM). Letras diferentes em cada tempo referem diferenças estatísticas entre os grupos (ANOVA de uma via, $P < 0,05$; SNK). $n = 7$ animais / grupo. No P16, não foram encontradas diferenças entre os grupos nos níveis de acetilação da histona H3 (ANOVA de uma via, $F(4,34) = 0,43$; $P > 0,05$). Em P60, os níveis de acetilação H3 foram significativamente aumentados nos grupos Salina, Morfina e Deprivado Salina em comparação com o Controle; também, os níveis de acetilação de histona H3 foram maiores no grupo Deprivado Morfina em comparação com os outros grupos (ANOVA de uma via, $F(4,34) = 11,92$, $P < 0,05$; SNK).

Conclusão

- Estes resultados sugerem que à exposição à morfina associada à deprivação materna precoce promove alterações em mecanismos epigenéticos que podem se estender até a idade adulta;
- Modificações epigenéticas decorrentes de alterações na atividade global de HDAC2 e da acetilação global da histona H3 são reguladores críticos de mudanças persistentes na expressão gênica e podem estar relacionadas a alterações comportamentais;
- Novos estudos precisam ser conduzidos para uma melhor compreensão dos mecanismos relacionados às alterações persistentes observadas na vida adulta induzida por circunstâncias estressantes precoces.