

# Grupo de neurônios é responsável por recaída no uso de drogas, diz estudo



Em busca de tratamentos mais eficazes contra a dependência, cientistas do *National Institute on Drug Abuse* (Nida/NIH), dos Estados Unidos, têm se dedicado a criar métodos para identificar e **estudar pequenos grupos de neurônios** relacionados com a **sensação de fissura por drogas**.

O grupo coordenado por Bruce Hope conta com a ajuda do brasileiro Fábio Cardoso Cruz, que acaba de publicar um artigo sobre o tema na revista *Nature Reviews Neuroscience*. O grupo tem ainda outros pesquisadores brasileiros, entre eles Rodrigo Molini Leão e Paulo Eduardo Carneiro de Oliveira, que são da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista (Unesp), em Araraquara.

"Nossa linha de pesquisa se baseia no pressuposto de que a dependência é um comportamento de aprendizado associativo. Quando um indivíduo começa a usar uma determinada substância, seu **encéfalo associa o efeito da droga com o local em que ela está sendo consumida, as pessoas em volta e a parafernália envolvida, como seringas**, por exemplo. Com o uso repetido, essa associação fica cada vez mais forte, até que a simples exposição ao ambiente, às pessoas ou aos objetos já desperta no dependente a fissura pela droga", afirma Cruz.

Evidências da literatura científica sugerem que **essa memória associativa relacionada ao uso da droga com os elementos ambientais seria armazenada em pequenos grupos de neurônios localizados em diferentes regiões do encéfalo e interligados entre si** - conhecidos em inglês como *neuronal ensembles*.

"Quando o dependente se depara com algo que o faz lembrar da droga, esses pequenos grupos neuronais são ativados simultaneamente e, dessa forma, a **memória do efeito da droga no organismo vem à tona**, fazendo com que o indivíduo sinta um desejo compulsivo que é capaz de controlar o comportamento e fazer com que o dependente em abstinência tenha uma recaída mesmo estando ciente de possíveis consequências negativas, como perda do emprego, da família ou de problemas de saúde", diz Cruz.

Por meio de experimentos feitos com animais, os pesquisadores do Nida mostraram que **apenas 4% dos neurônios do sistema mesocorticolímbico são ativados nesses casos de recaída induzida pelo ambiente**. "São vários pequenos grupos localizados em regiões do cérebro relacionadas com as sensações de prazer, como córtex pré-frontal, núcleo accumbens, hipocampo, amígdala e tálamo", contou.

Segundo Cruz, a maioria dos trabalhos que buscam entender a neurobiologia da dependência e descobrir possíveis alterações moleculares relacionadas com comportamentos que levam à recaída avalia todo o conjunto de neurônios presente em amostras de tecidos cerebrais em vez de focar apenas nesses pequenos grupos.

"Acreditamos que **uma alteração realmente significativa pode ser mascarada por mudanças nesses outros 96% dos neurônios não relacionados com a recaída**. Por isso, buscamos metodologias para estudar especificamente esses 4%", explica.

Uma das estratégias descritas no artigo faz uso de uma linhagem de ratos transgênicos conhecida como *lacZ*. Os animais são modificados para expressar a enzima  $\beta$ -galactosidase apenas nos neurônios ativos.

"Nós colocamos o animal em uma caixa e o ensinamos a bater em uma barra para receber cocaína. Depois de um tempo, movemos o animal para uma caixa diferente, na qual ele não recebe a droga quando bate na barra. Chega uma hora em que o animal para de bater na barra. É como se estivesse em abstinência. Mas quando o colocamos de volta na primeira caixa, ou seja, no ambiente que ele foi treinado a receber a droga, ele imediatamente volta a bater na barra à procura da droga", conta Cruz.

Nesse momento, os pequenos grupos neuronais são ativados no rato pelos elementos do ambiente. Os pesquisadores administram, então, uma substância chamada Daun02, que interage com a enzima  $\beta$ -galactosidase e se transforma em **um fármaco ativo chamado daunorubicina, que provoca a morte desses neurônios ativos**.

"Esperamos cerca de dois dias para o fármaco concluir seu efeito e, quando colocamos novamente o animal no ambiente associado à administração da droga, ele não apresenta mais o mesmo comportamento de busca da substância. **É como se a fissura tivesse sido apagada após a morte desse pequeno grupo de neurônios relacionado com esse comportamento de recaída**", contou Cruz.

Outra técnica descrita no artigo também faz uso de animais transgênicos capazes de expressar uma **proteína fluorescente** apenas nas células ativadas.

"Conseguimos isolar apenas essas células que ficam fluorescentes e, então, procuramos por possíveis alterações moleculares. Podem ser alterações estruturais, como aumento no número de espinhos dendríticos, o que aumenta a interação sináptica e deixa o neurônio mais sensível. Podem ser proteínas intracelulares que também aumentam a atividade desses neurônios", explica.

Uma vez identificadas essas alterações, acrescenta Cruz, elas se tornarão alvos para o desenvolvimento de fármacos capazes de tratar de forma mais eficiente a dependência.

**Fonte: Agência Fapesp**