

MIGUEL JOSÉ RANGEL JUNIOR

**PAPEL DO HIPOTÁLAMO LATERAL E TÁLAMO ANTERIOR NAS RESPOSTAS
CONTEXTUAIS NA DERROTA SOCIAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais.

Orientador: Prof Dr. Newton Sabino Canteras

Versão original

São Paulo
2017

RESUMO

RANGEL JR, M. J. R. **Papel do hipotálamo lateral e tálamo anterior nas respostas contextuais na derrota social.** 2017. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Relações entre machos de roedores muitas vezes se dão com a manifestação de comportamentos agressivos, em um embate em que se define um perdedor e um ganhador. O macho perdedor, de acordo com experimentos realizados no laboratório, apresenta comportamentos de defesa (avaliação de risco) quando exposto ao contexto da derrota social. Na expressão da defesa condicionada, estruturas do hipotálamo lateral devem ser importantes, que são também mobilizadas durante o confronto. No hipotálamo lateral destacamos a a parte justadorsomedial do hipotálamo lateral (LHAjd) que tem conexões com o sistema septo-hipocampal e projeta-se liga ao pré-mamilar dorsal (PMD), crítico para a expressão de comportamentos de defesa. Por outro lado, o PMD, que é uma estrutura altamente mobilizada durante o confronto social, tem conexões com o núcleo anteromedial do tálamo (AMv), estrutura já conhecida pela sua importância na aquisição da memória contextual e espacial. Assim, no presente trabalho, investigamos o papel do LHAjd na expressão e do AMv na aquisição da defesa condicionada na derrota social. Nos animais com lesão do LHAjd, observamos diminuição nos comportamentos de avaliação de risco durante exposição ao contexto. Nos animais com lesão do AMv o mesmo efeito. Dado os efeitos das lesões no AMv, elaboramos um paradigma para estudo em camundongos, a fim de se realizar inativações pontuais com farmacogenética nos neurônios glutamatérgicos em animais transgênicos durante a derrota social. Foi observado o mesmo padrão em camundongos transgênicos vGlut2-cre inativados com farmacogenética, não havendo influência nos comportamentos durante a derrota social. Inativações antes do contexto não causaram efeito na defesa condicionada. As inativações durante a derrota, no entanto, não tiveram efeito quando o residente agressivo está na exposição ao contexto. Os dados sugerem que o LHAjd tem papel na expressão da defesa condicionada, enquanto que o AMv tem papel na aquisição da defesa condicionada ao contexto, mas não no reconhecimento do residente agressivo.

Palavras-chave: Derrota social. Circuitaria neural. Tálamo anterior. Hipotálamo lateral. Contexto.

ABSTRACT

RANGEL JR, M. J. R. **Role of the lateral hypothalamus and anterior thalamus in memory in social defeat.** 2017. 92 p. PhD thesis (Morphofunctional Sciences) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Male rodents may interact aggressively, and from the agonistic encounter, it results a winner and a defeated animal. Accordingly, the defeated male shows defensive behaviors (risk assessment) to the social defeat-related context. Contextual responses are known to rely on hippocampal processing, and one of the main targets of the hippocampal system is the justodorsomedial part of lateral hypothalamus (LHA_{jd}), which projects to dorsal preamillary nucleus (PMD), known to be involved in the expression of social defensive behaviors. Notably, PMD, a hypothalamic site highly responsive to the social defeat, in turn, projects to the ventral part of thalamic anteromedial nucleus (AM_v), previously shown to be involved in the acquisition of spatial and contextual memory to predatory threats. Thus, in present study, we investigated the role of LHA_{jd} in expression and of AM_v in acquisition of social defeat conditioned defensive behaviors. In LHA_{jd} lesioned animals, we observed a decrease in risk assessment behaviors during exposure to the social defeat associated context, but not during the social defeat itself, suggesting a role in the expression of contextual but not in the innate social defeat. In AM_v lesioned animals, we observed that the animals lost contextual defensive response, suggesting a role in the acquisition and/or expression of contextual responses. Next, using pharmacogenetic inhibition, we investigated in vGlut2-cre transgenic mice the role of the AMV in the acquisition and expression of contextual defensive behavior. We have found that AMV inactivation prior to the social defeat, but not prior to the exposure to the social defeat related context, was able to decrease contextual responses in animals tested without the presence of the male aggressor, but not in the situation where the male aggressor was present. Overall, our results suggest that the LHA_{jd} has a role in the expression of conditioned defense, and that the AMV is involved in the acquisition of contextual fear responses, but not in social recognition of aggressive male.

Keywords: Social defeat. Neural circuitry. Anterior thalamus. Lateral hypothalamus. Context.

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍTIOS NEURAIIS ENVOLVIDOS NA EXPRESSÃO DA DEFESA INATA NA DERROTA SOCIAL

Relações entre coespecíficos possuem papel crucial na reprodução e no estabelecimento de territórios e hierarquias: entre machos de roedores que não se conhecem, essas relações se dão quase sempre de forma agressiva, definindo um macho perdedor (subalterno) e um macho vencedor (dominante) (para revisão, ver KREBS et al., 1996). Geralmente, interações desse tipo se dão entre um indivíduo residente a um território, que vence a disputa, e um intruso, que é derrotado (para revisão, ver KREBS et al., 1996). No caso de roedores, o indivíduo perdedor apresenta uma série de comportamentos de defesa, como imobilidade e posições em que ele expõe o ventre (posição *on-the-back*), protegendo o dorso, como forma de diminuir os ataques do coespecífico agressivo (BLANCHARD et al., 1977; GRANT, 1963; GRANT; MACKINTOSH, 1963; MICZEK; DE BOER, 2005; MOTTA et al., 2009; TAKAHASHI; BLANCHARD, 1982). Vale dizer que o animal derrotado passa por uma série de mudanças neuroendócrinas e comportamentais, que alguns autores consideram como base para definir os fenômenos pós derrota social como um modelo animal de depressão (KOOLHAAS et al., 1997).

Visto a especificidade desses comportamentos, existe uma série de sítios neurais que estão envolvidos nas respostas que compõe os comportamentos de defesa em uma interação social agonística. Em laboratório, foi observado em diversas espécies (como por exemplo, camundongo, hamster e rato), praticamente o mesmo padrão de mobilização dos sítios neurais nos intrusos imediatamente após o confronto com o dominante. Assim, nestes animais, aumentos expressivos da expressão da proteína Fos foram descritos no giro do cíngulo, no núcleo septal lateral, setores do núcleo intersticial da estria terminal, bem como diversos setores amigdalares, hipotalâmicos e do tronco encefálico (KOLLACK-WALKER et al., 1997; 1999; MATSUDA et al., 1996; NIKULINA et al., 1998; MOTTA et al., 2009). Além disso, há mobilização dos núcleos medial e posterior da amígdala (KOLLACK-WALKER et al., 1999; MOTTA et al., 2009). No hipotálamo, o intruso apresenta uma ativação do núcleo paraventricular, bem como de elementos do circuito sexualmente dimórfico da zona medial, como por exemplo, a área pré-óptica medial, a parte ventrolateral do

núcleo ventromedial, o núcleo tuberal e o núcleo pré-mamilar ventral (KOLLACK-WALKER et al., 1997; 1999; MOTTA et al., 2009; VEENING et al., 2005), que reconhecemos como sendo o circuito reprodutor do hipotálamo medial. Dos núcleos desse circuito, o VMHvl é um dos mais estudados. Esse sítio hipotalâmico recebe projeções maciças do MEA e do BST e se projeta reciprocamente para outros núcleos na zona medial do hipotálamo, para a parte dorsomedial e lateral da substância cinzenta periaquedutal (PAGdm e PAGl) e para o núcleo peripeduncular (PP) núcleo (CANTERAS et al., 1994; CANTERAS et al., 1995; SAKURAI et al., 2016). O VMHvl, como já citado, apresenta função na derrota condicionada via MEA, principalmente por conta de seu processamento de pistas feromonais (conexões diretas do bulbo olfatório acessório) e olfatórias (conexões indiretas do bulbo olfatório principal, via COA lateral) no reconhecimento social, influenciando diretamente e indiretamente (via BST, que também apresenta papel na expressão e aquisição da derrota condicionada) toda a coluna medial do hipotálamo (BERGAN et al., 2014; FALKNER et al., 2014; FALKNER et al., 2016; HASHIKAWA et al., 2016; LUITEN et al., 1985; MARKHAM et al., 2008; 2009; 2010; SAKURAI et al., 2016; SWANSON; PETROVICH, 1998; VOCHTELOO; KOOLHAAS, 1987). Ademais a esses estudos conectivos, estudos funcionais mostram que ele por si só parece importante tanto para organizar as respostas dos intrusos derrotados quanto as respostas agressivas e motivacionais dos residentes agressivos (FALKNER et al., 2014; FALKNER et al., 2016; LIN et al., 2011; ROELING et al., 1994; SAKURAI et al., 2016; YANG et al., 2013).

1.2 SÍTIOS NEURAIIS ENVOLVIDOS NA EXPRESSÃO DA DEFESA CONDICIONADA NA DERROTA SOCIAL

Os animais derrotados se lembram do evento com um co-específico agressivo, apresentando comportamentos de defesa quando expostos ao residente em que o derrotou e até mesmo a outro indivíduo não agressivo (BLANCHARD et al., 1995; LAI & JOHNSTON, 2002; PETRULLIS et al, 2004; POTE GAL et al., 1993; RAZZOLI et al., 2006; RAZZOLI et al., 2007). Este último fenômeno foi descrito na literatura como “derrota condicionada” (POTE GAL et al., 1993). Estudos realizados no laboratório mostram que o intruso derrotado se esquiva e foge do local ao qual foi derrotado previamente por um residente, além de realizar uma exploração cautelosa do ambiente por meio de comportamentos de avaliação de risco (FATUR I; RANGEL JR

et al., 2014). O procedimento utilizado no laboratório trata-se apenas de expor o animal ao contexto (ambiente) da derrota social, sendo diferente de outros estudos de memória da derrota social em que o intruso é exposto ao próprio residente que o derrotou impossibilitado de atacar ou a um coespecífico não agressivo (no caso da “derrota condicionada” descrita por Potegal et al., 1993, isso ocorre na própria caixa moradia do intruso derrotado).

Estudos do nosso laboratório sugerem um papel importante do hipotálamo medial na expressão dos comportamentos de defesa na exposição ao contexto de derrota social. A série de núcleos hipotalâmicos sexualmente dimórficos é mobilizada durante a exposição ao contexto associado à derrota social (FATURI; RANGEL JR et al., 2014). Um núcleo específico dessa região hipotalâmica, a parte dorsomedial do núcleo premamilar dorsal (PMD), além de ser importante na expressão de comportamentos de defesa passiva no momento do encontro agonístico, é importante na expressão dos comportamentos de avaliação de risco, visto ter sua expressão de Fos aumentada na exposição ao contexto e que inativações antes da exposição diminuem os comportamentos de defesa apresentados pelos intrusos derrotados (FATURI; RANGEL JR et al., 2014). Outras estruturas, como o núcleo medial da amígdala e o septo lateral apresentam significativa expressão de proteína Fos na exposição ao contexto e provavelmente possuem papel crucial na expressão dos comportamentos de defesa (FATURI; RANGEL JR et al., 2014). Usando a derrota condicionada, verificou-se que o núcleo intersticial da estria terminal (BST) possui papel importante na expressão, já que a inativação com muscimol abole a expressão de comportamentos de defesa, mas não interfere na aquisição da memória, núcleo que também teve a expressão de Fos aumentada na exposição ao contexto (FATURI ; RANGEL JR et al., 2014; MARKHAM et al., 2009).

De todas as áreas observadas nesse estudo, além do PMD, a área hipotalâmica lateral chamou a atenção. Esta é uma região do hipotálamo ainda relativamente pouco conhecida. Desde a última década, estudos vêm sendo feitos para destrinchar as funções e conexões dessa região hipotalâmica (GOTO et al., 2005; HAHN; SWANSON, 2010; HAHN; SWANSON, 2012; HAHN; SWANSON, 2015). Para nosso estudo, foi mostrado que nessa área, dois núcleos são particularmente importantes para investigação na derrota social, dado suas conexões: a parte justadorsomedial (LHAjd) e a parte justaparaventricular (LHAjp), que apresentam íntimas conexões com os núcleos socialmente responsivos (o MPN, o VMHvl e o PMV;

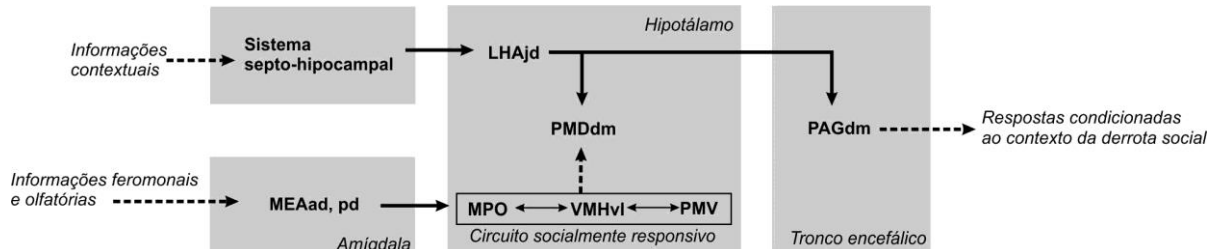
HAHN; SWANSON, 2010; HAHN; SWANSON, 2012). No nosso laboratório mostramos que durante a derrota social animais subordinados mobilizam o LHAjd (FATURI; RANGEL JR et al., 2014; HAHN; SWANSON, 2012; MOTTA; CANTERAS, 2015). Este núcleo é dominado por aferências do sistema septo-hipocampal, por isso, a expressão dos comportamentos defensivos mediada pelo LHAjd provavelmente é dependente das aferências do sistema septo-hipocampal (HAHN; SWANSON, 2012). No nosso laboratório verificamos que o septo lateral ventral (LSv) tem expressão de Fos aumentada no contexto e estudos com inativação mostraram que o septo lateral (LS) é fundamental na expressão dos comportamentos de defesa e na diminuição dos comportamentos agressivos, visto que a ativação de receptores gabaérgicos com muscimol antes da exposição ao co-específico não agressivo abolem a expressão dos comportamentos de defesa e restituem os comportamentos agressivos dos animais previamente derrotados (MCDONALD et al., 2012).

Conforme ilustrado na figura 1, tanto o LHAjd como o circuito reprodutor do hipotálamo medial se projetam para a parte dorsomedial do núcleo pré-mamilar dorsal (PMDdm), o qual apresenta uma grande mobilização durante a derrota social (MOTTA et al., 2009). É interessante também que durante o estresse de restrição, tanto o LHAjd como o PMDdm, mas não o circuito reprodutor da zona medial do hipotálamo, são ativados e, portanto, responsivos ao estresse de restrição física (MOTTA; CANTERAS, 2015). Desta forma, ressaltamos que durante o confronto social, o subordinado também é mantido numa restrição física pelo agressor dominante. Portanto, achamos que a função do LHAjd na expressão da defesa condicionada tenha alguma relação com o estresse de restrição, dado as informações contextuais que ele recebe do sistema septo-hipocampal. Neste sentido, decidimos primeiramente investigar a participação do LHAjd na derrota social usando lesões por NMDA. Assim, observamos o efeito da ablação desse núcleo tanto para o encontro agonístico, quanto para a exposição ao contexto.

Conforme ilustramos na Figura 1, em trabalho recente de nosso grupo de pesquisa, notamos que a expressão da resposta contextual associada à derrota social mobiliza o sistema reprodutor do hipotálamo (possivelmente influenciado por pistas sociais veiculadas pelo núcleo medial da amígdala) bem como o LHAjd (possivelmente mobilizado por pistas contextuais processadas pelo sistema septo-hipocampal; FATURI; RANGEL JR et al., 2014). Assim, como um dos objetivos deste

estudo, investigamos a participação do LHAjd na expressão da resposta contextual à derrota social.

Figura 1 - Esquema do circuito neural envolvido na expressão da resposta contextual na derrota social.



Fonte: Rangel Jr (2017).

1.3 SÍTIOS NEURAIIS ENVOLVIDOS NA AQUISIÇÃO DA DEFESA CONDICIONADA NA DERROTA SOCIAL

O conhecimento acerca da mediação neural na aquisição da defesa condicionada na derrota social é escasso. Na realidade, os estudos funcionais relacionados à aquisição da memória da derrota social estão relacionados à “derrota condicionada”, que, como já sugerido anteriormente, acaba sendo um fenômeno distinto da exposição ao ambiente em que o intruso foi derrotado: a “derrota condicionada” trata-se unicamente de expressão de comportamentos de defesa e ausência de expressão de comportamentos agressivos a um coespecífico não agressivo quando o intruso derrotado encontra-se em sua própria caixa moradia (HUHMAN et al., 2003; POTEAL et al., 1993). Entretanto, por ser um fenômeno dependente da memória de uma derrota social, esses trabalhos podem guiar os estudos funcionais acerca da expressão dos comportamentos de defesa expressos ao contexto em que o intruso sofreu a derrota, que nunca foram feitos.

Com estudos utilizando a “derrota condicionada” como modelo, foi constatado que o núcleo medial da amígdala (MEA) e o basolateral (BLA) possuem importância na aquisição e expressão desse fenômeno, sendo o núcleo basolateral crucial na consolidação mnemônica e o núcleo medial na percepção das pistas feromoniais do coespecífico (JASNOW et al., 2005; MARKHAM; HUHMAN, 2008). Por fim, o córtex pré-frontal medial parece ser um importante mediador da aquisição da “derrota condicionada”, já que sua inativação facilita a consolidação mnemônica da derrota,

mas não é importante nas alterações de plasticidade de sináptica relacionadas ao fenômeno (MARKHAM et al., 2012).

Novamente, deve-se salientar que a “derrota condicionada” não se trata de expor o animal ao contexto da derrota: neste caso, o intruso deveria ser exposto ao ambiente em que sofreu a derrota prévia. Todavia, os resultados acima descritos são importantes para delimitar sítios neurais potencialmente envolvidos no medo contextual após a derrota social.

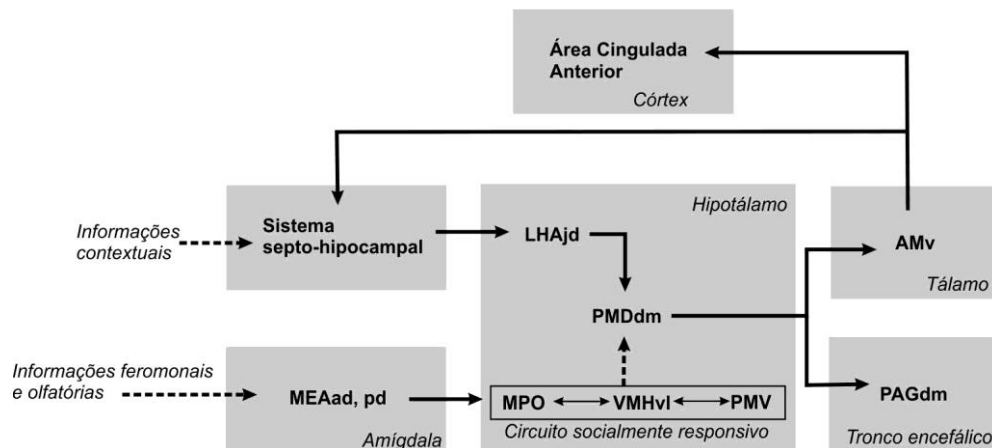
Para começarmos a desvendar esse sistema envolvido na memória contextual à derrota social, vamos nos remeter aos estudos que avaliaram mecanismos de formação da memória contextual à exposição ao predador ou ao seu cheiro. Tanto na derrota social como na exposição ao predador, o PMD está particularmente mobilizado (MOTTA et al., 2009; GROSS; CANTERAS, 2012). Especificamente com relação aos mecanismos mnemônicos envolvidos na reação de defesa contextual ao predador ou ao seu cheiro, mostrou-se que o PMD tem um papel bastante relevante, de tal forma que a inativação farmacológica deste núcleo previamente a exposição predatória reduz drasticamente as respostas de medo contextual ao predador ou seu cheiro (CANTERAS et al., 2008; DO MONTE et al., 2008). A influência do PMD na formação da memória contextual de medo deve ocorrer através de suas projeções para a parte ventral do núcleo anteromedial do tálamo (AMv; CARVALHO-NETTO et al., 2010), um dos principais alvos talâmicos do PMD (CANTERAS; SWANSON, 1992; RISOLD; SWANSON, 1997).

Os núcleos anteriores do tálamo são tradicionalmente conhecidos pelo seu papel na formação da memória espacial e seu papel na memória afetiva tem sido negligenciado (AGGLETON et al., 1996; BYATT; DALRYMPLE-ALFORD, 1996, MITCHEL; DALRYMPLE-ALFORD, 2009; VAN GROEN et al., 1999), entretanto, esse núcleo talâmico possui um papel importante na defesa ao contexto quando o animal foi previamente exposto a um predador: lesões com NMDA no AMv abolem os comportamentos de avaliação de risco no contexto nos animais que apresentaram defesa quando expostos a um predador do dia anterior sem influenciar nos comportamento de defesa inata (CARVALHO-NETTO et al., 2010).

Conforme ilustramos na Figura 2, esta influência do núcleo anteromedial do tálamo na formação da memória, por sua vez, deve se dar por meio de suas projeções para áreas do córtex, principalmente o córtex cingulado anterior e córtex retrosplenial (HORIKAWA et al., 1988; RISOLD; SWANSON, 1995; SHIBATA, 1993; THOMPSON

; ROBERTSON, 1987; VAN GROEN et al., 1999). Uma densa projeção de fibras foi observada partindo do AMv para a parte agranular da área retrosplenial (RISOLD ; SWANSON, 1995), uma área onde lesões eletrolíticas ou neurotóxicas impedem a expressão de medo contextual relacionado ao choque nas patas (condicionamento clássico; KEENE; BUCCI, 2008A, 2008B). Provavelmente a área agranular retrosplenial está envolvida no processamento do medo contextual através de suas projeções para o córtex pós-rinal, outra região envolvida no condicionamento do medo contextual, supostamente mediada por suas projeções para a formação hipocampal (BUCCI et al., 2000; BURWELL & AMARAL, 1998; BURWELL et al., 2004; KEENE & BUCCI, 2008A, 2008B). Assim sugerimos que as vias tálamo-corticais, alvos do circuito reprodutor da zona medial do hipotálamo (em particular do núcleo pré-mamilar dorsal), como ilustradas na figura 1, esteja influenciando a aquisição da memória.

Figura 2 – Esquema do provável circuito neural envolvido na aquisição das respostas contextuais na derrota social.



Fonte: Rangel Jr (2017).

Dado suas conexões com o córtex e consequente papel na formação de memória, espera-se que o AMv tenha um papel na aquisição da memória e não na expressão. Um trabalho recente do laboratório já demonstrou que apenas a inativação com muscimol antes da exposição a um predador abole os comportamentos de defesa durante o contexto (DE LIMA et al., 2016). Para testar a hipótese de que também na derrota social o AMv tem papel apenas na aquisição, a técnica de inativação farmacogenética pode ajudar a resolver essa questão, além de que ela permite estudar que tipos de neurônios são importantes, usando animais transgênicos (KRASHES et al., 2011). Essa técnica utiliza receptores sintéticos ativados

exclusivamente por drogas também sintéticas (DREADD's, do inglês *designer receptors exclusively activated by designer drugs*; KRASHES et al., 2011). Esses receptores são ativados por um fármaco inerte, o *clozapine-N-oxide* (CNO; KRASHES et al., 2011). Dado que no tálamo os neurônios são predominantemente glutamatérgicos (ALLEN INSTITUTE FOR BRAIN SCIENCE, 2004; KANEKO; FUJYIAMA, 2002), também testamos se a inativação de neurônios glutamatérgicos é importante na formação da memória. Para isso, usamos camundongos transgênicos que produzem a enzima Cre recombinase nos neurônios glutamatérgicos (camundongos Vglut2-ires-cre), a fim de que se possa injetar um vírus que dependa dessa enzima para expressar o receptor para o CNO. Dessa forma, somente neurônios glutamatérgicos serão inativados com a injeção do CNO.

O segundo objetivo do trabalho, então, foi investigar a aquisição da memória na defesa condicionada, estudando-se a ligação talâmica do hipotálamo com o córtex, inicialmente a partir de lesões com NMDA. Em seguida, estudos com inativação farmacogenética foram feitos em camundongos.

6 CONCLUSÕES

Nossos resultados reforçam a hipótese de que o LHAjd tem importância na expressão da defesa condicionada na derrota social e que o AMv tem importância na aquisição. As lesões no LHAjd mostram que existe papel desse núcleo hipotalâmico nos comportamentos de avaliação de risco durante a exposição ao contexto. Tal resultado é consistente com uma observação feita em trabalho do nosso laboratório que mostra aumento da expressão da proteína Fos dessa região na exposição ao contexto (FATURÍ; RANGEL JR et al., 2014).

O mesmo é observado com as lesões do AMv. Esses resultados são semelhantes aos encontrados no modelo de exposição ao predador (CARVALHO-NETTO et al., 2010; DE LIMA et al., 2016). Com o núcleo talâmico, é possível concluir que ele provavelmente está envolvido na aquisição, notadamente seus neurônios glutamatérgicos. Ademais, esse núcleo parece mais envolvido em respostas contextuais do que no reconhecimento social, dado que para

esse último fenômeno biológico, outros sistemas, tais como aqueles que envolvem o MEA e o BST, devem ter mais importância.

Por fim, concluímos a validade do uso de camundongos nos estudos das vias neurais da agressão e derrota social, e que eles são bons modelos para esses estudos.

REFERÊNCIAS¹

ALLEN INSTITUTE FOR BRAIN SCIENCE. Slc17a6 - RP_050921_01_E03 - coronal. **Allen Mouse Brain Atlas**. Disponível em: <http://www.mouse.brain-map.org/experiment/show/73818754>.

AGGLETON, J. P.; HUNT, P. R.; NAGLE, S.; NEAVE, N. The effect of selective lesions within the anterior thalamic nuclei on spatial memory in the rat. **Behavioral Brain Research**, v. 81, p. 189-198, 1996.

BERDOY, M.; DRICKAMER, L.C. Comparative Social Organization and Life History of *Rattus* and *Mus*. Em WOLFF, J. Q.; SHERMAN, P. W. (Orgs). **Rodent Societies: An Ecological and Evolutionary Perspective**. Chicago, University of Chicago Press, p. 380-393, 2007.

BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C.; TAKAHASHI, T.; KELLEY, M. J. Attack and defensive behavior in the albino rat. **Animal Behaviour**, v. 25, p. 622-634, 1977.

BLANCHARD, R. J.; GRIEBEL, G.; BLANCHARD, D. C. The mouse defense test battery: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1; p. 97-116, 2003.

BLANCHARD, D. C.; SPENCER, R. L.; WEISS, S. M.; BLANCHARD, R. J.; MCEWEN, B.; SAKAI, R. R. Visible burrow system as a model of chronic social stress: Behavioral and neuroendocrine correlates. **Psychoneuroendocrinology**, v. 20, n. 2, p. 117-134, 1995.

BUCCI, D.J.; PHILLIPS, R.G.; BURWELL, R.D. Contributions of postrhinal and perirhinal cortex to contextual information processing. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, p. 882-894, 2000.

BURWELL, R.D.; AMARAL, D.G. Cortical afferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 398, p. 179-205, 1998.

BURWELL, R.D.; SADDORIS, M.P.; BUCCI, D.J.; WIIG, K.A. Corticohippocampal contributions to spatial and contextual learning. **Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 3826-3836, 2004.

BYATT, G.; DALRYMPLE-ALFORD, J. C. Both anteromedial and anteroventral thalamic lesions impair radial-maze learning in rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 110, n. 6, p. 1335-1348, 1996.

¹ De acordo com:

CANTERAS, N. S. The medial hypothalamic defensive system: Hodological organization and function implications. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 71, p. 481-491, 2002.

CANTERAS, N. S.; SWANSON, L. W. The dorsal premammillary nucleus: An unusual component of the mammillary body. **Proceedings of National Academy of Sciences**, v. 89, p. 10089-10093, 1992.

CANTERAS, N. S.; KROON, J.; DO-MONTE, F. H. M.; PAVESI, E.; CAROBREZ, A. P. Sensing danger through olfactory system : The role of the hypothalamic dorsal premammillary nucleus. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, p. 1228-1235, 2008.

CANTERAS, N. S.; MOTA-ORTIZ, S. R.; MOTTA, S. C. What ethologically based models have taught us about the neural systems underlying fear and anxiety. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 4, p. 321-327, 2012.

CARVALHO-NETTO, MARTINEZ, R. C. R.; BALDO, M. V. C.; CANTERAS, N. S. Evidence for the thalamic targets of the medial hypothalamic defensive system mediating emotional memory to predatory threats. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 93, p. 479-486, 2010.

CEZÁRIO, A. F.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; BALDO, M. V. C.; CANTERAS, N. S. Hypothalamic sites responding to predator threats – the role of the dorsal premammillary nucleus in unconditioned and conditioned antipredatory defensive behavior. **European Journal of Neuroscience**, v. 28, p. 1003-1015, 2008.

DE LIMA, M.A.X.; BALDO, M. V. C.; CANTERAS, N.S. A role for the anteromedial thalamic nucleus in the acquisition of contextual fear memory to predatory threats. **Brain Structure and Function**, in press, 2016.

DO-MONTE, F. H. M.; CANTERAS, N. S.; FERNANDES, D.; ASSREUY, J.; CAROBREZ, A. P. New perspectives on β -adrenergic mediation of innate and learned fear responses to predator odor. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 49, p. 13296-13302, 2008.

DONG, H.W; SWANSON, L.W. Projections from bed nuclei of the stria terminalis, posterior division: implications for cerebral hemisphere regulation of defensive and reproductive behaviors. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 471, n. 24, p. 396-433, 2004.

DUPIRE, A.; KANT, P.; MONS, N.; MARCHAND, A.R.; COUTUREAU, E.; DALRYMPLE-ALFORD, J.; WOLFF, M. A role for anterior thalamic nuclei in affective cognition: interaction with environmental conditions. **Hippocampus**, v. 23, n. 5, p.392-404, 2013.

FATURI, C. B.; RANGEL JR, M. J.; BALDO, M. V. C.; CANTERAS, N.S. Functional mapping of the circuits involved in the expression of contextual fear responses in socially defeated animals. **Brain Structure and Function**, v. 219, p. 931-946, 2014.

FRANKLIN, K; PAXINOS, G. **The mouse brain in stereotaxic coordinates**. 4 ed. Amsterdam: Academic Press, 360 p., 2012.

GOTO, M.; CANTERAS, N.S.; BURNS, G.; SWANSON, L.W. Projections from the subfornical region of the lateral hypothalamic area. **Journal of Comparative Neurology**, v. 493, p. 412-438, 2005.

GRANT, E. C. An analysis of the social behavior of the male laboratory rat. **Behaviour**, v. 21, p. 260-281, 1963.

GRANT, E. C.; MACKINTOSH. A comparison of the social postures of some common laboratory rodents. **Behaviour**, v. 21, p. 246-259, 1963.

GRAY, J.A.; MCNAUGHTON, N. The neuropsychology of anxiety. 2ª edição, **Oxford University Press**, Oxford, p. 440, 2000.

GROSS, C.; CANTERAS, N. S. The many paths to fear. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, p. 651-658, 2012.

HAHN, J. D.; SWANSON, L. W. Distinct patterns of neuronal inputs and outputs of the juxtaparaventricular and suprafornical regions of the lateral hypothalamic area in the male rat. **Brain Research Reviews**, v. 64, p. 14-103, 2010.

HAHN, J. D.; SWANSON, L. W. Connections of the Lateral Hypothalamic Area Juxtadorsomedial region in the male rat. **The Journal of comparative Neurology**, v. 520, p. 1831-1890, 2012.

HAHN, J. D.; SWANSON, L. W. Connections of the juxtaventromedial region of the lateral hypothalamic area in the male rat. **Frontiers System Neuroscience**, v. 9, p. 1-53, 2015.

HASHIKAWA, K.; HASHIKAWA, Y.; FALKNER, A.; LIN, D. The neural circuits of mating and fighting in male mice. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 38, p. 27-37, 2016.

HORIKAWA, K.; KINJO, N.; STANLEY, L. C.; POWELL, E. W. Topographic organization and collateralization of the projections of the anterior and laterodorsal thalamic nuclei to cingulate areas 24 and 29 in the rat. **Neuroscience Research**, v. 6, p. 31-44, 1988.

JASNOW, A. W.; SHI, C.; ISRAEL, J. E.; DAVIS, M.; HUHMANN, K. L. Memory of social defeat is facilitated by cAMP response element-binding protein overexpression in the amygdala. **Behavioral Neuroscience**, v. 119, n. 4, p. 1125-1130, 2005.

KANEKO, T.; FUJYIAMA, F. Complementary distribution of vesicular glutamate transporters in the central nervous system. **Neuroscience Research**, v. 42, n. 4, p. 243-250, 2002.

KEENE, C.S.; BUCCI, D.J. Contributions of the Retrosplenial and Posterior Cortices to cue-specific and contextual fear conditioning. **Behavioral Neuroscience**, v. 122, n. 1, p. 89-97, 2008a.

KEENE, C.S.; BUCCI, D.J. Neurotoxic lesions of retrosplenial cortex disrupt signaled and unsignaled contextual fear conditioning. **Behavioral Neuroscience**, v. 122, n. 5, p. 1070-1077, 2008b.

KOLLACK-WALKER, S.; WATSON, S. J.; AKIL, H. Social stress in hamsters: Defeat activates specific neurocircuits within the brain. **The Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 22, p. 8842-8855, 1997.

KOLLACK-WALKER, S.; DON, C.; WATSON, S. J.; AKIL, H. Differential expression of c-fos mRNA within neurocircuits of male hamsters exposed to acute or chronic defeat. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 11, p. 547-559, 1999.

KOOLHAAS, J. M.; MEERLO, P.; DE BOER, S. F.; STRUBBE, J. H.; BOHUS, B. The Temporal Dynamics of the Stress Response. **Neuroscience and Behavioral Reviews**, v. 21, p. 775-782, 1997.

KRASHES, M.J.; KODA, S.; YE, C.; ROGAN, S.C.; ADAMS, A.C.; CUSHER, D.S.; MARATOS-FLIER, E.; ROTH, B.L; LOWELL, B.B. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 4, p.1424-1428, 2011.

KREBS, J. R.; DAVIES, N. B. Introdução à Ecologia Comportamental. **São Paulo: Atheneu**, 420 p, 1996.

LAI, W.S. & JOHNSTON, R.E. Individual recognition after fighting by golden hamsters: a new method. **Physiology & Behavior**, v. 76, n. 2, p. 225-239, 2002.

LAI, W.S.; RAMIRO, L.L.R.; HELENA, A.Y.; JOHNSTON, R.E. Recognition of familiar individuals in golden hamsters: a new method and functional neuroanatomy. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 49, p. 11239-11247, 2005.

LIN, D.; BOYLE, M.P.; DOLLAR, P.; LEE, H.; LEIN, E.S.; PERONA, P.; ANDERSON, D.J. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. **Nature**, v. 470, n. 7333, p. 221-226, 2011.

MACLAREN, D.A.; BROWNE, R.W.; SHAW, J.K.; RADHAKRISHNAN, S.K.; KHARE, P.; ESPAÑA, R.A.; CLARK, S.D. Clozapine N-Oxide Administration Produces Behavioral Effects in Long–Evans Rats: Implications for Designing DREADD Experiments. **eNeuro**, v. 3, n. 5, p.ENEURO-0219, 2016.

MARCHAND, A.; FAUGERE, A.; COUTUREAU, E.; WOLFF, M. A role for anterior thalamic nuclei in contextual fear memory. **Brain Structure and Function**, v. 219, n. 5, p.1575-1586, 2014.

MARKHAM, C. M.; HUHMAN, K. L. Is the medial amygdala part of the neural circuit modulating conditioned defeat in Syrian Hamsters? **Learning & Memory**, v. 15, p. 6-12, 2008.

MARKHAM, C. M.; NORVELLE, A.; HUHMAN, K. L. Role of the bed nucleus of the stria terminalis in the acquisition and the expression of conditioned defeat in Syrian hamsters. **Behavioral Brain Research**, v. 198, p. 69-73, 2009.

MARKHAM, C.M.; TAYLOR, S.L.; HUHMAN, K.L. Role of amygdala and hippocampus in the neural circuit subserving conditioned defeat in Syrian hamsters. **Learning & Memory**, v. 17, p 109–116, 2010.

MARKHAM, C. M.; LUCKETT, C.; HUHMAN, K. L. The medial prefrontal cortex is both necessary and sufficient for the acquisition of conditioned defeat. **Neuropharmacology**, v. 62, p. 933-939, 2012.

MATSUDA, S.; PENG, H.; YOSHIMURA, H.; WEN, T. C.; FUKUDA, T.; SAKANAKA, M. (Persistent c-fos expression in the brains of mice with chronic social stress. **Neuroscience Research**, v. 26, p. 157-170, 1996.

MITCHELL, A. S.; DALRYMPLE-ALFORD, J. C. Lateral and anterior thalamic lesions impair independent memory systems. **Learning & Memory**, v. 13, p. 388-396, 2009.

MCDONALD, M. M.; MARKHAM, C. M.; NORVELLE, A.; ALBERS, H. E.; HUHMAN, K. L. GABA_A receptor activation in the lateral septum reduces the expression of the conditioned defeat and increases aggression in Syrian hamsters. **Brain Research**, v. 1439, p. 27-33, 2012.

MICZEK, K.A.; MAXSON, S.C.; FISH, E.W.; FACCIDOMO, S. Aggressive behavioral phenotypes in mice. **Behavioral Brain Research**, v. 125, n. 1, p. 167-181, 2001.

MICZEK, K. A.; DE BOER, S. F. Aggressive, Defensive and Submissive Behavior. Em WHISHAW, I. Q.; KOLB, B. (Orgs). **The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests**. Nova Iorque, Oxford University Press, p. 344-353, 2005.

MOTTA, S. C.; GOTO, M.; GOUVEIA, F. V.; BALDO, M. V. C.; CANTERAS, N. S.; SWANSON, L. W. Dissecting the brain's fear system reveals the hypothalamus is critical for responding in subordinate conspecific intruders. **Proceedings of National Academy of Sciences**, v. 106, p. 4870-4875, 2009.

MOTTA, S.C.; CANTERAS, N.S. Restraint stress and social defeat: what they have in common. **Physiology & Behavior**, v. 146, p. 105-110, 2015.

NIKULINA, E. M.; MARCHAND, J. E.; KREAM, R. M.; MICZEK, K. A. Behavioral sensitization to cocaine after a brief social stress is accompanied by changes in Fos expression in the murine brainstem. **Brain Research**, v. 810, p. 200-210, 1998.

PARMIGIANI, S.; PALANZA, P.; RODGERS, J.; FERRARI, P.F. Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 23, n.7, p. 957-970, 1999.

PENTKOWSKI, N.S.; BLANCHARD, D.C.; EVER, C.; LITVIN, Y.; BLANCHARD, R.J. C. Effects of the lesions to the dorsal and ventral hippocampus on defensive behaviors in rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 8, p. 2185-2196, 2006.

PETRULIS, A., WEIDNER, M. AND JOHNSTON, R.E. Recognition of competitors by male golden hamsters. **Physiology & Behavior**, v. 81, n. 4, p. 629-638, 2004.

POTEGAL, M.; HUHMANN, K.; MOORE, T.; MEYERHOFF, J. Conditioned defeat in the Syrian Golden Hamster. **Behavioral and Neural Biology**, v. 60, p. 93-102, 1993.

RANGEL JR, M. J. R. **Papel do hipotálamo lateral e tálamo anterior nas respostas contextuais na derrota social**. 2017. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

RAZZOLI, M.; RONCARI, E.; GUIDI, A.; CARBONI, L.; ARBAN, R.; GERRARD, P.; BACCHI, F. Conditioning properties of social subordination in rats: Behavioral and biochemical correlates of anxiety. **Hormones and Behavior**, v. 50; p. 245-251, 2006.

RAZZOLI, M.; CARBONI, L.; GUIDI, A. GERRARD, P. ARBAN, R. Social defeat-induced contextual conditioning differentially imprints behavioral and adrenal reactivity: A time-course study in rat. **Physiology and Behavior**, v. 92, p. 734-740, 2007.

RISOLD, P.Y.; SWANSON, L.W. Evidence for a hypothalamicocortical circuit mediating pheromonal influences on eyes and head movements. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 99, p. 3898-3902, 1995.

RISOLD, P. Y.; SWANSON, L. W. The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. **Brain Research Reviews**, v. 24, p. 197-254, 1997.

ROELING, T.A.P.; VEENING, J.G.; KRUK, M.R.; PETERS, J.P.W.; VERMELIS, M.E.J.; NIEUWENHUYIS, R. Efferent connections of the hypothalamic “aggression area” in the rat. **Neuroscience**, v. 59, n. 4, p.1001-1024, 1994.

SAKURAI, K.; ZHAO, S.; TAKATO, H.; RODRIGUEZ, E.; LU, J., LEAVITT, A.D.; FU, M.; HAN, B.X.; WANG, F. Capturing and Manipulating Activated Neuronal Ensembles with CANE Delineates a Hypothalamic Social-Fear Circuit. **Neuron**, v. 92, n. 4, p. 739-753, 2016.

SHIBATA, H. Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 330, p. 533-542, 1993.

SWANSON, L.W.; KÖHLER, C.; BJÖRKLUND, A. The limbic region. I: The septohippocampal system. Em BJÖRKLUND, A.; HÖKFELT, T. (Orgs). **Handbook of Chemical Neuroanatomy Volume5: Integrated Systems of the CNS, Part I, Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina**. Amsterdam, Elsevier, p. 125-255, 1987.

SWANSON, L.W.; PETROVICH, G. D. What is the amygdala? **Trends in Neuroscience**, v. 21, n. 8, p. 323-331, 1998.

SWANSON, L.W. **Brain-Maps: Structure of the Rat Brain**. 3 ed. Amsterdam: Elsevier, 215 p., 2004.

TAKAHASHI, L. K.; BLANCHARD, R. J. Attack and defense in laboratory and wild Norway and black rats. **Behavioural Processes**, v. 7; p. 49-62, 1982.

THOMPSON, S. M.; ROBERTSON, R. Organization of subcortical pathways for sensory projections to the limbic cortex I: Subcortical projections to the medial limbic cortex in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 265, p. 175-188, 1987.

VAN GROEN, T.; KADISH, I.; WYSS, M. Efferent connections of the anteromedial nucleus of the thalamus of the rat. **Brain Research Reviews**, v. 30, p. 1-26, 1999.

VEENING, J. G.; COOLEN, L. M.; DE JONG, T. R.; JOOSTEN, H. W.; DE BOER, S. F.; KOOLHAS, J. M.; OLIVIER, B. Do similar neural systems subserve aggressive and sexual behavior in male rats? Insights from c-Fos and pharmacological studies. **European Journal of Pharmacology**, v. 526, p. 226-239, 2005.

VERTES, R.P.; LINLEY, S.B.; HOOVER, W.B. Limbic circuitry of the midline thalamus. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 54, p. 89-107, 2015.

YANG, C.F.; CHIANG, M.C.; GRAY, D.C.; PRABHAKARAN, M.; ALVARADO, M.; JUNTTI, S.A.; UNGER, E.K.; WELLS, J.A.; SHAH, N.M. Sexually dimorphic neurons in the ventromedial hypothalamus govern mating in both sexes and aggression in males. **Cell**, v.153, n. 4, p. 896-909, 2013.

XU, W.; SU'DHOF, T.C. A neural circuit for memory specificity and generalization. **Science**, v. 339, p. 1290–1295, 2013.