



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

II. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2017ko maiatzaren 10, 11 eta 12
Iruñea, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

OSASUN ZIENTZIAK

**Venlafaxinaren eragina
ezegonkortasun sozial kronikoa
jasandako sagu emeen sistema
serotoninergiko zentralean eta
jokabidean**

*Ainitze Labaka Etxeberria,
Eneritz Gómez-Lázaro,
Olatz Goñi-Balentziaga eta
Larraitz Garmendia Rezola*

73-79 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.ii.04.09>

ANTOLATZAILEA:



ELKARLANEAN:



LAGUNTZAILEAK:



UDALBILTZA



Universidad
de Navarra

Venlafaxinaren eragina ezegonkortasun sozial kronikoa jasandako sagu emeen sistema serotoninergiko zentrolean eta jokabidean

Ainitze Labaka, Eneritz Gómez-Lázaro, Olatz Goñi-Balentziaga, eta Larraitz Garmendia.
Oinarrizko prozesu psikologikoak eta haien garapena, Psikologia fakultatea EHU, Donostia.
ainitze.labaca@ehu.eus

Laburpena

Bi bider ohikoagoa da depresio diagnosis emakumeetan gizonezkoetan baino, eta ondorioz, baita farmako antidepresiboen erabilera ere. Hala ere, estresarekin lotutako nahasteen eta haien tratamenduaren inguruko ikerketa gehienak animalia arretan egiten dira, eta ikerketetako emaitzak gizon nahiz emakumeetara orokortu gero. Ildo horretatik, antsietate eta depresioaren aurkako tratamenduen eraginkortasuna sexuaren arabera da, berezitasun biologikoak izaki. Hori dela eta, lan honek ezegonkortasun sozial kronikoaren estresa bizi duten sagu emeen jokabidean eta garuneko bide serotoninergikoan venlafaxinak – serotoninina eta noradrenalinaren birkaptazioaren inhibitzailea – duen eragina du aztergai.

Hitz gakoak: emeak, estresa, jokabidea, venlafaxina, antsietatea, depresioa.

Abstract

Women are twice as likely as men to develop depression, being the population that receives antidepressant treatment more frequently. This sexual disparity is also observable in effectiveness of treatments. Despite this fact, most of studies that have used animal models for determinate the physiological mechanisms implicated in depression and to develop specific drugs for their treatment have been performed in males. The aim of this study was to analyze the effects of the serotoninine and noradrenaline reuptake inhibitor venlafaxine in behavioral and central serotoninergic pathway of female mice subjected to chronic social instability stress.

Key words: female, stress, behavior, venlafaxine, anxiety, depression

1. Sarrera eta motibazioa

Emakumeen depresio prebalentzia tasa bikoitzari entzungor eginez, gaiaren inguruko ikerlanen ia %60 animalia arrekin soilik egiten da (Johnson et al., 2014). Beste horrenbeste gertatzen da biomedikuntzako beste alorrekin; Medline datu basean egindako lan baten arabera, 2010 eta 2011ean publikaturiko 443 artikulutatik %28ak soilik erabili zituen sagu emeak eta 2015ean minari buruzko Pain aldizkarian argitaratutako 71 artikulutatik 56k ez zuen emerik erabili (Mogil, 2016). Baina ar eta emeen fisiologia ezberdina da, eta arretan jasotako emaitzak emakumei orokortzeko praktika zabal hori medio, emakumeek farmakoen ondorio kaltegarriak jasateko %50-75 arrisku handiagoa dute (Shah, McCormack, eta Bradbury, 2014).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Estresari lotutako nahasteak animalia eredu bidez luze ikertu badira ere, datu gutxi dago egun emeen inguruan. Baliteke hutsune horrek ziklo estralari egotzitako aldakortasunarekin zerikusia izatea (Prendergast, Onishi, eta Zucker, 2014), edota emeetan estres soziala aplikatzeko prozedura finkaturik ez dagoelako izatea. Izan ere, sagu emeak ez dira territorialak, eta arretan estres soziala eragiteko baliagarri diren lehiakortasun territorialaren prozedurek ez dute emeetan estres erantzuna pizten. Ildo horretatik, Herzog eta lankideek (2009) arratoietan eta Schmidt eta lankideek (2010) saguetan proposatutako ezegonkortasun sozial kronikoaren estres ereduak egokiagoa dirudi sagu emeentzat.

Bestetik, neurotransmisioak depresioan duen eragina kontuan izanda, ikerlan askok serotoninaren (5HT) gutxiegitasuna azpimarratu dute estresaren ondorio eta jokabide depresiboaren bitartekari gisa (Hirschfeld, 2000). Hala ere, oraindik argitzeke dago nola

erantzuten duen neurotransmisore honek jokabidea modulatzeko duten egitura ezberdinetan estresaren aurrean. Era berean, serotonina birkaptazioaren inhibitzaileak depresioaren aurka eraginkorrak direla ikusi bada ere, eragin hori ezberdina izan daiteke dosiaren, sexuaren eta aztertutako egitura eta jokabideen arabera (Xing et al., 2013).

Hori guztia dela eta, lan honek bi helburu nagusi ditu:

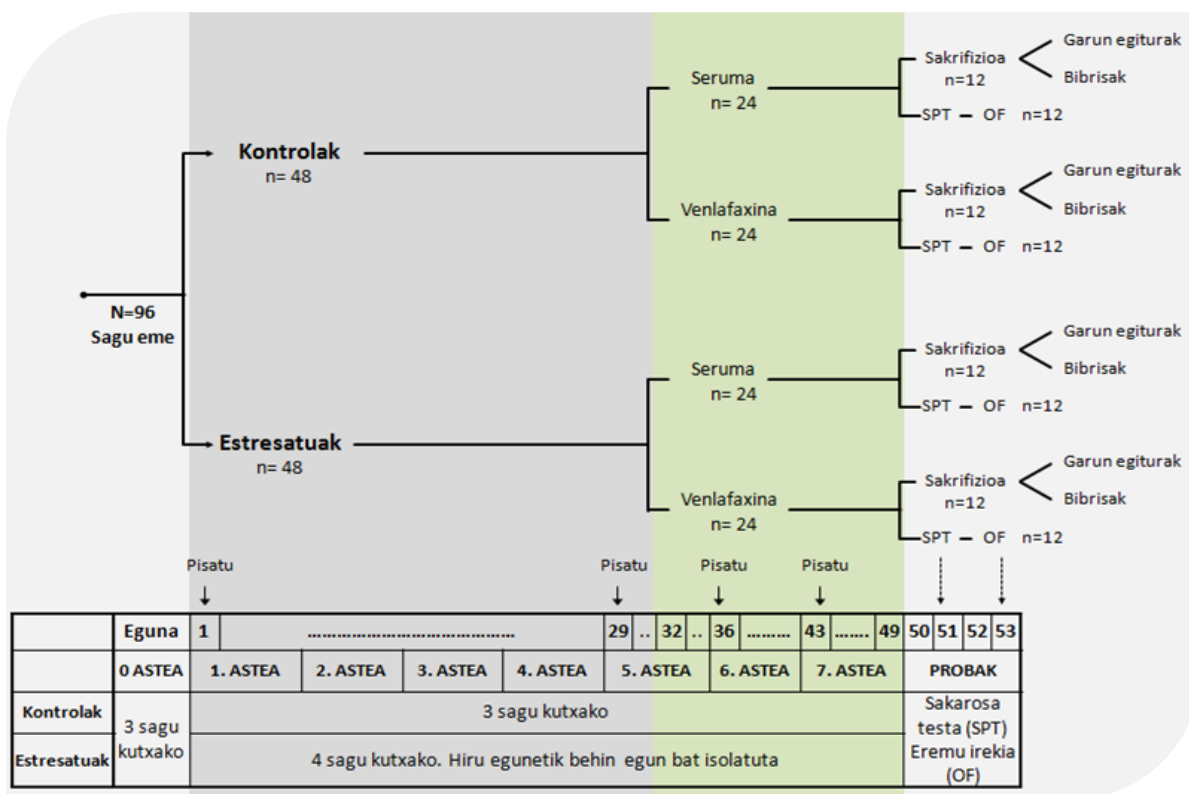
Batetik, ezegonkortasun sozial kronikoaren estresak sagu emeen gorputz pisuan, aktibitate serotonergiko zentralean (5HT eta bere 5HIAA metabolitoan) eta jokabidean sortzen dituen aldaketak aztertzea.

Bestetik, asaldura horiek venlafaxina farmako antidepressiboarekin hobera egiten duten behatzea.

3. Ikerketaren muina

3.1 Diseinu esperimental

Laurogeita hamasei sagu eme hirunaka jarri genituen astebetzez laborategiko baldintzetara ohi zitezten. Ondoren, saguen erdiak (n=48) hirunaka jarraitu zuen kontrol taldea osatzeko eta beste erdiari (n=48) ezegonkortasun sozial kronikoa aplikatu zitzaion: Hiru egunez saguak launaka jarri ziren, eta laugarrenean isolatuta, eta horrela behin eta berriz. Launaka jartzen diren bakoitzean, ezezagunak zaizkien kutxakideak egokitzen zaizkie. Era honetan, emeek ezin dute sare sozial egonkor bat osatu. Ondoren 32. egunetik hasita, kontrol zein estresatuena erdiari (n=24) venlafaxina farmakoa txertatu zitzaion (20 mg/kg, peritonio barnean) egunero hiru astez, eta beste erdiari serum fisiologikoa. Azkenik, azpitalde bakoitzeko 12na saguk jokabide testak egin zituen eta gainerakoak parametro biologikoak neurtzeko sakrifikatu ziren (1. Irudia).

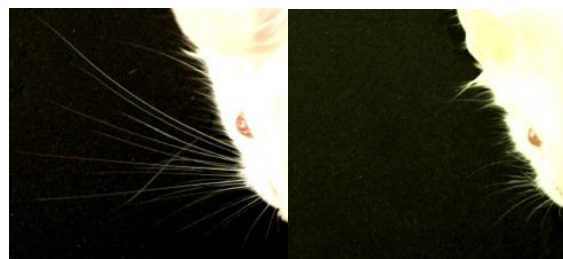


1. irudia. Animalien ongizaterako Euskal Herriko Unibertsitateko Batzorde Etikoaren (CEBA) onspena du esperimantu honek.

3.2 Jokabide probak

Hiru jokabide mota aztertu ziren esperimentu honetan. Lehenik, anhedonia jokabidea behatu zen. Anhedonia plazera sentitu ezinari deritzo, berez atsegingarri diren estimuluaren aurrean jazotako interes ezari. Depresio sintomatizat jotzen da, eta animalietan sakarosaren lehenestea (sucrose preference test, SPT) behatuz aztertzen da. Saguei bi edalontzi jartzen zaizkie aukeran, bata azukredun urarekin eta bestea ur hutsarekin. Depresio zantzua duten saguek gutxiago edan ohi dute ur gozotik.

Bigarrenik, *barbering* jokabidea aztertu zen. Jokabide honek saguek bata bestearen muturreko bibrisak hortzekin moztean datza. Saguen muturreko bibote edo bibrisek berebiziko garrantzia dute saguen bizirauteko, haien bidez inguruko bibrazioak jaso eta inguruko informazioa jasotzen baitute. Barbering jokabidea antsietatearekin eta hierarkia soziala finkatzeko lehiarekin erlazionatu da sagu emeetan.



2. irudia. Ezkerrean, bibrisak osorik dituen sagua. Eskubian, bibrisak moztu dizkioten sagua.

Hirugarrenik, eremu irekiko proban (open field, OF) saguek kutxa zabal batean gauzatutako lokomozioa neurtzen da. Froga honetan, ibilgetasuna depresioarekin lotu izan da, eta kutxako ertzetan soilik ibiltzea antsietatearekin.

3.3 Analisi estatistikoak

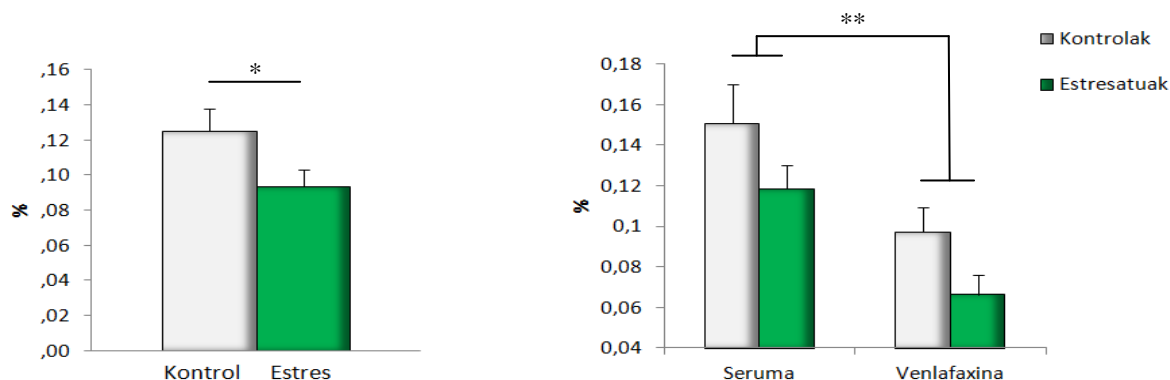
Analisi estatistiko guztiak Windowsentzako SPSS 22 erabiliz egin ziren eta esanguramaile gisa $p < 0.05$ ean finkatu zen ($p < 0.05^*$; $p < 0.01^{**}$; $p < 0.001^{***}$). Aldagai biologikoak eta jokabide aldagaiak aztertzeko bi faktoreko ANOVA erabili zen, eta elkarreagin kasuetan Post hoc testa, Bonferroniren irizpideari jarraiki. Bibrisen analisia egiteko, kontingentzia taulak erabili ziren eta gorputz pisuaren bilakaera aztertzeko lagin errepikatuen froga.

3.4 Emaitzak

3.4.1 Estresa eta venlafaxinaren eragina jokabidean

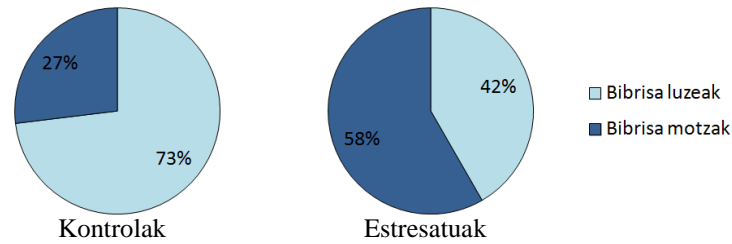
Analisi unibarianteak erakutsi zuenez, ez zen *estresa* eta *farmakoa* faktoreek eragin esanguratsua izan zuten SPT frogako sakarosa kontsumoan. Batetik, estresatutako saguek sakarosa gutxiago edan zuten kontrolak baino ($F_{[1,43]}=4.64$; $p=0,037$), eta bestetik, serum fisiologikoa emandakoek Venlafaxina antidepresiboa administratutakoek baina gehiago ($F_{[1,43]}=13.76$; $p=0,001$). Ez zen elkarreaginik aurkitu bi faktoreen artean.

1. Grafikoa. Sakarosa kontsumoa gorputz pisuarekiko proportzioan estres taldearen eta farmako taldearen arabera



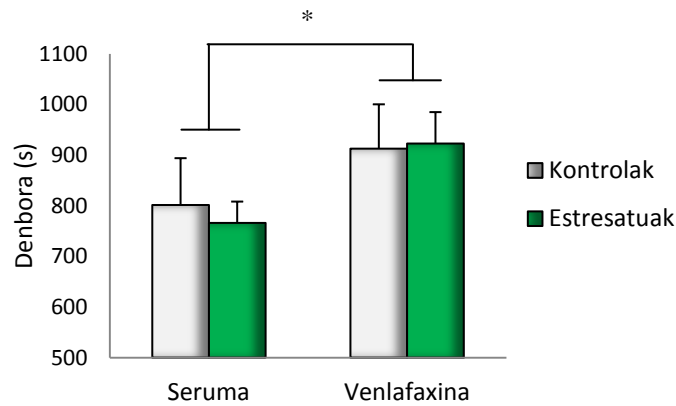
Barbering jokabidea aztertzerakoan, estresatutako taldean aurkitutako bibrisa motz portzentajea kontroletan aurkitutakoa baino handiagoa zela ikusi zen (*Fisherren* test zehatza, $p=0,044$). Venlafaxinak ez zuen eraginik izan jokabide honetan.

2. Grafikoa. Bibrisa luze eta motzen portzentajea estres eta kontrol taldeen barruan.



Eremu irekiko probari dagokionean, ez zen ezberdintasunik ageri ibilge iragandako denboran, ez eta saguek ibilitako distantzian ere. Hala ere, eta estresak ezberdintasun esanguratsurik eragin ez bazuen ere, farmakoak saguek eremuaren erdialdean denbora gehiago pasa zezaten eragin zuen ($F_{[1,47]}=4.32;p=0,04$).

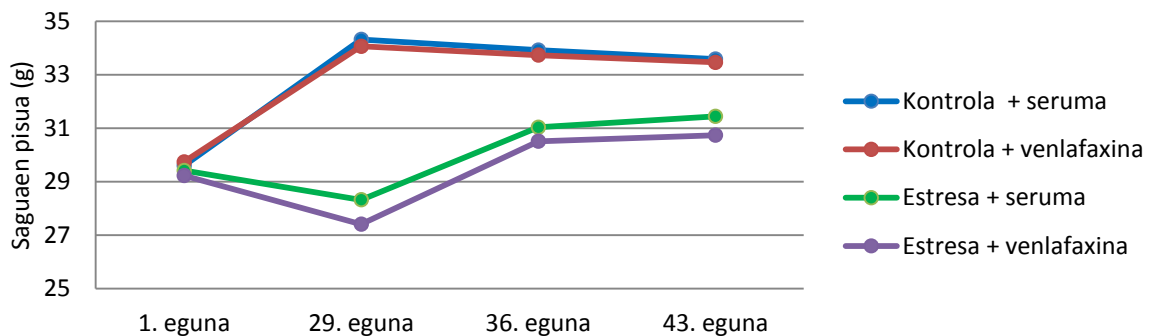
3. Grafikoa. Venlafaxinaren eragina eremu irekiko testean kaxako erdialdean iragandako denboran.



3.4.2 Estresaren eragina gorputz pisuan

Lan honetan, estresak saguek behar beste pisu ez irabaztea eragin zuen. Lagin errepikatuentzako frogak adierazi zuenez, sagu estresatuak ez zuten kontrolak bezain beste pisu irabazi denboran zehar ($F_{[1,94]}=58.34;p=0.000$). Venlafaxinak ez zuen aldaketarik eragin gorputz pisuan.

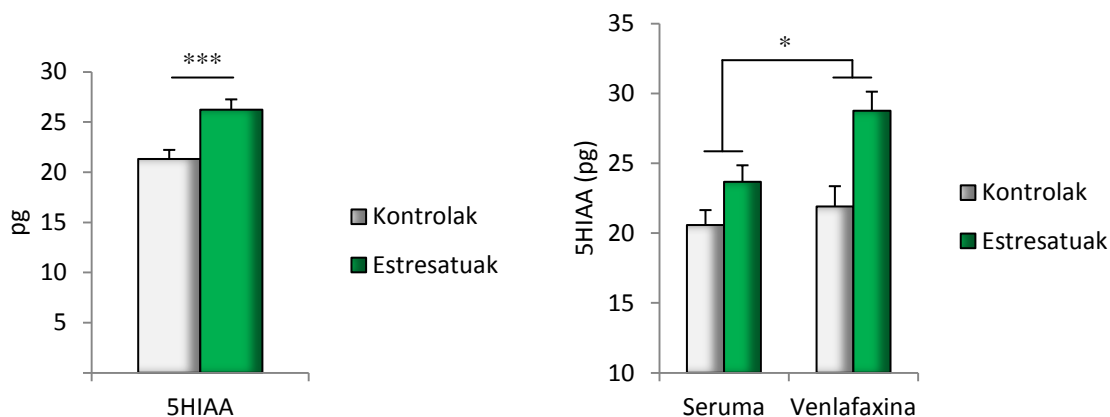
4. Grafikoa. Saguen pisuaren bilakaera egoera basaletik hasi eta esperimentua amaitu artean.



3.4.3 Bide serotoninergikoa kortex prefrontalean

Kortex prefrontaleko 5HIAAri dagokionean, analisi unibarianteak erakutsi zuen *estresa* eta *farmakoa* faktoreek kortex prefrontaleko 5HIAA mailan eragina izan zutela. Estresak 5HIAA maila areagotu zuen ($F_{[1,47]}=14.88;p=0.000$), eta venlafaxinak ere norabide berean eragin zuen igoera ($F_{[1,47]}=4.32;p=0.017$). Hala ere, ez zen bi faktoreen arteko elkarreaginik aurkitu.

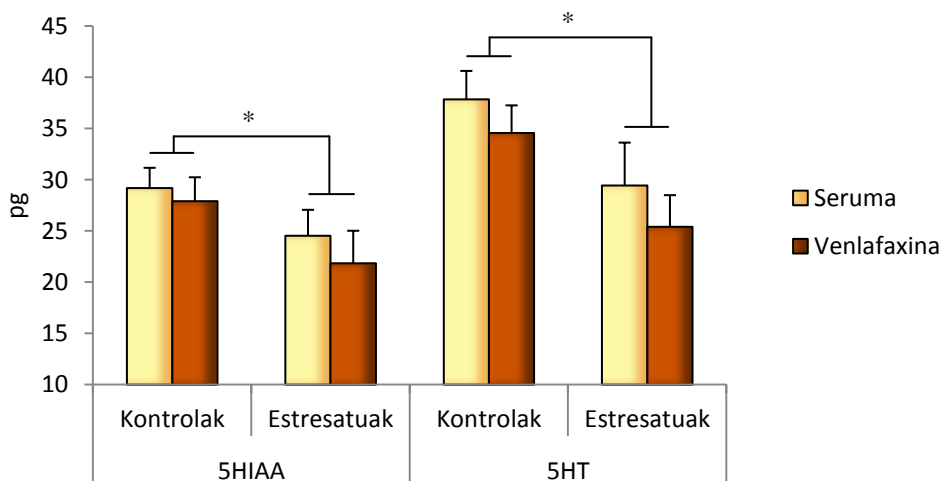
5. Grafikoa. Estresa eta venlafaxinaren eragina cortex prefrontaleko 5HIAA mailetan.



3.4.4 Bide serotoninergikoa hipokanpoan

Analisi unibarianteak adierazi zuenez, estresak hipokanpoko 5HIAA maila ($F_{[1,49]}=4.44; p=0.042$) eta 5HT maila murriztu zituen ($F_{[1,49]}=6.8; p=0.012$). Venlafaxinak ez zuen eraginik izan hipokanpoko bide serotoninergikoan, eta *estresa* eta *farmakoa* faktoreek ez zuen elkarreaginik erakutsi.

6. Grafikoa. Estresaren eragina hipokanpoko 5HIAA eta 5HT maila.



4. Ondorioak

Emaitzei erreparatuta, ezegonkortasun sozial kronikoaren estresak sagu emeetan antxietate-depresio zantzuko sintomak eragin dituela esan dezakegu: SPTn nabarmendutako anhedonia batetik eta *barbering* jokabidea areagotzea bestetik. Bestalde, OF proban estresatu eta kontrolen artan alderik nabarmendu ez bada ere, litekeena da OF prozedura emeetan aldaketak igartzeko aproposa ez izatea (Kokras eta Dalla, 2014; Simpson eta Kelly, 2012). Izan ere, proba hori sagu arrentzako sortu zen, eta sagu emeen lokomozioa azkarragoa eta luzeagoa dela ikusi da. Hots, baliteke emeetan zehaztasuna lortzeko proba eremu handiagoan edota denbora luzeagoan egin behar izatea. Gorputz pisuan ere eragin du estresak. Esperimentua hasi aurretik sujetu guztien

pisua antzerakoa bazen ere, esperimentuan zehar estresatutakoek pisua galdu dute eta ostera pisua hartzen hasi badira ere, ez dute kontrolek adina irabazi. Aktibitate serotoninergikoaren inguruan, estresatuen hipokanpoan aurkitutako 5HT maila baxuak bat datoz depresioaren hipotesi monoaminergikoarekin. Era berean, hipokanpoko 5HIAA metabolito maila txikiagoek estresatuetan serotonina eskasia adieraz dezake. Hala ere ikerketa sakonagoa behar litzake urritasun hori triptofano aitzindaritik 5HT gutxi sintetizatu delako edo 5HIAAren bidetik asko metabolizatu delako gertatu den jakiteko. Kortex prefrontalean aldiz, 5HIAA gehiago ageri dute estresatuek, nahiz eta 5HTn ezberdintasunik ez egon. Horrek, egitura honetan estresatuek kontrolek baino aktibitate serotoninergiko handiagoa dutela iradokitzen du.

Venlafaxinari dagokionean, ez du kasu guztietan esperotako emaitza eman. Ez du estresaren eraginik lehengoratu jokabide probetan, eta gainera, badirudi venlafaxinak berak anhedonia eragin duela bere kaxa. OF proban aldiz, badirudi efektu antsiolitikoa izan duela farmakoak, saguak kaxaren ertzetan ezkutuan ibili beharrean eremu erdialdean denbora gehiago pasa baitute. Gorputz pisuari dagokionean, venlafaxinak ez du inolako eraginik erakutsi, bai ordea kortex prefrontaleko 5HIAA mailan, metabolito maila handiagoak baitituzte farmakoa jasotakoek. Azken emaitza hau tentuz hartu beharrekoa da, baliteke eta estresak eragindako 5HIAA igoera aldagai honetan eragiten egotea.

Azpmarratzekoa da analisiek ez dutela aldagai bakar batean ere *estresa* eta *farmakoa* faktoreen arteko elkarreraginik antzeman. Eraitza hau sujetu gehiago izanez gero aldatuko litzake agian. Bestalde, baliteke venlafaxinak sintoma depresiboekiko duen efektua emeetan espero bezain zehatza ez izatea.

Laburbilduz, estres eredia baliagarria izan da antsietate-depresio antzerako sintomak eragiteko. Venlafaxinak ordea, partzialki soilik lortu du sintoma horiek leheneratzea.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Estresak eta venlafaxinak 5HTn eta 5HIAAn izan duten eragina ikusita, interesgarria litzake bide serotoninergikoaren ikuspegi zabalago bat lortzea, 5HTren aitzindari den triptofanoa eta 5HIAAren ondorengo metabolitoak 3-hidroxikinurenina eta azido kinurenikoa neurtuz. Sistema immunitarioa aztertzeak ere patofisiologiaren ikuspegi zabalagoa izaten lagunduko luke.

Bestalde, emeen aldaketa biologikoak antzemateko prozedura zehatzagoak garatzeko beharra ere badago.

6. Erreferentziak

- Herzog, C. J., Czéh, B., Corbach, S., Wuttke, W., Schulte-Herbrüggen, O., Hellweg, R., ... Fuchs, E. (2009). Chronic social instability stress in female rats: A potential animal model for female depression. *Neuroscience*, 159(3), 982–992.
- Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 6, 4–6.
- Kokras, N., & Dalla, C. (2014). *Sex Differences in Animal Models of Psychiatric Disorders*. *British journal of pharmacology*.
- Mogil, J. S. (2016). Perspective: Equality need not be painful. *Nature*, 535(7611), S7–S7.
- Paula A. Johnson, Fitzgerald, T., Salganicoff, A., Wood, S. F., & Goldstein, J. M. (2014). *Why Women 's Health Can 't Wait*. Brigham and Women's Hospital.
- Prendergast, B. J., Onishi, K. G., & Zucker, I. (2014). Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 40, 1–5.
- Schmidt, M. V., Scharf, S. H., Liebl, C., Harbich, D., Mayer, B., Holsboer, F., & Müller, M. B. (2010). A novel chronic social stress paradigm in female mice. *Hormones and Behavior*, 57(4-5), 415–20.
- Shah, K., McCormack, C. E., & Bradbury, N. A. (2014). Do you know the sex of your cells? *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 306(1), C3–18.
- Simpson, J., & Kelly, J. P. (2012). An investigation of whether there are sex differences in certain behavioural and neurochemical parameters in the rat. *Behavioural Brain Research*, 229(1), 289–300.

Xing, Y., He, J., Hou, J., Lin, F., Tian, J., & Kurihara, H. (2013). Gender differences in CMS and the effects of antidepressant venlafaxine in rats. *Neurochemistry International*, 63(6), 570–5.

7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa hau Eusko Jaurlaritzaren Ikertzaileak Prestatzeko 2014ko Doktoretza-aurreko bekari eta Espainiako Ekonomia eta Lehiakortasun Ministerioaren proiektuari (PSI2015-63658-R) esker burutu da.

Egileek UPV/EHUko SGIkerren giza babesa eta tekniko eskertzen dute

Eskerrik asko Joxeba Lizeaga Arostegi ingeniari eta lagunari, ezegonkortasun sozial kronikoan taldekatzerakoan subjektuak birritan elkarrekin ez egokitzeko diseinatutako konbinazioengatik.