

# ESTABELECIMENTO DE MODELO DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR INTERFERON-ALFA EM CAMUNDONGOS BALB/C



Yasmine Trojan dos Santos<sup>1</sup>, Elaine Elisabetsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Etnofarmacologia, ICBS, UFRGS.

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, ICBS, UFRGS.

## INTRODUÇÃO

A associação entre a ativação do sistema imune e a patofisiologia da depressão é sustentada por pelo menos três conjuntos de evidências:

- níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes depressivos; [1][2][3]
- benefícios de fármacos imunomoduladores, como inibidores de COX-2 e antagonistas de TNF- $\alpha$ ;
- indução de quadros depressivos por terapia com IFN- $\alpha$ . [4]

A resposta inadequada de pacientes tratados com os antidepressivos padrão e o papel da resposta inflamatória justificam a necessidade de um modelo adequado para a pesquisa de novos fármacos que modulem também o sistema inflamatório.

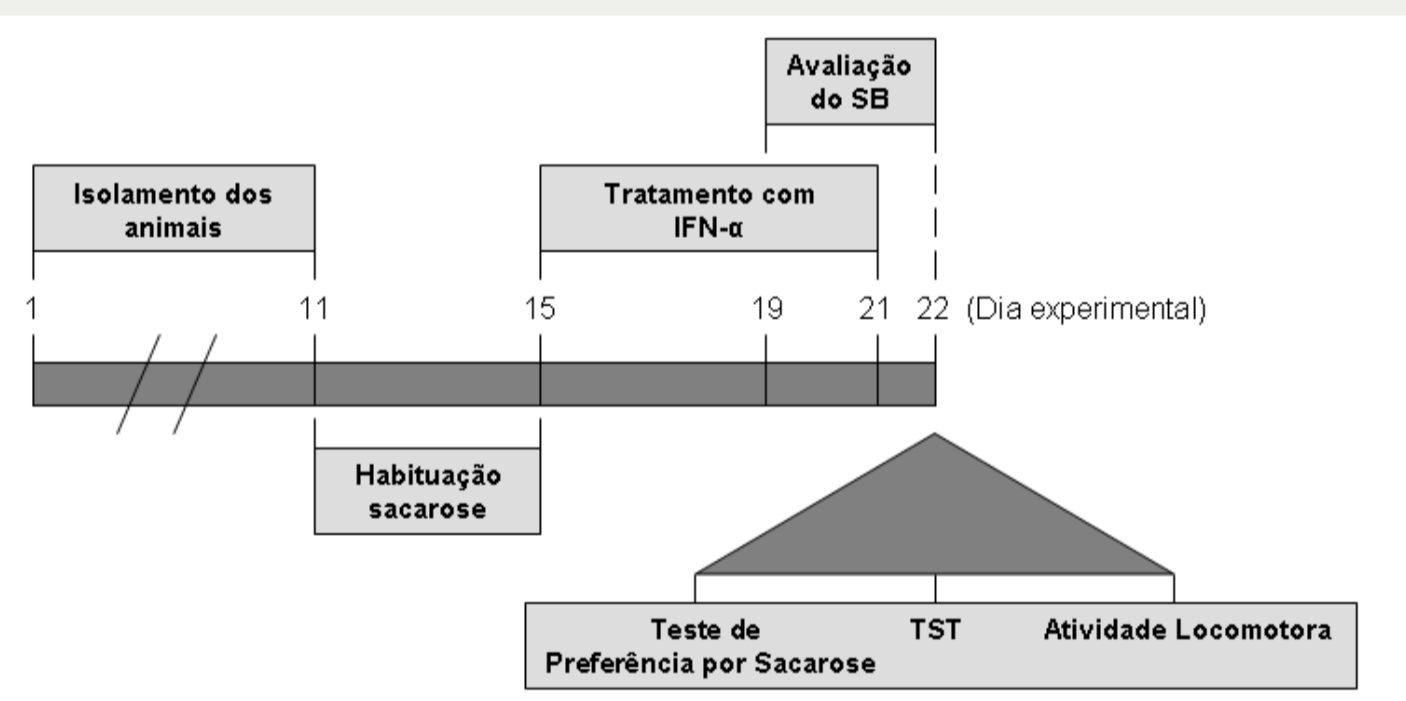
## OBJETIVO

Estabelecimento de modelo de depressão induzida por interferon-alfa em camundongos.

## METODOLOGIA

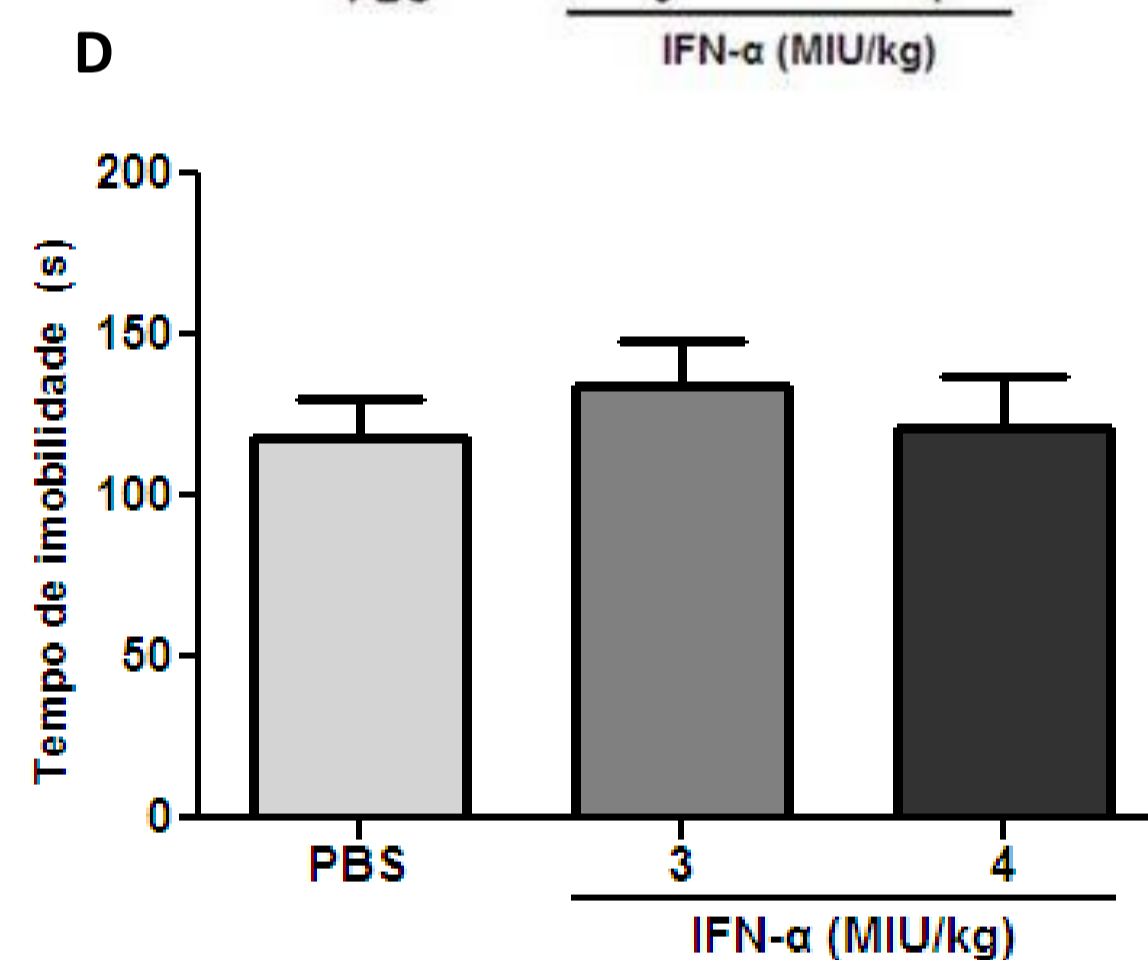
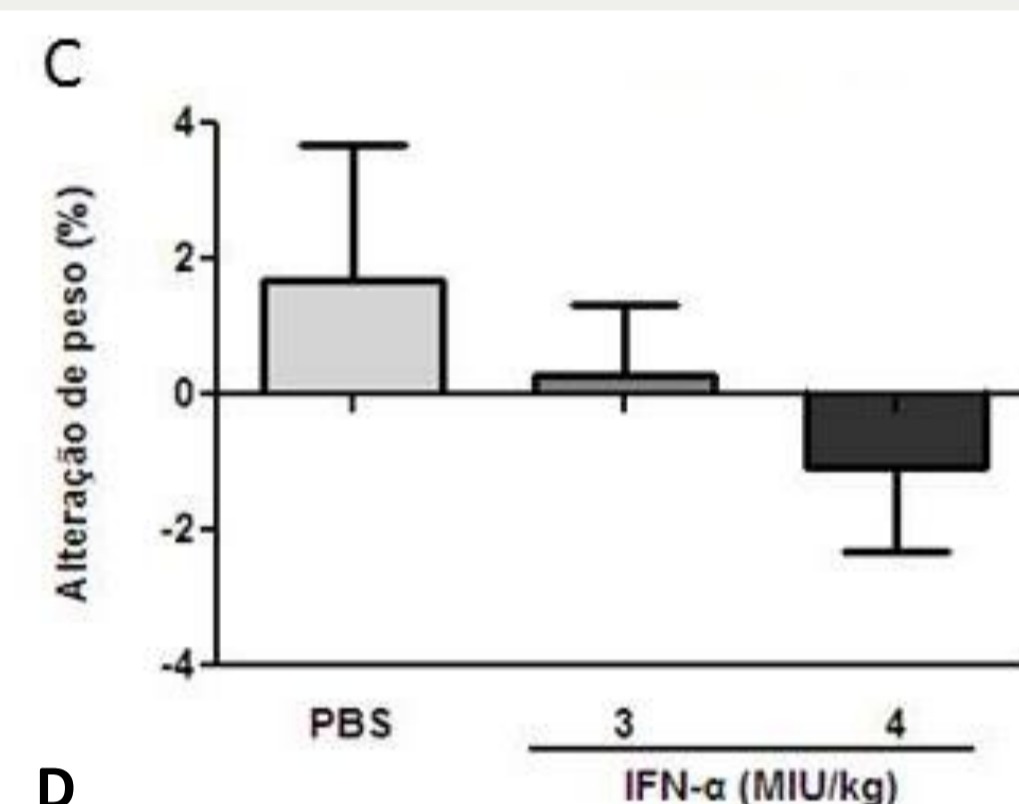
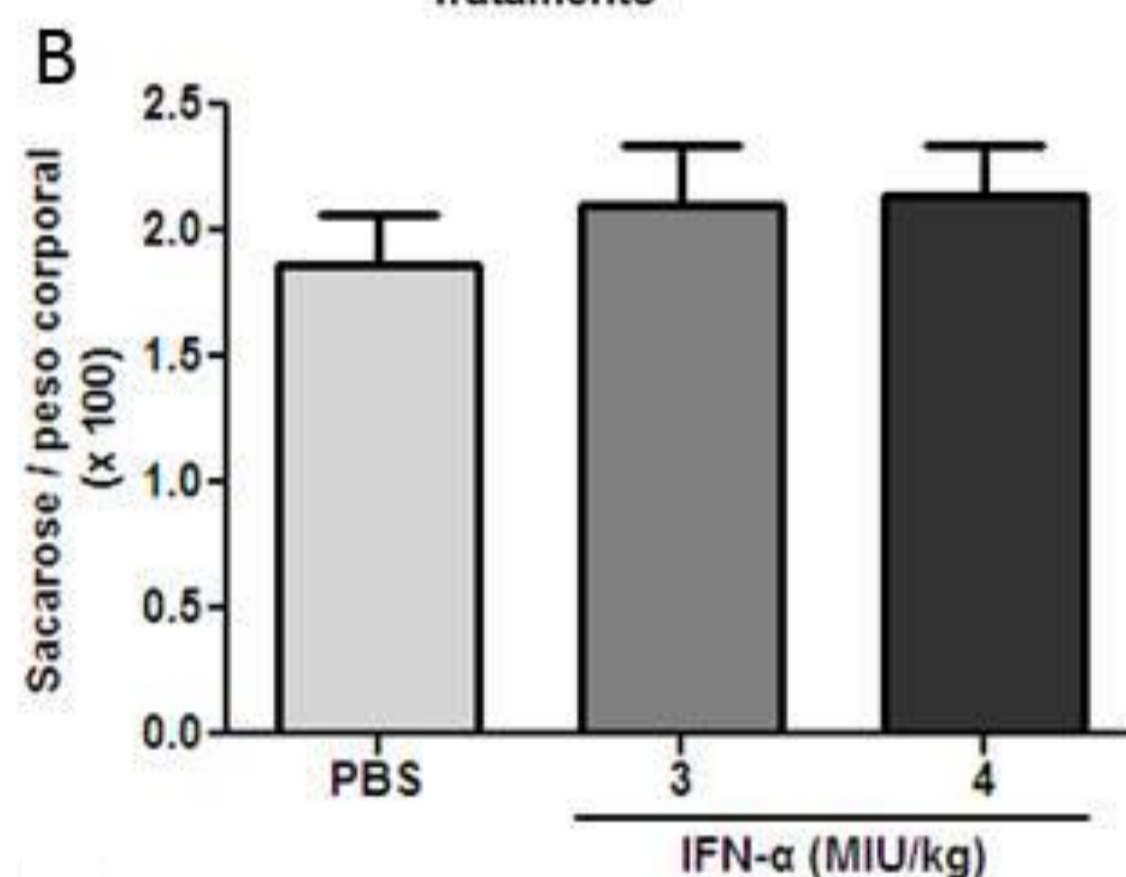
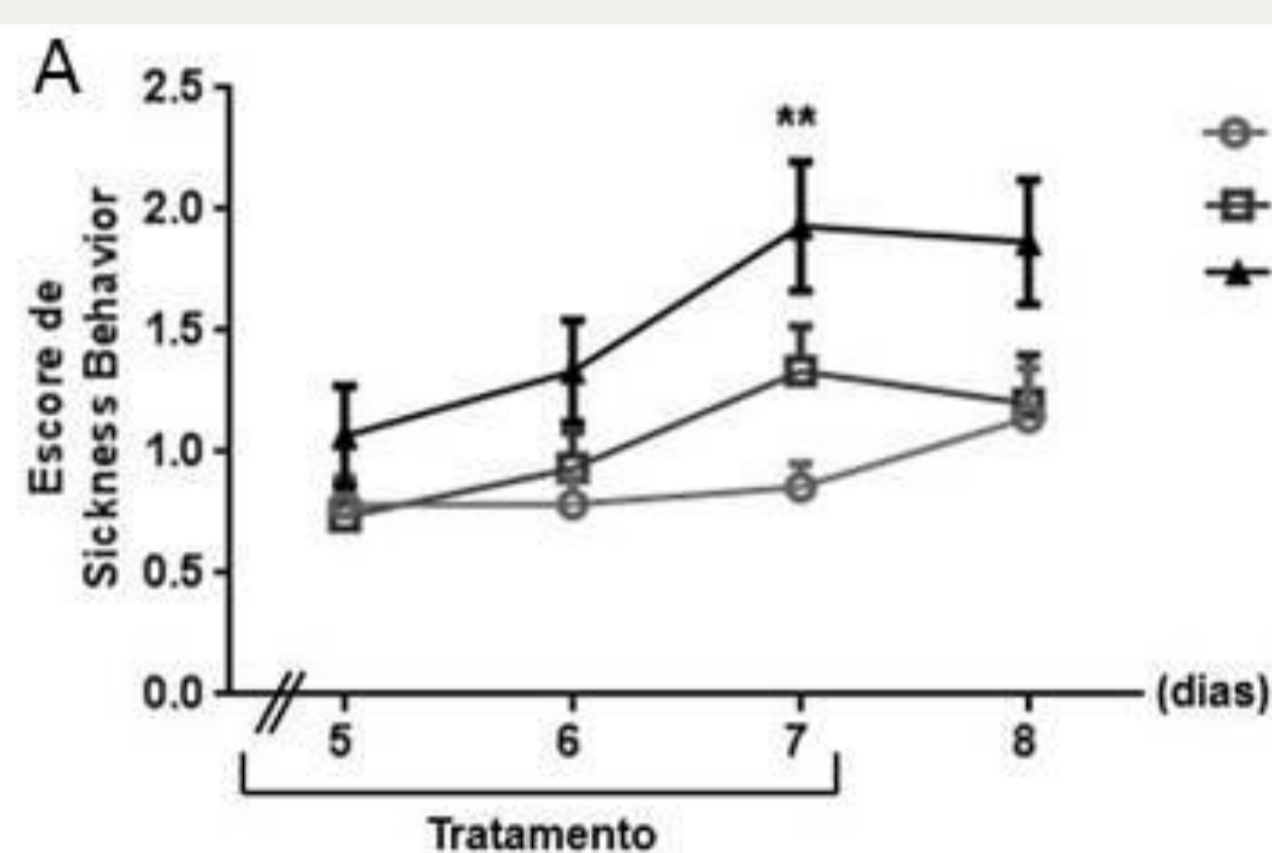
• Camundongos Balb/c foram submetidos a administrações diárias de IFN- $\alpha$  por 7 dias nas doses de 3MIU/kg e 4MIU/kg;

• Os pesos corporais foram monitorados durante o experimento.



**Desenho Experimental:** nos últimos 3 dias de administração os animais foram observados para a verificação de comportamento doentio ("sickness behavior", SB). Após a sétima administração foram realizados testes de preferência por sacarose, suspensão pela cauda (TST) e campo aberto.

## RESULTADOS



**(A)** Após o 6º dia de tratamento, a dose de 4MIU/kg (mas não a de 3MIU) de IFN- $\alpha$  induziu aumento significativo do comportamento doentio em comparação com o grupo controle. Dados expressos em média  $\pm$  EPM.  $n = 14-15$ ; Teste de Friedman; diferenças intradias por Kruskal-Wallis/Mann-Whitney.  $** P < 0,01$  vs grupo PBS. Não houve diferença quanto ao consumo de sacarose **(B)**, variação de peso corporal dos animais **(C)** ou tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda **(D)**. Dados expressos em média  $\pm$  EPM.  $n = 14-15$ . ANOVA de uma- via.

## CONCLUSÃO

Os sintomas apresentados no comportamento doentio assemelham-se aos sintomas neurovegetativos da depressão, que tendem a aparecer previamente aos sintomas cognitivos e afetivos. Assim, o aumento demonstrado no comportamento doentio de animais tratados com IFN- $\alpha$  4MIU/kg, mas não aumento no tempo de imobilidade do TST, sugere que os mecanismos por trás do desenvolvimento desses sintomas são diferentes, corroborando evidências de modelos tratados com lipopolissacarídeo (LPS). [5] Além disso, as condições experimentais devem ser modificadas a fim de otimizar o modelo, que terá melhor validade de face se apresentar também comportamentos correlatos de depressão tais como aumento de imobilidade no TST e redução da preferência à sacarose.

## REFERÊNCIAS

[1] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL: A metaanalysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry 2010; 67: 446–457. [2] Howren MB, Lamkin DM, Suls J: Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009; 71: 171–186. [3] Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK: Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. J Affect Disord 2005; 88:167–173. [4] Raison, C.L., Demetrasvili, M., Capuron, L., Miller, A.H., 2005. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. CNS Drugs 19, 105–123. [5] F. Frenois, M. Moreau, J. O'Connor, M. Lawson, C. Micon, J. Lestage, K.W. Kelley, R. Dantzer, N. Castanon, Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior, Psychoneuroendocrinology 32 (2007) 516–531.

## AGRADECIMENTOS

