

## Estudo do papel do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro sobre a atividade motora voluntária em camundongos.

Ariany T. A. S. Denofre\*, Arthur de Freitas Brandão, Cesar Renato Sartori.

### Resumo

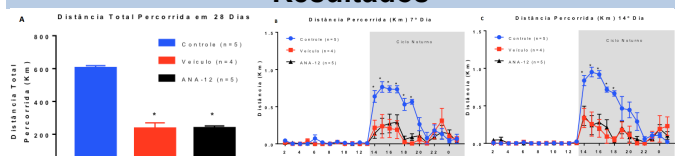
O exercício físico estimula a atividade neuronal no encéfalo levando a maior produção do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e este, por sua vez, promove neuroplasticidade e sobrevivência neuronal. De acordo com a teoria do "governador central", o encéfalo exerce controle motor durante o exercício físico de acordo com informações sensoriais interoceptivas e proprioceptivas que refletem o estado de fadiga de todo o organismo. Assim, o encéfalo administra o organismo durante o exercício e o treinamento físico pode gerar processo de neuroplasticidade que aperfeiçoam essa função administradora do encéfalo. No entanto, não se sabe qual é o papel do BDNF no aperfeiçoamento induzido pelo treinamento da atividade motora voluntária (AMV) sob a perspectiva da teoria do governador central. Para investigar o papel do BDNF na AMV, camundongos tiveram livre acesso à roda de atividade por 28 dias e receberam injeções diárias do inibidor do receptor de BDNF (ANA-12) ou Veículo. Os resultados revelaram uma diminuição da distância total percorrida durante os 28 dias de experimento pelos camundongos que receberam o ANA-12 e o veículo, comparados ao grupo controle. Além disso, os grupos ANA-12 e Veículo percorrem uma menor distância no 7º dia (das 14h às 19h) e no 14º dia (das 14h às 18h) quando comparado ao controle. Apesar desta redução da AMV, não foi possível identificar e isolar o efeito do BDNF e do seu veículo, bem como o efeito do estresse da manipulação dos animais.

**Palavras-chave:** BDNF, atividade motora voluntária, governador central.

### Introdução

O exercício físico leva a um aumento da atividade neuronal e, este, por sua vez, aumenta a liberação do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em diversas áreas do encéfalo. O BDNF promove neuroplasticidade e sobrevivência neuronal por meio da sua ação nos receptores Tropomiosino-quinase B (TrkB)<sup>2</sup>. De acordo com a teoria do "governador central"<sup>3</sup>, o exercício físico é controlado pelo encéfalo por meio de informações sensoriais proprioceptivas e interoceptivas que refletem o estado de fadiga de todo o organismo. Assim, o encéfalo administra o organismo durante o exercício e o treinamento físico pode gerar processo de neuroplasticidade que aperfeiçoam essa função administradora do encéfalo. Assim, através da administração do antagonista do receptor TrkB (ANA-12), por 28 dias consecutivos em camundongos que tiveram acesso livre a roda de atividade, este projeto de pesquisa buscou investigar o efeito do BDNF na performance e no padrão de atividade motora voluntária (AMV) total e nas 24 horas do 1º, 7º e 14º dias.

### Resultados



**Figura 1.** Análise do padrão de atividade motora voluntária total e das 24 horas no 7º e 14º dias.

Quinze camundongos C57BL/6J (8 semanas de idade) foram aleatoriamente separados em gaiolas individuais com uma roda de atividade voluntária e divididos em 3 grupos (n=5/grupo): i) Controle, ii) ANA-12, que recebeu o antagonista do receptor TrkB e iii) Veículo, que recebeu apenas o veículo de diluição da ANA-12. A Análise de Variância de uma via (ANOVA One-Way) revelou efeito do tratamento (Veículo e ANA-12) na distância total percorrida nos 28 dias ( $p < .001$ ). O teste *post-hoc* de Bonferroni mostrou que os grupos tratados

percorreram uma menor distância quando comparado ao grupo Controle ( $p < .001$ ). Além disso, a ANOVA por medidas repetidas revelou uma interação do tratamento e do tempo no 7º e 14º dia ( $p < .001$ ). O teste *post-hoc* mostrou que os grupos ANA-12 e Veículo percorreram uma menor distância, quando comparados ao grupo Controle, no 7º dia entre às 14 e 19 horas e no 14º dia entre às 14 e 18 horas ( $p < .05$ ).

### Discussão

Conforme o esperado, a administração da droga ANA-12, que age inibindo a neuroplasticidade provocada pelo exercício, provocou uma diminuição da AMV quando comparado ao Controle. Porém, o grupo Veículo também apresentou redução na AMV, não permitindo, portanto, fazermos uma conclusão segura do papel do BDNF na AMV. Possivelmente, a diminuição da AMV observada no grupo Veículo após às 19 horas (7º dia) e 18 horas (14º dia), horário da administração das drogas, indica que o estresse da manipulação, ou algum efeito desconhecido do veículo (DMSO) utilizado para diluir a ANA-12 pode estar ligado a redução da AMV. Outra hipótese é que a ANA-12, aplicada via intraperitoneal, não tenha atravessado a barreira hematoencefálica como era esperado. Futuras análises moleculares do encéfalo serão realizadas para investigar essa hipótese.

### Conclusão

Apesar de encontrarmos uma redução da AMV no grupo que recebeu a ANA-12, até o momento, não foi possível identificar e isolar o efeito do BDNF, do veículo utilizado e do estresse de manipulação dos animais no padrão de comportamento da AMV. Futuras análises estão em andamento e poderão elucidar estas questões.

### Agradecimentos

Ao Laboratório de Estudos da Dor no apoio da realização do projeto.

<sup>1</sup> Wrann, C.D., et al. 2013. Cell Metab., 18, 649–659.

<sup>2</sup> Cazorla, Maxime, et al. 2011. 121 (5): 1846–57.

<sup>3</sup> Noakes TD. 2012. Front. Physio. 3: 82.