

Prejuízos da interação social em Ratos *Wistar* submetidos à derrota social intermitente: medidas de controle de locomoção e estado depressivo no tratamento com antagonista de *CRFBP*

Autores: Luane Landau¹; Rosa Almeida¹

¹Lab. de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – RS - Brasil

INTRODUÇÃO

O protocolo de estresse por derrota social, *social defeat (SD)*, representa um estressor social potente em roedores. Este protocolo induz respostas comportamentais e fisiológicas no animal estressado que podem levar ao desenvolvimento de sintomas relacionados à ansiedade ou à depressão¹.

Corticotropin releasing fator (CRF) é liberado no encéfalo em resposta à percepção de estímulos estressores, principalmente, nos eixos neuroendócrinos de resposta ao estresse. Além do seu papel nesses eixos, *CRF* é um neuropeptídeo cuja liberação pode ser ativada por estressores sociais². Poucos estudos têm focado no papel da *CRF binding protein (CRFBP)*, um componente do sistema de sinalização do *CRF*³, cuja expressão se dá em grande parte em estruturas límbicas, como o *Bed Nucleus of Stria Terminalis (BNST)*⁴.

OBJETIVO

O objetivo geral do estudo é compreender o papel da modulação da *CRFBP* através da microinjeção de um antagonista específico (*CRF₆₋₃₃*) desta proteína ligante no *BNST*.

O objetivo específico deste trabalho é avaliar alterações em comportamentos exploratórios e hedônicos, como a preferência por solução adocicada, que possam interferir na interpretação dos resultados da manipulação farmacológica.

METODOLOGIA

- 50 ratos *Wistar* foram utilizados neste estudo, 33 ♂ compunham os grupos experimentais e o restante compunha o grupo de animais estímulo.
- O grupo experimental foi submetido a quatro episódios de *SD* breves e intermitentes no curso de 10 dias e o grupo não estressado serviu de controle concomitante.
- A preferência por solução adocicada foi testada antes da exposição ao *SD* e após a conclusão do protocolo de *SD*.
- A implantação de cânulas bilaterais no *BNST* se deu por cirurgia estereotáxica.
- Foram microinjetadas soluções de *CRF₆₋₃₃* e solução salina no *BNST*.
- Foram realizadas medidas de interação social e locomoção.

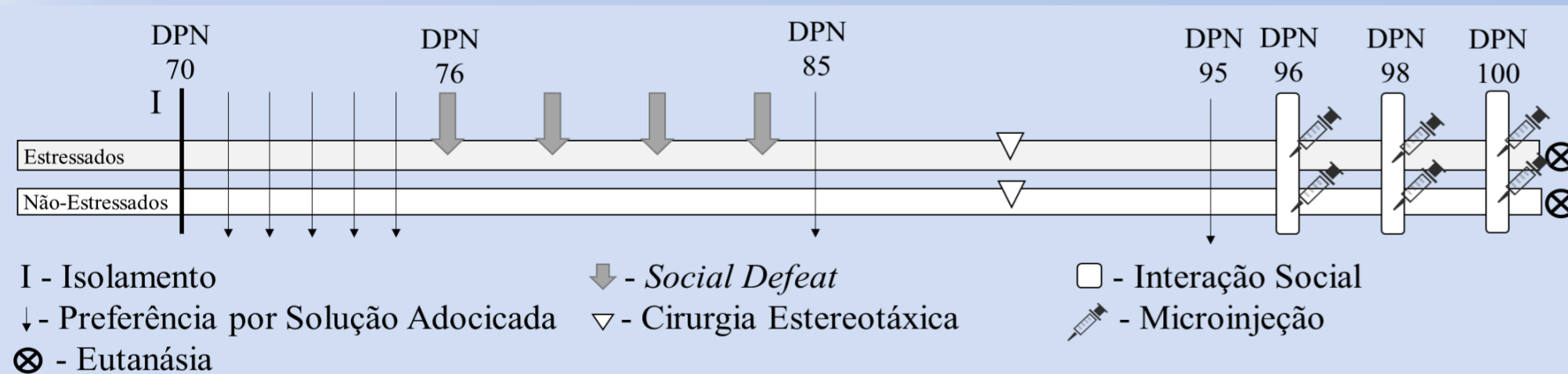


Figura 1. Linha do tempo.

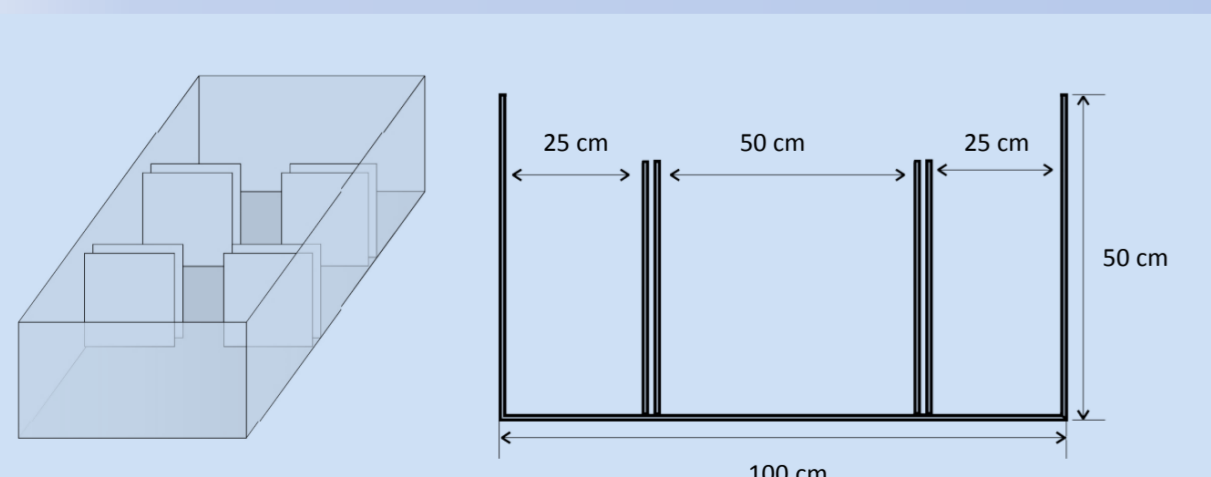


Figura 2. Aparato de interação social.

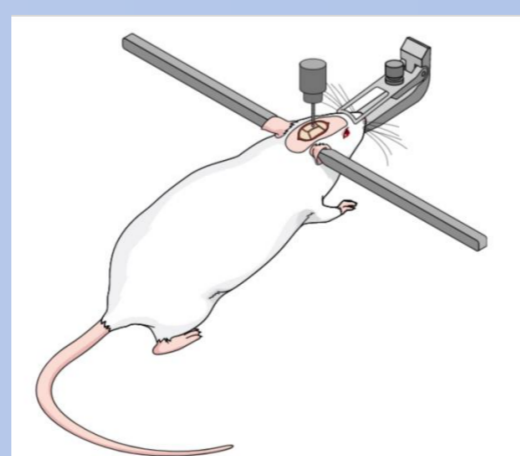


Figura 3. Representação do procedimento de cirurgia estereotáxica.



Figura 4. Protocolo de *social defeat*. Fotos: Luane Landau.

RESULTADOS

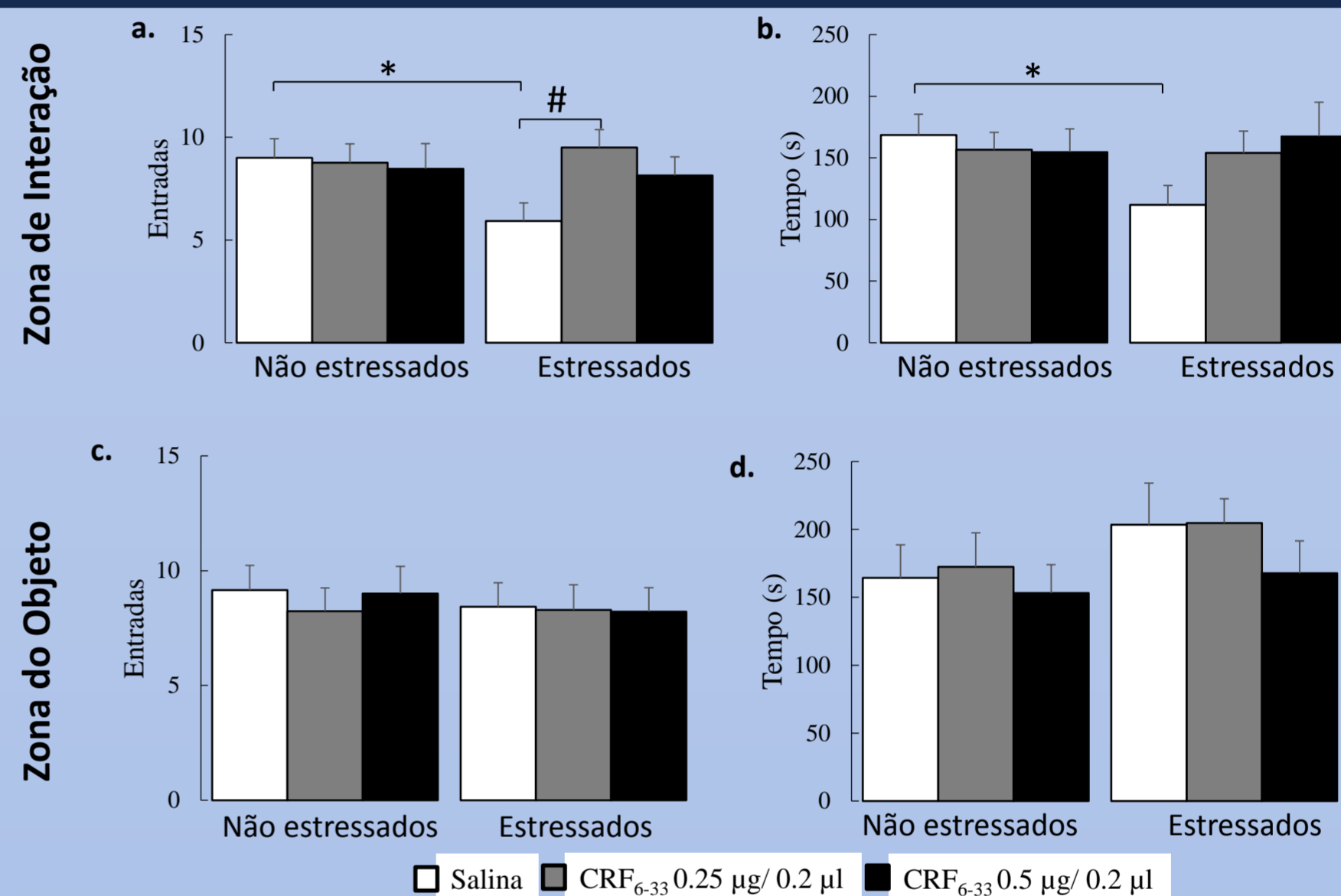


Figura 5. Efeitos do *CRF₆₋₃₃* administrado no *BNST* de ratos estressados e não estressados. **a.** Frequência de entradas na zona de interação social; **b.** Tempo de permanência na zona de interação social; **c.** Frequência de entradas na zona do objeto; **d.** Tempo de permanência na zona do objeto. Dados são *média ± EPM*; * ratos estressados vs. não estressados tratados com salina; # infusão de salina vs. *CRF₆₋₃₃* 0.25 µg/0.2 µl em animais estressados; *p* < 0,05 para todas as comparações, *n*=13-14 ratos por grupo.

Tabela 1 – Dados e sumário de ANOVA de medidas repetidas para preferência por solução adocicada (*média ± EPM*) durante a linha de base e duas medidas adicionais. O limite de significância foi dado por *p* < 0,05 para todas as comparações.

	Preferência por Solução Adocicada (%)		
	DPN 72-75	DPN 85	DPN 95
Não estressados	93.0 ± 3.0	96.0 ± 3.0	96.0 ± 7.0
Estressados	93.0 ± 2.0	94.0 ± 3.0	90.0 ± 6.0

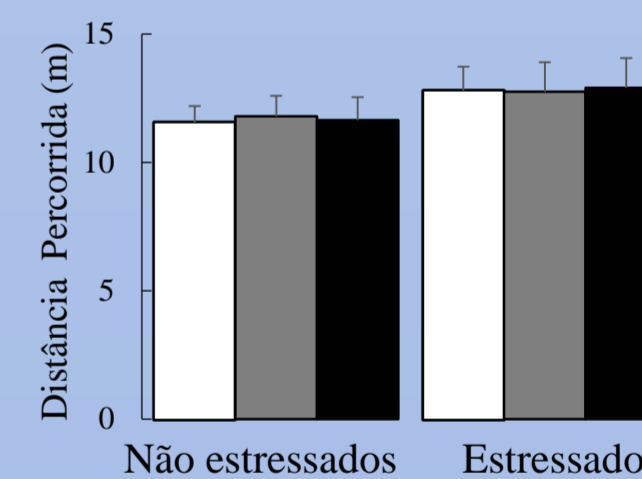


Figura 6. Distância total percorrida após microinjeção de salina e *CRF₆₋₃₃* intra-*BNST* de ratos estressados e não estressados; *n*=13-14 ratos por grupo.

CONCLUSÕES

A exposição intermitente ao *SD* prejudicou o comportamento de interação social em ratos machos, sem, contudo, alterar comportamento hedônico de preferência por solução adocicada. Estes achados indicam que a diferença encontrada na interação social se deve mais a estados associados à ansiedade do que à depressão.

A microinjeção intra-*BNST* de *CRF₆₋₃₃* restaurou o comportamento social em animais estressados aos mesmos níveis de animais não estressados, agindo seletivamente no comportamento de interação social, não alterando a exploração geral. A análise do comportamento locomotor eliminou a possibilidade de que a droga tenha causado um efeito psicoestimulante. Esse possível efeito locomotor foi eliminado como variável confusora, uma vez que a variável de frequência de entrada na zona de interação social foi quem revelou a diferença estatística entre os grupos.

REFERÊNCIAS

- ¹Vasconcelos, M., Stein, D. J., & de Almeida, R. M. M. (2015). Social defeat protocol and relevant biomarkers, implications for stress response physiology, drug abuse, mood disorders and individual stress vulnerability: a systematic review of the last decade. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 37(2), 51-66. ²Henckens, M. J. A. G., Printz, Y., Shamgar, U., Dine, J., Lebow, M., Drori, Y., ... & Justice, N. J. (2016). CRF receptor type 2 neurons in the posterior bed nucleus of the stria terminalis critically contribute to stress recovery. *Molecular psychiatry*. ³Huising, M. O., Vaughan, J. M., Shah, S. H., Grillot, K. L., Donaldson, C. J., Rivier, J., ... & Vale, W. W. (2008). Residues of corticotropin releasing factor-binding protein (CRF-BP) that selectively abrogate binding to CRF but not to urocortin 1. *Journal of Biological Chemistry*, 283(14), 8902-8912. ⁴Hammack, S. E., Roman, C. W., Lezak, K. R., Kocho-Shellenberg, M., Grimmig, B., Falls, W. A., ... & May, V. (2010). Roles for pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) expression and signaling in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) in mediating the behavioral consequences of chronic stress. *Journal of molecular neuroscience*, 42(3), 327-340.