NÍVEA KARLA DE GUSMÃO TAVEIROS SILVA

Enriquecimento ambiental concomitante ao estresse crônico imprevisível induz comportamento tipo-ansioso e diminui a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex pré-frontal de camundongos

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade de São Paulo, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de doutora em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientadora: Profª. Drª. Rosana Camarini

São Paulo

2021

RESUMO

SILVA, Nívea Karla de Gusmão Taveiros. **Enriquecimento ambiental concomitante ao estresse crônico imprevisível induz comportamento tipo-ansioso e diminui a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex pré-frontal de camundongos**. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

O enriquecimento ambiental (EA) é um paradigma experimental complexo que fornece estímulos como exercício, novidade, atividade exploratória e contato social. Por promover neurogênese, o EA tem sido apontado como protetor mediante situações de injúrias, como no estresse, uma vez que estímulos estressores podem deflagrar processos neurodegenerativos e acarretar danos neuronais. Devido ao impacto decorrente do estresse em transtornos como ansiedade, o envolvimento de fatores neurotróficos como o BDNF tem sido amplamente estudado. Além da regulação dependente de estímulos, a transcrição de BDNF também parece sofrer regulação epigenética. Diante disto, o presente trabalho avaliou os efeitos do EA sobre o comportamento tipo-ansioso, parâmetros bioquímicos e expressão gênica de *Bdnf* no córtex pré-frontal (CPF) de camundongos *Swiss* machos expostos ao estresse crônico imprevisível (ECI), levando em conta o envolvimento de modificações epigenéticas. O grupo exposto ao EA e submetido ao ECI (EA-ECI) exibiu comportamento tipo-ansioso no labirinto em cruz elevado. Esse comportamento foi revertido após o pré-tratamento com um inibidor de metilação do DNA (5-azacitidina). Na análise da corticosterona, apenas o grupo enriquecido não estressado (EA-NS) apresentou aumento nas concentrações plasmáticas. Embora o EA *per se* tenha promovido maior expressão do RNAm do éxon IX, considerado o éxon codificante do gene, o grupo EA-ECI apresentou redução na expressão gênica dos éxons I, II, IV, VI e IX do *Bdnf* no CPF. Em relação à epigenética, as três sequências analisadas para metilação do DNA de *Bdnf* no respectivo éxon não mostraram diferenças significativas na porcentagem de metilação do DNA nas ilhas CpG investigadas. Em suma, o presente estudo mostrou evidências de que o EA concomitante ao ECI desencadeia comportamento tipo-ansioso, o qual é revertido por um pré-tratamento com inibidor de metilação do DNA. Isso é acompanhado por uma redução marcante da expressão de *Bdnf* no CPF, sem afetar a metilação do DNA do éxon IX do gene. Juntos, esses achados auxiliam a compreensão da base molecular da complexa interação entre estresse e ambiente no comportamento, o que pode ter implicações no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para o tratamento de transtornos relacionadas ao estresse.

Palavras-chave: Enriquecimento ambiental; estresse crônico imprevisível; epigenética.

ABSTRACT

SILVA, Nívea Karla de Gusmão Taveiros. **Environmental enrichment concomitant with chronic unpredictable stress induces anxiety-like behavior and decreases the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mice prefrontal cortex.** Thesis (PhD in Sciences) - Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2021.

Environmental enrichment (EE) is a complex experimental paradigm that provides stimuli such as exercise, novelty, exploratory activity and social contact. As it promotes neurogenesis, EE has been identified as a protective agent against injury situations, such as stress, since stressful stimuli can trigger neurodegenerative processes and cause neuronal damage. Due to the impact of stress on disorders such as anxiety, the involvement of neurotrophic factors such as BDNF has been widely studied. In addition to stimulus-dependent regulation, BDNF transcription also appears to undergo epigenetic regulation. In view of this, the present study evaluated the effects of EE on anxiety-like behavior, biochemical parameters and *Bdnf* gene expression in the prefrontal cortex (PFC) of Swiss male mice exposed to chronic unpredictable stress (CUS), taking into account the involvement of epigenetic changes. The group exposed to EE and submitted to CUS (EE-CUS) exhibited anxiety-like behavior in the elevated plus-maze. This behavior was reversed after pretreatment with a DNA methylation inhibitor (5-azacytidine). In corticosterone analysis, only the enriched and non-stressed group (EE-NS) showed an increase in plasma concentrations. Although EE *per se* had promoted greater expression of éxon IX, considered the éxon encoding the gene, the EE-CUS group showed a reduction in the gene expression of éxons I, II, IV, VI and IX of *Bdnf* in the PFC. Regarding epigenetics, the three sequences analyzed for *Bdnf* DNA methylation in the respective éxon did not show significant differences in the percentage of DNA methylation in the investigated CpG islands. In short, the present study showed evidence that EE concomitant with CUS triggers anxiety-like behavior, which is reversed by a pretreatment with DNA methylation inhibitor. This is accompanied by a marked reduction in *Bdnf* expression in the PFC, without affecting the DNA methylation of éxon IX of the gene. Together, these findings help to understand the molecular basis of the complex interaction between stress and environment in behavior, which may have implications for the development of new therapeutic targets for the treatment of stress-related disorders.

Keywords: Environmental enrichment; chronic unpredictable stress; epigenetics.

1. INTRODUÇÃO

Em 1947, Donald Hebb constatou que ratos permitidos a andar livremente apresentavam uma melhora no comportamento cognitivo quando comparados aos alojados em gaiolas padrão (HEBB, 1947). Desde então, o enriquecimento ambiental (EA) vem sendo descrito como um paradigma experimental complexo no qual objetos como brinquedos, rodas de exercícios, túneis e casas de diferentes cores, formas e texturas são inseridos em gaiolas de animais a fim de promover uma melhor qualidade de vida aos animais (BELZ et al., 2003) e fornecer estímulos como exercício, novidade, atividade exploratória e contato social (ROSENZWEIG et al., 1978; VAN PRAAG; KEMPERMANN; GAGE, 2000). Inclusive, já foi associado a um efeito recompensador e liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (BARDO; BEVINS, 2000; BELKE, 2000; BEVINS; BARDO, 1999; LOUILOT; LE MOAL; SIMON, 1986; REBEC et al., 1996).

O EA pode incluir estímulos físico e social, onde o primeiro envolve a inserção de aparatos que permitem exercício e exploração do ambiente, enquanto o segundo consiste em alojar animais em grupos a fim de promover interação social entre eles. Entretanto, a combinação dos dois tipos de enriquecimento é vista como sinérgica, de modo que busca otimizar funções sensoriais, cognitivas e motoras dos animais, favorecendo processos como memória e aprendizado (B.B.; A.-L., 1996; NITHIANANTHARAJAH; HANNAN, 2006; SIMPSON; KELLY, 2011; VAN PRAAG; KEMPERMANN; GAGE, 2000). O contato social promovido pelo EA parece ser de suma importância para seus efeitos, uma vez que animais criados em isolamento apresentam comportamentos relacionados à ansiedade e depressão (WRIGHT; UPTON; MARSDEN, 1991).

Diversos estudos indicam efeitos benéficos do EA em doenças como câncer (CAO et al., 2010); acidente vascular encefálico (RISEDAL et al., 2002) e doença de Huntington (VAN DELLEN et al., 2000). No sistema nervoso, já foi relatado que o EA promove neurogênese hipocampal (BRUEL-JUNGERMAN; LAROCHE; RAMPON, 2005) e proliferação celular (KEMPERMANN; KUHN; GAGE, 1998), além de melhorar processos de memória (BAYAT et al., 2015; NILSSON et al., 1999) e aprendizado (CORTESE et al., 2018), sendo estes efeitos observados desde a exposição pré-desmame (LU et al., 2017) até a velhice (KEMPERMANN; GAST; GAGE, 2002).

O aumento da conectividade sináptica e neurogênese hipocampal (HOSSEINY et al., 2015; KEMPERMANN; BRANDON; GAGE, 1998; KEMPERMANN; KUHN; GAGE, 1996, 1998) é frequentemente relacionado a propriedades antidepressivas e ansiolíticas por parte do EA (BRENES; RODRÍGUEZ; FORNAGUERA, 2008; BRENES SÁENZ; VILLAGRA; FORNAGUERA TRÍAS, 2006; CHAPILLON et al., 1999; FRISKE; GAMMIE, 2005; PEÑA et al., 2006; SOARES et al., 2015; URAKAWA et al., 2013).

Os efeitos produzidos pelo EA parecem variar em função do tempo de exposição ao protocolo. Dados indicam que mesmo exposições intermitentes a um ambiente complexo por períodos curtos de tempo (3h por dia, durante 14 dias) são suficientes para promover maior neurogênese no giro denteado e aumento da memória de longo prazo (BRUEL-JUNGERMAN; LAROCHE; RAMPON, 2005). Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa indicam que períodos de 21 dias de EA são capazes de induzir alterações comportamentais e moleculares em modelo de sensibilização induzida por etanol (RUEDA et al., 2012). Aliado a isto, a exposição prolongada ao EA (10 meses) demonstrou-se eficaz em aumentar a neurogênese hipocampal, a qual permaneceu elevada com a exposição contínua ao ambiente complexo (KEMPERMANN; GAST; GAGE, 2002).

O nível persistentemente elevado de neurogênese hipocampal (KEMPERMANN; GAST; GAGE, 2002), o efeito pró-sobrevivência celular (KEMPERMANN; KUHN; GAGE, 1996, 1998; NILSSON et al., 1999; VAN PRAAG et al., 1999), e o aumento no comprimento, ramificações, número de espinhas dendríticas e eventos sinápticos em populações neuronais promovidos pelo EA (CONNOR; WANG; DIAMOND, 1982; GREENOUGH; VOLKMAR, 1973; GREENOUGH; VOLKMAR; JURASKA, 1973; LEGGIO et al., 2005), sugerem que esse paradigma experimental atua capacitando o cérebro para utilizar redes neuronais de forma otimizada, além de recrutar redes alternativas quando necessário (NITHIANANTHARAJAH; HANNAN, 2006), inclusive diante de situações de injúrias, como no estresse.

Fatores estressantes leves já foram associados à resiliência em macacos (LYONS; PARKER, 2007). Esse processo teria como base o princípio da inoculação do estresse, onde repetidas exposições a estímulos estressores considerados “leves” promoveriam resiliência a futuros estressores severos (FOX; MERALI; HARRISON, 2006; LYONS et al., 2009; MEICHENBAUM, 2017). Diante disto, foi postulada a

hipótese de o EA atuar como um promotor de resiliência (LEHMANN; HERKENHAM, 2011), uma vez que a exposição diária a fatores estressantes leves como a presença da novidade e a constante exploração do meio, além da convivência em grupo em um ambiente complexo que exige interação social e resposta a diferentes estímulos, ajudariam o animal a lidar melhor com situações posteriores de estresse mais severo (CROFTON; ZHANG; GREEN, 2015; LARSSON; WINBLAD; MOHAMMED, 2002).

Em contraste com o estresse crônico leve causado pelo EA (CROFTON; ZHANG; GREEN, 2015), estímulos estressores tidos como intensos podem acarretar danos neuronais e deflagrar processos neurodegenerativos principalmente a longo prazo, afetando a morfologia de dendritos (MAGARIÑOS et al., 1996; WATANABE; GOULD; MCEWEN, 1992), promovendo neurotoxicidade (MCEWEN; SAPOLSKY, 1995) ou mesmo modificando a plasticidade hipocampal (KIM; FOY; THOMPSON, 1996; KIM; YOON, 1998). Dessa forma, estímulos estressantes são relacionadas na literatura com o desenvolvimento de transtornos de humor como comportamentos tipo-ansioso (MALCON et al., 2020; NAKAGAWA et al., 2019; NOVAES et al., 2017) e tipo-depressivo (BANASR et al., 2010; ELIZALDE et al., 2010; SHILPA et al., 2017)

Os efeitos do estresse sobre o sistema nervoso, todavia, parecem variar de maneira região-dependente. Enquanto há aumento de arborização dendrítica e densidade de espinhos neurais na amígdala (COLYN et al., 2019), foram observadas atrofias dendríticas no hipocampo (MAGARIÑOS et al., 1996; SOUSA et al., 2000; WATANABE; GOULD; MCEWEN, 1992) e redução de espinhos dendríticos apicais em neurônios do córtex pré-frontal (CPF) (COLYN et al., 2019; COOK; WELLMAN, 2004; LI et al., 2011).

O CPF, uma região envolvida em processos cognitivos como tomada de decisão e memória de trabalho (KOLB; WHISHAW, 2001), parece ser uma região mais sensível ao estresse quando comparado ao hipocampo, visto que estresses agudos, como nado forçado de 10 minutos (IZQUIERDO; WELLMAN; HOLMES, 2006) ou mesmo estressores leves como injeções diárias de veículos, podem modificar sua morfologia (BROWN; HENNING; WELLMAN, 2005). Depressão e transtorno bipolar já foram associadas à morte celular nessa região (ÖNGÜR; DREVETS; PRICE, 1998; RAJKOWSKA et al., 1999). Além disso, estímulos agudos, como estresse de contenção, levam a déficits nas funções cognitivas dependentes do CPF, tais como

prejuízo na memória de trabalho e no desempenho de tarefas (ARNSTEN, 2009; MIZOGUCHI et al., 2000; SHANSKY et al., 2006).

Outros fatores primordiais para os efeitos do estresse são duração e intensidade do estímulo aplicado. Modelos de estresse crônico como derrota social e estresse imprevisível são amplamente utilizados para estudar transtornos relacionados ao estresse, uma vez que promovem efeitos deletérios tanto no cérebro como em outros órgãos (JOHNSON et al., 1992; KOOLHAAS et al., 1997; KUDRYAVTSEVA, 2000). Contudo, embora evidências apontem que o estresse crônico imprevisível (ECI) promova comportamento do tipo ansioso (BONDI et al., 2008; LOPES et al., 2016; ZHU et al., 2014, 2011), modelos de estresses crônicos previsíveis (como 5 minutos de contenção diária) já foram associados a aumento de neurogênese no hipocampo e melhora em processos de memória e aprendizado (PARIHAR et al., 2011).

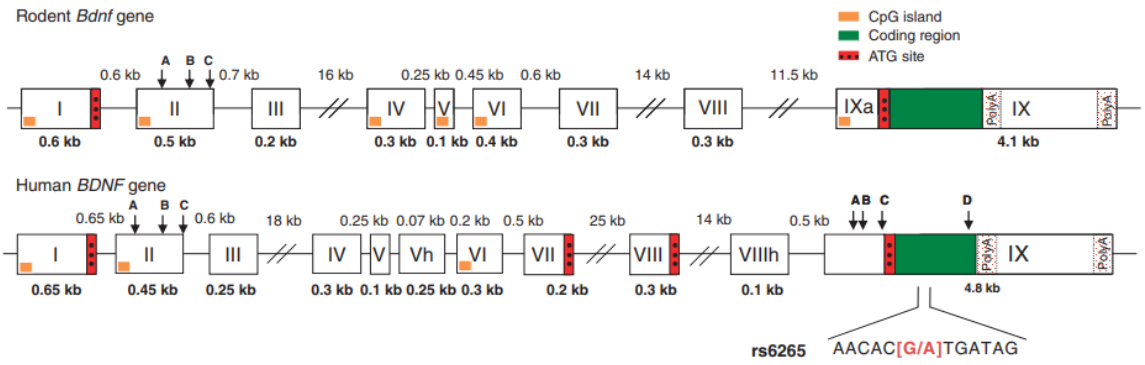
O ECI é composto por diversos estímulos – como isolamento, modificações no ciclo circadiano e privação de água e comida, combinados de maneira crônica e ininterrupta (WILLNER et al., 1987). Esse estresse constitui um modelo que representa a condição humana de exposição a diferentes fatores estressantes diariamente, desencadeando comportamentos relacionados à depressão e anedonia (para revisão, ver Antoniuk et al., 2019) e promovendo contínua ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (MUSCAT; WILLNER, 1992; WILLNER et al., 1987; ZHANG et al., 2015). Logo, a duração do modelo e a capacidade de hiperativação contínua do eixo HPA parecem ser elementos fundamentais para a obtenção dos efeitos deléterios e para a difícil adaptação ao ECI (COVINGTON; MICZEK, 2005; FRANCO et al., 2016; WILLNER, 2017).

Quando o indivíduo é exposto a um estímulo estressor, há secreção de Fator Liberador de Corticotrofina (CRF) pelo hipotálamo, o qual age sobre a glândula pituitária estimulando a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que, por sua vez, age nas glândulas adrenais promovendo a secreção de cortisol (em humanos) ou corticosterona (em animais). A exposição prolongada a estes hormônios mediada por estresses crônicos promove, portanto, mudanças a longo prazo no eixo HPA e no cérebro, aumentando a suscetibilidade do indivíduo ao estresse e atuando como fator de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais (CROFTON; ZHANG; GREEN, 2015; LEVINE, 1957; MCEWEN, 2000a, 2000b; ROCERI et al., 2004).

Levando em conta o impacto decorrente do estresse nas funções cognitivas, neurogênese, sobrevivência neuronal, ansiedade e depressão, o envolvimento de fatores neurotróficos como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do inglês, *Brain-Derived Neurotrophic Factor* - BDNF) tem sido cada vez mais estudado. O BDNF é um membro da família das neurotrofinas, sintetizado no corpo celular de neurônios e células da glia (LESSMANN; BRIGADSKI, 2009) e amplamente expresso no SNC, principalmente no hipocampo (HOFER et al., 1990). A síntese dessa neurotrofina se inicia a partir do seu precursor pro-BDNF, o qual é clivado posteriormente em BDNF maduro (LEAL et al., 2015). Todavia, é importante ressaltar que os efeitos positivos na plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal parecem ser decorrentes do balanço pro-BDNF e BDNF, uma vez que a ação do pró-BDNF já foi associada à sinalização apoptótica, morte celular e degradação sináptica (BOULLE et al., 2012; LU, 2003; LU; JONES; TUSZYNSKI, 2005; PARK; POO, 2013)

A estrutura do *Bdnf* de roedores conta com uma sequência de 8 éxons não codificantes (I-VIII) com um nono éxon codificante em comum (IX); e apesar destes promotores expressarem diferentes transcritos, cada um deles codifica a mesma proteína BDNF (AID et al., 2007; LIU et al., 2005, 2006; PRUUNSILD et al., 2007)

Figura 1. Representação esquemática do gene do Bdnf em roedores e humanos



Fonte: BOULLE et al., 2012.

Considerando a relação entre níveis reduzidos de BDNF e o desenvolvimento de transtornos de humor, além da possível atenuação do quadro pelo uso de fármacos antidepressivos (DUMAN; MONTEGGIA, 2006; LARSEN et al., 2010; MOLTENI et al., 2010), o papel dessa neurotrofina em transtornos neuropsiquiátricos vem sendo largamente descrito. Já foi descrito que pacientes com depressão apresentam níveis séricos e plasmáticos de BDNF reduzidos em comparação com indivíduos controle

(AYDEMIR; DEVECI; TANELI, 2005; KAREGE et al., 2002, 2005; PICCINNI et al., 2008; SHIMIZU et al., 2003). Além disso, indivíduos suicidas apresentam níveis mais baixos de RNAm de *Bdnf* tanto no CPF quanto no hipocampo (DWIVEDI et al., 2003); pacientes esquizofrênicos tem menor RNAm de *Bdnf* no CPF dorsolateral (WEICKERT et al., 2003); e pacientes com transtorno bipolar exibem diminuição do RNAm de *Bdnf* no hipocampo (RAY et al., 2011).

Uma vez que transtornos de ansiedade podem ser desencadeados por estresse e têm alta taxa de comorbidade com transtornos depressivos, o *Bdnf* também tem se tornado um gene de interesse nessa patologia. Contudo, a relação entre essa neurotrofina e o desenvolvimento de ansiedade ainda é controversa. Estudos clínicos demonstraram tanto redução (DELL'OSSO et al., 2009; DOS SANTOS et al., 2011; MAINA et al., 2010; STRÖHLE et al., 2010; WANG et al., 2011), quanto aumento (HAUCK et al., 2010) de BDNF associado a transtornos de ansiedade; enquanto outros estudos não encontraram diferenças nos níveis dessa neurotrofina (BONNE et al., 2011; MOLENDIJK et al., 2011). Ainda, animais transgênicos para superexpressão de BDNF em regiões do córtex, estriado e hipocampo apresentaram déficits de memória e aprendizado (CUNHA et al., 2009), além de aumento no comportamento tipo-ansioso, o qual foi associado a maior densidade de espinhos dendríticos na amígdala basolateral (BLA) (GOVINDARAJAN et al., 2006).

Sabe-se que a exposição a estímulos estressores é largamente associada a alterações nos níveis de BDNF. Contudo, a complexa transcrição desse fator pelos diferentes promotores, a natureza e duração do estresse, bem como a região-alvo estudada parecem influenciar diretamente os efeitos observados (GRAY; MILNER; MCEWEN, 2013). Já foi observado que um estresse pré-natal agudo aumenta os níveis de RNAm de *Bdnf* no CPF (LUONI et al., 2016), ao passo que um estresse crônico de isolamento social aumenta os níveis de BDNF no CPF medial e hipocampo (MENG et al., 2011). Ainda, o estresse por separação materna acarretou maior comportamento tipo-ansioso e tipo-depressivo associados a maior expressão de BDNF no núcleo oval do núcleo intersticial da estria terminal (BNST) (HU et al., 2020).

Apesar dos dados de aumento de BDNF após estresse, o desenvolvimento de transtornos de humor é mais associado ao precursor pro-BDNF (BAI et al., 2016); de forma que estímulos estressantes são normalmente associados à redução do BDNF. O

estresse de separação materna, por exemplo, reduz a expressão de BDNF no CPF (ROCERI et al., 2004). No estresse por imobilização, há redução do RNAm de *Bdnf*, especialmente no hipocampo (LAKSHMINARASIMHAN; CHATTARJI, 2012; NIBUYA et al., 1999; SMITH et al., 1995; UEYAMA et al., 1997). O estresse de derrota social, por sua vez, promove diminuição na expressão do RNAm de *Bdnf* no hipocampo e na amígdala basolateral (BLA) após 24h (PIZARRO et al., 2004); enquanto o estresse de isolamento reduz a expressão de RNAm de *Bdnf* no hipocampo, PFC e amígdala, além de diminuir a proteína BDNF no hipocampo, CPF, sangue e saliva (BARRIENTOS et al., 2003; DJOUMA et al., 2006; HAN et al., 2011; NAKAGAWA et al., 2019; SCACCIANOCE et al., 2006).

Em contrapartida, a exposição ao EA melhora parâmetros moleculares e comportamentais em modelos de estresse, como má nutrição perinatal (ALBERCA et al., 2020; BERARDINO et al., 2019), estresse por imobilização ou contenção (ASHOKAN; HEGDE; MITRA, 2016; BHAGYA et al., 2017; MARIANNO; ABRAHAO; CAMARINI, 2017; MORADI-KOR et al., 2019; NOVAES et al., 2017; SHILPA et al., 2017) e separação ou privação materna (FRANCIS et al., 2002; MENEZES et al., 2020). Uma vez que o EA promove um efeito pró-sobrevivência celular (KEMPERMANN; KUHN; GAGE, 1996, 1998; NILSSON et al., 1999; VAN PRAAG et al., 1999), além de aumentar a neurogênese hipocampal (KEMPERMANN; GAST; GAGE, 2002), tem sido sugerido que os efeitos positivos deste paradigma em modelos de estresse são mediados pelo BDNF.

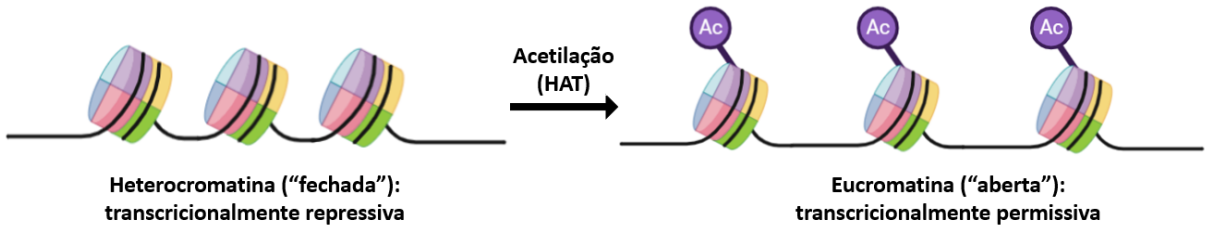
De fato, o efeito protetor do EA no estresse de separação materna foi associado ao aumento do BDNF no hipocampo (DANDI et al., 2018). Em ratos expostos ao chumbo durante o desenvolvimento, o EA promoveu melhora no desempenho de aprendizagem, o que foi associado à indução da expressão do RNAm de *Bdnf* no hipocampo (GUILARTE et al., 2003). Além disso, um EA de 14 dias reduziu o efeito tipo-ansioso em animais submetidos ao estresse crônico de imobilização e evitou o aumento do RNAm de *Bdnf* na BLA (ASHOKAN; HEGDE; MITRA, 2016). Ademais, o EA restaurou déficits cognitivos induzidos pelo estresse crônico de imobilização via modulação de fatores neurotróficos, incluindo o BDNF (SHILPA et al., 2017). O EA agiria, portanto, capacitando o cérebro tanto para utilizar redes neuronais existentes de forma otimizada, quanto para recrutar redes alternativas quando necessário (NITHIANANTHARAJAH; HANNAN, 2006) diante de situações de injúrias, como as

ocasionadas pelo estresse.

Além da regulação dependente de estímulos, a transcrição de BDNF também parece sofrer ampla regulação epigenética. Os mecanismos epigenéticos incluem modificações sobre o DNA e proteínas histonas (GRÄFF; MANSUY, 2008), e integram influências genéticas, fisiológicas e ambientais ao longo da vida (MILOSAVLJEVIC, 2011); as quais podem promover ou reprimir a transcrição do gene (GRÄFF; MANSUY, 2008; CHAHROUR et al., 2008; MIRANDA; JONES, 2007; SUZUKI; BIRD, 2008).

A acetilação de histonas (Fig.2) é um processo que culmina na redução da interação eletrostática entre estas proteínas e o DNA, o que supostamente relaxa a estrutura da cromatina e torna o material genético mais acessível aos reguladores transcricionais (BANNISTER; KOUZARIDES, 2011). Histonas são proteínas formadas por 4 subunidades (H2A, H2B, H3 e H4) que se dispõem em octâmeros, onde a cromatina é envolvida e passa por um complexo processo de superenovelamento, resultando em uma estrutura altamente compacta que permite regular a expressão gênica pela permissão ou repressão de fatores transcricionais (FELSENFELD & GROUDINE, 2003; LI; CAREY; WORKMAN, 2007; LUGER & RICHMOND, 1998). Dessa forma, a hiperacetilação dessas proteínas pelas histonas acetiltransferases (HATs) está ligada à ativação transcricional (CHEUNG et al., 2000), enquanto sua hipoacetilação ou desacetilação – mediada pelas histonas deacetilases (HDACs), está relacionada ao silenciamento de genes (KOUZARIDES, 2007; LEE; WORKMAN, 2007).

Figura 2. Acetilação de histonas



Fonte: criado com BioRender.com

A metilação do DNA (Fig.3) é uma modificação epigenética catalisada por enzimas denominadas DNA metiltransferases (DNMTs) e consiste na adição de um grupo metil a um resíduo de citosina na posição C-5 (5º átomo do anel) (BESTOR, 2000; GOLL; BESTOR, 2005; KLOSE; BIRD, 2006). Este mecanismo epigenético regula a expressão gênica alterando a acessibilidade do DNA à maquinaria de

transcrição sem alterar o código genético (FENG; FAN, 2009). Embora esteja predominantemente associada ao silenciamento de genes, a metilação do DNA é um mecanismo comum em todo o genoma e fundamental para o desenvolvimento normal, impressão genética e inativação do cromossomo X (KIM; FRISO; CHOI, 2009; MIRANDA; JONES, 2007; NEWELL-PRICE; CLARK; KING, 2000; SINGAL; GINDER, 2011).

Figura 3. Metilação do DNA

Fonte: criado BioRender.com

Evidências sugerem que experiências ambientais induzem alterações na estrutura da cromatina e desencadeiam mudanças de longa duração no gene, afetando a disponibilidade e função da proteína BDNF e contribuindo para os efeitos fenotípicos (BOULLE et al., 2012). Já foi observado que estresses pré-natais reduzem a expressão de *Bdnf* hipocampal na prole, o que foi atribuído a menor acetilação e maior expressão de histonas deacetilases (ZHENG et al., 2016b). Estresses perinatais, por sua vez, também diminuem o RNAm de *Bdnf* no hipocampo, efeito associado à diminuição da acetilação da histona H3 e maior metilação do resíduo K27 da mesma histona no promotor IV do gene do *Bdnf* (ONISHCHENKO et al., 2008).

Em relação à metilação do DNA do gene do *Bdnf*, tem-se bastante destaque para os promotores IV e IX, os quais parecem ser amplamente regulados por esse mecanismo epigenético (LUBIN; ROTH; SWEATT, 2008; MA et al., 2009; MARTINOWICH et al., 2003). Estressores ambientais como exposição perinatal ao metilmercúrio levam à hipermetilação do DNA do éxon IV do *Bdnf* no hipocampo (ONISHCHENKO et al., 2008). Estresses gestacionais aumentam a expressão de DNMT1 e a metilação do DNA de diversos éxons do *Bdnf*, incluindo IV e IX, o que foi relacionado à menor expressão de *Bdnf* hipocampal na prole (ZHENG et al., 2016b). Além disso, estresses psicossociais reduzem a expressão de BDNF e aumentam a metilação do DNA do éxon IV do *Bdnf* no hipocampo dorsal, com hipermetilação na região CA1 (ROTH et al., 2011).

Na região do CPF, foi visto que estresses no início da vida induzem aumento na metilação dos éxons IV e IX do DNA do *Bdnf* de ratos adultos, perpetuando esse padrão ao longo de uma geração, o que é resgatado pelo tratamento com inibidor de metilação do DNA (ROTH et al., 2009). Além disso, ratos machos submetidos a estresses imprevisíveis no período pré-natal apresentam maior metilação em diversas ilhas CpG do éxon IV do *Bdnf* no CPF medial (BLAZE et al., 2017a). Todavia, a exposição ao estresse de derrota social na adolescência não alterou a porcentagem de metilação do DNA do éxon IV de *Bdnf* no CPF de camundongos adultos (XU et al., 2018).

Em contraste, modelos de EA têm sido associados a modificações epigenéticas que favorecem a transcrição *de Bdnf*. Animais submetidos a um enriquecimento social apresentaram maior acetilação em alguns promotores do *Bdnf*, tornando a estrutura do gene mais suscetível à transcrição (BRANCHI et al., 2011). Além disso, o EA aumentou a trimetilação da histona H3 em níveis de lisina 4 (H3K4me3) em torno do *Bdnf* no hipocampo de ratos idosos, o que parece estar associado ao resgate de déficits de memória (MORSE et al., 2015). Ainda, camundongos submetidos ao EA apresentaram regulação positiva na transcrição dos éxons IV e VI do *Bdnf* no hipocampo (ZAJAC et al., 2010).

A transcrição de *Bdnf* e comportamentos relacionados a transtornos de humor são bem discutidos na literatura. Contudo, o impacto do EA e da exposição ao estresse nos comportamentos relacionados à ansiedade e o envolvimento de modificações epigenéticas, especificamente a metilação do DNA, no gene do *Bdnf* ainda precisam de mais investigações, especialmente na região do CPF. Diante disto, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos do EA sobre o modelo de estresse crônico imprevisível (ECI) nos comportamentos relacionados à ansiedade e na transcrição de *Bndf*, no que diz respeito à expressão gênica de diferentes éxons e à metilação do DNA genômico.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou evidências substanciais de que o enriquecimento ambiental concomitante ao estresse crônico imprevisível desencadeia comportamento tipo-ansioso, o qual é revertido por um pré-tratamento com inibidor de metilação do DNA. Em animais não-tratados com o inibidor, este comportamento é acompanhado

por uma redução marcante da expressão de *Bdnf* no CPF, sem afetar a metilação do DNA do éxon IX do gene. Juntos, esses achados lançam luz pela primeira vez no sentido de compreender a base molecular da complexa interação entre estresse e EA no comportamento, o que pode ter implicações no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para o tratamento de psicopatologias relacionadas ao estresse. O envolvimento de mecanismos epigenéticos nesse contexto requer investigações mais aprofundadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLARD, Paul A.; ENGESSER-CESAR, Christie; COTMAN, Carl W. Mild stress facilitates learning and exercise improves retention in aged mice. **Experimental Gerontology**, *[S. l.]*, v. 46, n. 1, p. 53–59, 2011. DOI: 10.1016/j.exger.2010.10.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2010.10.001.

ADLARD, Paul A.; PERREAU, Victoria M.; COTMAN, Carl W. Chronic immobilization stress differentially affects the expression of BDNF mRNA and protein in the mouse hippocampus. **Stress and Health**, *[S. l.]*, v. 20, n. 4, p. 175–180, 2004. DOI: 10.1002/smi.1022.

AHMADIAN, Afshin; EHN, Maria; HOBER, Sophia. Pyrosequencing: History, biochemistry and future. **Clinica Chimica Acta**, *[S. l.]*, v. 363, n. 1–2, p. 83–94, 2006. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.04.038.

AHMADIAN, Afshin; GHARIZADEH, Baback; GUSTAFSSON, Anna C.; STERKY, Fredrik; NYRÉN, Pål; UHLÉN, Mathias; LUNDEBERG, Joakim. Single-nucleotide polymorphism analysis by pyrosequencing. **Analytical Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 280, n. 1, p. 103–110, 2000. DOI: 10.1006/abio.2000.4493.

AID, TAMARA; KAZANTSEVA, ANA; PIIRSO, MARKO; PALM KAIA; TIMMUSK, Tonis. Mouse and Rat BDNF Gene Structure and Expression Revisited. **Journal of Neuroscience Research**, *[S. l.]*, v. 3253, n. April, p. 3244–3253, 2007. DOI: 10.1002/jnr.

ALBERCA, C. D.; PAPALE, L. A.; MADRID, Andy; GIANATIEMPO, O. CÁNEPA, E. T.; ALISCH, R. S.; CHERTOFF, M. Perinatal protein malnutrition results in genome-wide disruptions of 5-hydroxymethylcytosine at regions that can be restored to control levels by an enriched environment. **Epigenetics**, *[S. l.]*, v. 00, n. 00, p. 1–17, 2020. DOI: 10.1080/15592294.2020.1841871. Disponível em: https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1841871.

ALDERBORN, Anders; KRISTOFFERSON, Anna; HAMMERLING, Ulf. Determination of single-nucleotide polymorphisms by real-time pyrophosphate DNA sequencing. **Genome Research**, *[S. l.]*, v. 10, n. 8, p. 1249–1258, 2000. DOI: 10.1101/gr.10.8.1249.

ANTONIUK, Svitlana; BIJATA, Monika; PONIMASKIN, Evgeni; WLODARCZYK, Jakub. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 99, n. December 2018, p. 101–116, 2019. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.002. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002.

ARNSTEN, Amy F. T. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. **Nature Reviews Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 10, n. 6, p. 410–422, 2009. DOI: 10.1038/nrn2648.

ASHOKAN, Archana; HEGDE, Akshaya; MITRA, Rupshi. Short-term environmental enrichment is sufficient to counter stress-induced anxiety and associated structural and molecular plasticity in basolateral amygdala. **Psychoneuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 69, p. 189–196, 2016. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.009.

AYDEMIR, Omer; DEVECI, Artuner; TANELI, Fatma. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: A preliminary study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 29, n. 2, p. 261–265, 2005. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.009.

B.B., Johansson; A.-L., Ohlsson. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 139, n. 2, p. 322–327, 1996. Disponível em: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L26228100%0Ahttp://dx.doi.org/10.1006/exnr.1996.0106.

BAI, Yin Yin et al. ProBDNF signaling regulates depression-like behaviors in rodents under chronic stress. **Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 41, n. 12, p. 2882–2892, 2016. DOI: 10.1038/npp.2016.100.

BAKER, Elizabeth P.; MAGNUSON, Elliott C.; DAHLY, Ashley M.; SIEGEL, Jessica A. The effects of enriched environment on the behavioral and corticosterone response to methamphetamine in adolescent and adult mice. **Developmental Psychobiology**, *[S. l.]*, v. 60, n. 6, p. 664–673, 2018. DOI: 10.1002/dev.21633.

BANASR, M.; CHOWDHURY, G. M. I.; TERWILLIGER, R.; NEWTON, S. S.; DUMAN, R. S.; BEHAR, K. L.; SANACORA, G. Glial pathology in an animal model of depression: Reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 15, n. 5, p. 501–511, 2010. DOI: 10.1038/mp.2008.106.

BANNISTER, Andrew J.; KOUZARIDES, Tony. Regulation of chromatin by histone modifications. **Cell Research**, *[S. l.]*, v. 21, n. 3, p. 381–395, 2011. DOI: 10.1038/cr.2011.22. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/cr.2011.22.

BARDO, M. T.; BEVINS, R. A. Conditioned place preference: What does it add to our preclinical understanding of drug reward? **Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 153, n. 1, p. 31–43, 2000. DOI: 10.1007/s002130000569.

BARNUM, C. J.; BLANDINO, P.; DEAK, Terrence. Adaptation in the corticosterone and hyperthermic responses to stress following repeated stressor exposure. **Journal of Neuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 19, n. 8, p. 632–642, 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2007.01571.x.

BARRIENTOS, R. M.; SPRUNGER, D. B.; CAMPEAU, S.; HIGGINS, E. A.; WATKINS, L. R.; RUDY, J. W.; MAIER, S. F. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 121, n. 4, p. 847–853, 2003. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00564-5.

BAYAT, Mahnaz; SHARIFI, Mohammad Davood; HAGHANI, Masoud; SHABANI, Mohammad. Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats. **Brain Research Bulletin**, *[S. l.]*, v. 119, p. 34–40, 2015. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.10.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.001.

BELKE, Terry W. Studies of Wheel-Running Reinforcement: Parameters of Herrnstein'S (1970) Response-Strength Equation Vary With Schedule Order. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**, *[S. l.]*, v. 73, n. 3, p. 319–331, 2000. DOI: 10.1901/jeab.2000.73-319.

BELZ, Emily E.; KENNELL, Jamilyn S.; CZAMBEL, R. Kenneth; RUBIN, Robert T.; RHODES, Michael E. Environmental enrichment lowers stress-responsive hormones in singly housed male and female rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, *[S. l.]*, v. 76, n. 3–4, p. 481–486, 2003. DOI: 10.1016/j.pbb.2003.09.005.

BERARDINO, Bruno G.; CHERTOFF, Mariela; GIANATIEMPO, Octavio; ALBERCA, Carolina D.; PRIEGUE, Rocío; FISZBEIN, Ana; LONG, Patrick; CORFAS, Gabriel; CÁNEPA, Eduardo T. Exposure to enriched environment rescues anxiety-like behavior and miRNA deregulated expression induced by perinatal malnutrition while altering oligodendrocyte morphology. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 408, p. 115–134, 2019. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.027. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.027.

BESTOR, T. H. The DNA methyltransferases of mammals. **Human Molecular Genetics**, *[S. l.]*, v. 9, n. 16 REV. ISS., p. 2395–2402, 2000. DOI: 10.1093/hmg/9.16.2395.

BEVINS, Rick A.; BARDO, Michael T. Conditioned increase in place preference by access to novel objects: Antagonism by MK-801. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 99, n. 1, p. 53–60, 1999. DOI: 10.1016/S0166-4328(98)00069-2.

BHAGYA, Venkanna Rao; SRIKUMAR, Bettadapura N.; VEENA, Jayagopalan;

SHANKARANARAYANA RAO, Byrathnahalli S. Short-term exposure to enriched environment rescues chronic stress-induced impaired hippocampal synaptic plasticity, anxiety, and memory deficits. **Journal of Neuroscience Research**, *[S. l.]*, v. 95, n. 8, p. 1602–1610, 2017. DOI: 10.1002/jnr.23992.

BHATNAGAR, Seema; VINING, Courtenay. Facilitation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to novel stress following repeated social stress using the resident/intruder paradigm. **Hormones and Behavior**, *[S. l.]*, v. 43, n. 1, p. 158–165, 2003. DOI: 10.1016/S0018-506X(02)00011-9.

BIRD, Adrian. The essentials of DNA methylation. **Cell**, *[S. l.]*, v. 70, n. 1, p. 5–8, 1992. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90526-I.

BLAZE, Jennifer; ASOK, Arun; BORRELLI, Kristyn; TULBERT, Christina; BOLLINGER, Justin; RONCA, April E.; ROTH, Tania L. Intrauterine exposure to maternal stress alters Bdnf IV DNA methylation and telomere length in the brain of adult rat offspring. **International Journal of Developmental Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 62, n. March, p. 56–62, 2017. a. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.03.007.

BLAZE, Jennifer; ASOK, Arun; BORRELLI, Kristyn; TULBERT, Christina; BOLLINGER, Justin; RONCA, April E.; ROTH, Tania L. Intrauterine exposure to maternal stress alters Bdnf IV DNA methylation and telomere length in the brain of adult rat offspring. **International Journal of Developmental Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 62, n. December 2016, p. 56–62, 2017. b. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.03.007.

BOERSMA, Gretha J.; LEE, Richard S.; CORDNER, Zachary A.; EWALD, Erin R.; PURCELL, Ryan H.; MOGHADAM, Alexander A.; TAMASHIRO, Kellie L. Prenatal stress decreases Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. **Epigenetics**, *[S. l.]*, v. 9, n. 3, p. 437–447, 2013. DOI: 10.4161/epi.27558.

BONDI, Corina O.; RODRIGUEZ, Gustavo; GOULD, Georgianna G.; FRAZER, Alan; MORILAK, David A. Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. **Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 33, n. 2, p. 320–331, 2008. DOI: 10.1038/sj.npp.1301410.

Bonne, O. et al. Corticotropin-releasing factor, interleukin-6, brain-derived neurotrophic factor, insulin-like growth factor-1, and substance P in the cerebrospinal fluid of civilians with posttraumatic stress disorder before and after treatment with paroxetine. **The Journal of clinical psychiatry**, 72(8), 1124–1128, 2011. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05106blu

BOULLE, F. et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: Implications for psychiatric disorders. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 17, n. 6, p. 584–596, 2012. DOI: 10.1038/mp.2011.107.

BRANCHI, Igor; KARPOVA, Nina N.; D'ANDREA, Ivana; CASTRÉN, Eero; ALLEVA, Enrico. Epigenetic modifications induced by early enrichment are associated with changes in timing of induction of BDNF expression. **Neuroscience Letters**, *[S. l.]*, v. 495, n. 3, p. 168–172, 2011. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.03.038. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.038.

BREDY, Timothy W.; WU, Hao; CREGO, Cortney; ZELLHOEFER, Jessica; SUN, Yi E.; BARAD, Mark. Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. **Learning and Memory**, *[S. l.]*, v. 14, n. 4, p. 268–276, 2007. DOI: 10.1101/lm.500907.

BRENES, Juan C.; PADILLA, Michael; FORNAGUERA, Jaime. A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 197, n. 1, p. 125–137, 2009. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.08.014.

BRENES, Juan C.; RODRÍGUEZ, Odir; FORNAGUERA, Jaime. Differential effect of

environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, *[S. l.]*, v. 89, n. 1, p. 85–93, 2008. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.11.004.

BRENES SÁENZ, Juan Carlos; VILLAGRA, Odir Rodríguez; FORNAGUERA TRÍAS, Jaime. Factor analysis of Forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 169, n. 1, p. 57–65, 2006. DOI: 10.1016/j.bbr.2005.12.001.

BROWN, Sarah M.; HENNING, Shannon; WELLMAN, Cara L. Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. **Cerebral Cortex**, *[S. l.]*, v. 15, n. 11, p. 1714–1722, 2005. DOI: 10.1093/cercor/bhi048.

BRUEL-JUNGERMAN, Elodie; LAROCHE, Serge; RAMPON, Claire. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. **European Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 21, n. 2, p. 513–521, 2005. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03875.x.

BURCHFIELD, Susan R.; WOODS, Stephen C.; ELICH, Matthew S. Pituitary adrenocortical response to chronic intermittent stress. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 24, n. 2, p. 297–302, 1980. DOI: 10.1016/0031-9384(80)90090-6.

BUWALDA, Bauke; SCHOLTE, Jan; DE BOER, Sietse F.; COPPENS, Caroline M.; KOOLHAAS, Jaap M. The acute glucocorticoid stress response does not differentiate between rewarding and aversive social stimuli in rats. **Hormones and Behavior**, *[S. l.]*, v. 61, n. 2, p. 218–226, 2012. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.12.012. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.12.012.

CAO, Lei; LIU, Xianglan; LIN, En Ju D.; WANG, Chuansong; CHOI, Eugene Y.; RIBAN, Veronique; LIN, Benjamin; DURING, Matthew J. Environmental and Genetic Activation of a Brain-Adipocyte BDNF/Leptin Axis Causes Cancer Remission and Inhibition. **Cell**, *[S. l.]*, v. 142, n. 1, p. 52–64, 2010. DOI: 10.1016/j.cell.2010.05.029. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.029.

CHAPILLON, P.; MANNECHÉ, C.; BELZUNG, C.; CASTON, J. Rearing environmental enrichment in two inbred strains of mice: 1. Effects on emotional reactivity. **Behavior Genetics**, *[S. l.]*, v. 29, n. 1, p. 41–46, 1999. DOI: 10.1023/A:1021437905913.

CHEUNG, Peter; TANNER, Kirk G.; CHEUNG, Wang L.; SASSONE-CORSI, Paolo; DENU, John M.; ALLIS, C. David. Synergistic coupling of histone H3 phosphorylation and acetylation in response to epidermal growth factor stimulation. **Molecular Cell**, *[S. l.]*, v. 5, n. 6, p. 905–915, 2000. DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80256-7.

CHOLERIS, E.; THOMAS, A. W.; KAVALIERS, M.; PRATO, F. S. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: Effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 25, n. 3, p. 235–260, 2001. DOI: 10.1016/S0149-7634(01)00011-2.

CHRISTMAS, A. J.; MAXWELL, D. R. A comparison of the effects of some benzodiazepines and other drugs on aggressive and exploratory behaviour in mice and rats. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 9, n. 1, p. 17–29, 1970. DOI: 10.1016/0028-3908(70)90044-4.

COHEN, Hagit; MATAR, Michael A.; BUSKILA, Dan; KAPLAN, Zeev; ZOHAR, Joseph. Early Post-Stressor Intervention with High-Dose Corticosterone Attenuates Posttraumatic Stress Response in an Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 64, n. 8, p. 708–717, 2008. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.025.

COLEY, H. M.; SAFUWAN, N. A. M.; CHIVERS, P.; PAPACHARALBOUS, E.; GIANNOPOULOS, T.; BUTLER-MANUEL, S.; MADHURI, K.; LOVELL, D. P.; CROOK, T. The cyclin-dependent kinase inhibitor p57 Kip2 is epigenetically regulated in carboplatin resistance and results in collateral sensitivity to the CDK inhibitor seliciclib in ovarian cancer. **British**

Journal of Cancer, *[S. l.]*, v. 106, n. 3, p. 482–489, 2012. DOI: 10.1038/bjc.2011.566.

COLYN, L.; VENZALA, E.; MARCO, S.; PEREZ-OTAÑO, I.; TORDERA, R. M. Chronic social defeat stress induces sustained synaptic structural changes in the prefrontal cortex and amygdala. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 373, n. July, p. 112079, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112079. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112079.

CONNOR, James R.; WANG, Edward C.; DIAMOND, Marian C. Increased length of terminal dendritic segments in old adult rats' somatosensory cortex: An environmentally induced response. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 78, n. 2, p. 466–470, 1982. DOI: 10.1016/0014-4886(82)90064-4.

COOK, Susan C.; WELLMAN, Cara L. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. **Journal of Neurobiology**, *[S. l.]*, v. 60, n. 2, p. 236–248, 2004. DOI: 10.1002/neu.20025.

CORTESE, Guiseppe P.; OLIN, Andrew; O'RIORDAN, Kenneth; HULLINGER, Rikki; BURGER, Corinna. Environmental enrichment improves hippocampal function in aged rats by enhancing learning and memory, LTP, and mGluR5-Homer1c activity. **Neurobiology of Aging**, *[S. l.]*, v. 63, p. 1–11, 2018. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.004. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.004.

COVINGTON, Herbert E.; MICZEK, Klaus A. Intense cocaine self-administration after episodic social defeat stress, but not after aggressive behavior: Dissociation from corticosterone activation. **Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 183, n. 3, p. 331–340, 2005. DOI: 10.1007/s00213-005-0190-5.

CRAWLEY, Jacqueline; GOODWIN, Frederick K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, *[S. l.]*, v. 13, n. 2, p. 167–170, 1980. DOI: 10.1016/0091-3057(80)90067-2.

CROFTON, Elizabeth J.; ZHANG, Yafang; GREEN, Thomas A. Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 49, p. 19–31, 2015. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.017.

CRUSIO, Wim E. Genetic dissection of mouse exploratory behaviour. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 125, n. 1–2, p. 127–132, 2001. DOI: 10.1016/S0166-4328(01)00280-7.

CUNHA, Carla; ANGELUCCI, Andrea; D'ANTONI, Angela; DOBROSSY, Mate D.; DUNNETT, Stephen B.; BERARDI, Nicoletta; BRAMBILLA, Riccardo. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments. **Neurobiology of Disease**, *[S. l.]*, v. 33, n. 3, p. 358–368, 2009. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.11.004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2008.11.004.

CUNHA, Carla; BRAMBILLA, Riccardo; THOMAS, Kerrie L. A simple role for BDNF in learning and memory? **Frontiers in Molecular Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 3, n. February, p. 1–14, 2010. DOI: 10.3389/neuro.02.001.2010.

DANDI, Evgenia; KALAMARI, Aikaterini; TOULOUMI, Olga; LAGOUDAKI, Rosa; NOUSIOPOULOU, Evangelia; SIMEONIDOU, Constantina; SPANDOU, Evangelia; TATA, Despina A. Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. **International Journal of Developmental Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 67, n. March, p. 19–32, 2018. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.03.003.

DE ANDRADE, J. S. et al. Chronic unpredictable mild stress alters an anxiety-related defensive response, Fos immunoreactivity and hippocampal adult neurogenesis. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 250, p. 81–90, 2013. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.04.031. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.031.

DELL'OSSO, Liliana et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and**

Biological Psychiatry, *[S. l.]*, v. 33, n. 5, p. 899–902, 2009. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.04.018. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.018.

DENNIS, Kathleen E.; LEVITT, Pat. Regional expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) is correlated with dynamic patterns of promoter methylation in the developing mouse forebrain. **Molecular Brain Research**, *[S. l.]*, v. 140, n. 1–2, p. 1–9, 2005. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2005.06.014.

DESARNAUD, Frank; JAKOVCEVSKI, Mira; MORELLINI, Fabio; SCHACHNER, Melitta. Stress downregulates hippocampal expression of the adhesion molecules NCAM and CHL1 in mice by mechanisms independent of DNA methylation of their promoters. **Cell adhesion & migration**, *[S. l.]*, v. 2, n. 1, p. 38–44, 2008. DOI: 10.4161/cam.2.1.6013.

DJOUMA, Elvan; CARD, Katie; LODGE, Daniel J.; LAWRENCE, Andrew J. The CRF1 receptor antagonist, antalarmin, reverses isolation-induced up-regulation of dopamine D2 receptors in the amygdala and nucleus accumbens of fawn-hooded rats. **European Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 23, n. 12, p. 3319–3327, 2006. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04864.x.

DONG, B. E.; XUE, Y.; SAKATA, K. The effect of enriched environment across ages: A study of anhedonia and BDNF gene induction. **Genes, Brain and Behavior**, *[S. l.]*, v. 17, n. 8, p. 1–12, 2018. DOI: 10.1111/gbb.12485.

DONG, Erbo; GUIDOTTI, Alessandro; ZHANG, Huaibo; PANDEY, Subhash C. Prenatal stress leads to chromatin and synaptic remodeling and excessive alcohol intake comorbid with anxiety-like behaviors in adult offspring. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 140, p. 76–85, 2018. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.010.

DOS SANTOS, Igor Marcanti; CIULLA, Leandro; BRAGA, Daniela; CERESÉR, Keila Maria; GAMA, Clarissa Severino; KAPCZINSKI, Flávio; FERRÃO, Ygor Arzeno. Symptom dimensional approach and BDNF in unmedicated obsessive-compulsive patients: An exploratory study. **CNS Spectrums**, *[S. l.]*, v. 16, n. 9, p. 179–189, 2011. DOI: 10.1017/s1092852912000363.

DROSTE, Susanne K.; GESING, Angela; ULBRICHT, Sabine; MÜLLER, Marine B.; LINTHORST, Astrid C. E.; REUL, Johannes M. H. M. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. **Endocrinology**, *[S. l.]*, v. 144, n. 7, p. 3012–3023, 2003. DOI: 10.1210/en.2003-0097.

DUMAN, Ronald S.; MONTEGGIA, Lisa M. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 59, n. 12, p. 1116–1127, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.

DWIVEDI, YOGESH; RIZAVI, HORRIYAH S.; CONLEY, ROBERT R.; ROBERTS, ROSALINDA C. TAMMINGA, CAROL A.; PANDEY, GHANSHYAM, N. Altered Gene Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Receptor Tyrosine Kinase B in Postmortem Brain of Suicide Subjects. **Biotechnology**, *[S. l.]*, v. 60, 2003.

ELIZALDE, Natalia; GARCÍA-GARCÍA, Alvaro L.; TOTTERDELL, Susan; GENDIVE, Nerea; VENZALA, Elisabet; RAMIREZ, Maria J.; DEL RIO, Joaquin; TORDERA, Rosa M. Sustained stress-induced changes in mice as a model for chronic depression. **Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 210, n. 3, p. 393–406, 2010. DOI: 10.1007/s00213-010-1835-6.

ELLIOTT, Evan; EZRA-NEVO, Gili; REGEV, Limor; NEUFELD-COHEN, Adi; CHEN, Alon. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. **Nature Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 13, n. 11, p. 1351–1353, 2010. DOI: 10.1038/nn.2642.

FALKENBERG, Torkel; MOHAMMED, Abdul K.; HENRIKSSON, Bengt; PERSSON, Håkan; WINBLAD, Bengt; LINDEFORS, Nils. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. **Neuroscience Letters**, *[S. l.]*, v. 138, n. 1, p. 153–156, 1992. DOI:

10.1016/0304-3940(92)90494-R.

FELSENFELD, GARY; GROUDINE, Mark. Controlling the double helix Gary. **Nature**, *[S. l.]*, v. 421, n. 6921, p. 444–448, 2003. DOI: 10.1038/nature01410.

FENG, Jian; FAN, Guoping. **The Role of DNA Methylation in the Central Nervous System and Neuropsychiatric Disorders**. 1. ed. [s.l.] : Elsevier Inc, 2009. v. 89 DOI: 10.1016/S0074-7742(09)89004-1. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(09)89004-1.

FILE, Sandra E. The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. **Journal of Neuroscience Methods**, *[S. l.]*, v. 2, n. 3, p. 219–238, 1980. DOI: 10.1016/0165-0270(80)90012-6.

FOX, Cosette; MERALI, Zul; HARRISON, Catherine. Therapeutic and protective effect of environmental enrichment against psychogenic and neurogenic stress. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 175, n. 1, p. 1–8, 2006. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.08.016.

FRANCIS, Darlene D.; DIORIO, Josie; PLOTSKY, Paul M.; MEANEY, Michael J. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 22, n. 18, p. 7840–7843, 2002. DOI: 10.1523/jneurosci.22-18-07840.2002.

FRANCO, Alier J.; CHEN, Chun; SCULLEN, Tyler; ZSOMBOK, Andrea; SALAHUDEEN, Ahmed A.; DI, Shi; HERMAN, James P.; TASKER, Jeffrey G. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model. **Endocrinology**, *[S. l.]*, v. 157, n. 6, p. 2346–2355, 2016. DOI: 10.1210/en.2015-1641.

FRISKE, Justin E.; GAMMIE, Stephen C. Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 85, n. 2, p. 187–194, 2005. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.03.022.

FROMMER, M.; MCDONALD, L. E.; MILLAR, D. S.; COLLIS, C. M.; WATT, F.; GRIGG, G. W.; MOLLOY, P. L.; PAUL, C. L. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5- methylcytosine residues in individual DNA strands. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 89, n. 5, p. 1827–1831, 1992. DOI: 10.1073/pnas.89.5.1827.

FUCHIKAMI, Manabu; MORINOBU, Shigeru; KURATA, Akiko; YAMAMOTO, Shigeto; YAMAWAKI, Shigeto. Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 12, n. 1, p. 73–82, 2009. DOI: 10.1017/S1461145708008997.

FUCHIKAMI, Manabu; YAMAMOTO, Shigeto; MORINOBU, Shigeru; TAKEI, Shiro; YAMAWAKI, Shigeto. Epigenetic regulation of BDNF gene in response to stress. **Psychiatry Investigation**, *[S. l.]*, v. 7, n. 4, p. 251–256, 2010. DOI: 10.4306/pi.2010.7.4.251.

GEHRKE, Brenda J.; CASS, Wayne A.; BARDO, Michael T. Monoamine-depleting doses of methamphetamine in enriched and isolated rats: Consequences for subsequent methamphetamine-induced hyperactivity and reward. **Behavioural Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 17, n. 5–6, p. 499–508, 2006. DOI: 10.1097/00008877-200609000-00016.

GIVALOIS, L.; RAGE, F.; MARMIGÈRE, F.; TAPIA-ARANCIBIA, L.; ARANCIBIA, S. Immobilization stress rapidly modulates BDNF mRNA expression in the hypothalamus of adult male rats. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 112, n. 2, p. 309–318, 2002. DOI: 10.1016/S0306-4522(02)00072-6.

GOBBO, O. L.; O'MARA, S. M. Impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 152, n. 2, p. 231–241, 2004. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.10.017.

GOLL, Mary Grace; BESTOR, Timothy H. Eukaryotic cytosine methyltransferases. **Annual**

Review of Biochemistry, *[S. l.]*, v. 74, p. 481–514, 2005. DOI: 10.1146/annurev.biochem.74.010904.153721.

GOMEZ-PINILLA, F.; ZHUANG, Y.; FENG, J.; YING, Z.; FAN, G. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. **European Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 33, n. 3, p. 383–390, 2011. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x.

GOVINDARAJAN, Arvind; SHANKARANARAYANA RAO, B. S.; NAIR, Deepti; TRINH, Mimi; MAWJEE, Nadya; TONEGAWA, Susumu; CHATTARJI, Sumantra. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 103, n. 35, p. 13208–13213, 2006. DOI: 10.1073/pnas.0605180103.

GRÄFF, Johannes; MANSUY, Isabelle M. Epigenetic codes in cognition and behaviour. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 192, n. 1, p. 70–87, 2008. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.01.021.

GRAY, J. D.; MILNER, T. A.; MCEWEN, B. S. Dynamic plasticity: The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 239, p. 214–227, 2013. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.034.

GREENOUGH, William T.; VOLKMAR, Fred R. Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 40, n. 2, p. 491–504, 1973. DOI: 10.1016/0014-4886(73)90090-3.

GREENOUGH, William T.; VOLKMAR, Fred R.; JURASKA, Janice M. Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 41, n. 2, p. 371–378, 1973. DOI: 10.1016/0014-4886(73)90278-1.

GRUNAU, C.; CLARK, S. J.; ROSENTHAL, A. Bisulfite genomic sequencing: systematic investigation of critical experimental parameters. **Nucleic acids research**, *[S. l.]*, v. 29, n. 13, p. 65–65, 2001. DOI: 10.1093/nar/29.13.e65.

GUILARTE, Tomás R.; TOSCANO, Christopher D.; MCGLOTHAN, Jennifer L.; WEAVER, Shelley A. Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure. **Annals of Neurology**, *[S. l.]*, v. 53, n. 1, p. 50–56, 2003. DOI: 10.1002/ana.10399.

HAEMISCH, Andreas; VOSS, Thomas; GÄRTNER, Klaus. Effects of environmental enrichment on aggressive behavior, dominance hierarchies, and endocrine states in male DBA/2J mice. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 56, n. 5, p. 1041–1048, 1994. DOI: 10.1016/0031-9384(94)90341-7.

HALL, Calvin S. Emotional Behavior in the Rat. **Journal of comparative psychology**, *[S. l.]*, v. 18, n. 5, p. 385–403, 1941.

HAN, Xiao; WANG, Weiwen; XUE, Xiaofang; SHAO, Feng; LI, Nanxin. Brief social isolation in early adolescence affects reversal learning and forebrain BDNF expression in adult rats. **Brain Research Bulletin**, *[S. l.]*, v. 86, n. 3–4, p. 173–178, 2011. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.07.008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.07.008.

HARRINGTON, Colleen T.; LIN, Elaine I.; OLSON, Matthew T.; ESHLEMAN, James R. Fundamentals of pyrosequencing. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, *[S. l.]*, v. 137, n. 9, p. 1296–1303, 2013. DOI: 10.5858/arpa.2012-0463-RA.

HAUCK, Simone; KAPCZINSKI, Flávio; ROESLER, Rafael; DE MOURA SILVEIRA, Érico; MAGALHÃES, Pedro V.; KRUEL, Letícia Rosito Pinto; SCHESTATSKY, Sidnei Samuel; CEITLIN, Lúcia Helena Freitas. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 34, n. 3, p. 459–462, 2010. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.010.

Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.010.

HAUGER, Richard L.; LORANG, Marge; IRWIN, Michael; AGUILERA, Greti. CRF receptor regulation and sensitization of ACTH responses to acute ether stress during chronic intermittent immobilization stress. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 532, n. 1–2, p. 34–40, 1990. DOI: 10.1016/0006-8993(90)91738-3.

HEBB, D.O. The effects of early experience on problem solving at maturity. **Am. Psychol.** 1947; 2: 306–307.

HILL, Rachel A.; KLUG, Maren; KISS VON SOLY, Szerenke; BINDER, Michele D.; HANNAN, Anthony J.; VAN DEN BUUSE, Maarten. Sex-specific disruptions in spatial memory and anhedonia in a “two hit” rat model correspond with alterations in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and signaling. **Hippocampus**, *[S. l.]*, v. 24, n. 10, p. 1197–1211, 2014. DOI: 10.1002/hipo.22302.

HOFER, M.; PAGLIUSI, S. R.; HOHN, A.; LEIBROCK, J.; BARDE, Y. A. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. **EMBO Journal**, *[S. l.]*, v. 9, n. 8, p. 2459–2464, 1990. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x.

HOSSEINY, Salma; PIETRI, Mariel; PETIT-PAITEL, Agnès; ZARIF, Hadi; HEURTEAUX, Catherine; CHABRY, Joëlle; GUYON, Alice. Differential neuronal plasticity in mouse hippocampus associated with various periods of enriched environment during postnatal development. **Brain Structure and Function**, *[S. l.]*, v. 220, n. 6, p. 3435–3448, 2015. DOI: 10.1007/s00429-014-0865-y.

HOWERTON, Christopher L.; GARNER, Joseph P.; MENCH, Joy A. Effects of a running wheel-igloo enrichment on aggression, hierarchy linearity, and stereotypy in group-housed male CD-1 (ICR) mice. **Applied Animal Behaviour Science**, *[S. l.]*, v. 115, n. 1–2, p. 90–103, 2008. DOI: 10.1016/j.applanim.2008.05.004.

HU, Pu et al. Early-life stress alters affective behaviors in adult mice through persistent activation of CRH-BDNF signaling in the oval bed nucleus of the stria terminalis. **Translational Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 10, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41398-020-01070-3.

HYMAN, Edward David. A new method of sequencing DNA. **Analytical Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 174, n. 2, p. 423–436, 1988. DOI: 10.1016/0003-2697(88)90041-3.

ICKES, Brian R.; PHAM, Therese M.; SANDERS, Linda A.; ALBECK, David S.; MOHAMMED, Abdul H.; GRANHOLM, Ann Charlotte. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 164, n. 1, p. 45–52, 2000. DOI: 10.1006/exnr.2000.7415.

IZQUIERDO, Alicia; WELLMAN, Cara L.; HOLMES, Andrew. Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 26, n. 21, p. 5733–5738, 2006. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0474-06.2006.

JHA, S.; DONG, B.; SAKATA, K. Enriched environment treatment reverses depression-like behavior and restores reduced hippocampal neurogenesis and protein levels of brain-derived neurotrophic factor in mice lacking its expression through promoter IV. **Translational Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 1, n. June, p. 1–11, 2011. DOI: 10.1038/tp.2011.33.

JOHANSSON, B.B. e OHLSSON, A.L. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. **Exp. Neurol.** 1996; 139(2): 322-7.

JOHNSON, Elizabeth O.; KAMILARIS, Themis C.; CHROUSOS, George P.; GOLD, Philip W. Mechanisms of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 16, n. 2, p. 115–130, 1992. DOI: 10.1016/S0149-7634(05)80175-7.

JURGENS, Heidi A.; JOHNSON, Rodney W. Environmental enrichment attenuates

hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection. **Brain, Behavior, and Immunity**, *[S. l.]*, v. 26, n. 6, p. 1006–1016, 2012. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.05.015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.015.

KABIR, Zeeba D.; LOURENCO, Frederico; BYRNE, Maureen E.; KATZMAN, Aaron; LEE, Francis; RAJADHYAKSHA, Anjali M.; KOSOFSKY, Barry E. Brain-derived neurotrophic factor genotype impacts the prenatal cocaine-induced mouse phenotype. **Developmental Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 34, n. 2–3, p. 184–197, 2012. DOI: 10.1159/000337712.

KAREGE, Félicien; BONDOLFI, Guido; GERVASONI, Nicola; SCHWALD, Michèle; AUBRY, Jean Michel; BERTSCHY, Gilles. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 57, n. 9, p. 1068–1072, 2005. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.008.

KAREGE, Félicien; PERRET, Guillaume; BONDOLFI, Guido; SCHWALD, Michèle; BERTSCHY, Gilles; AUBRY, Jean Michel. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Research**, *[S. l.]*, v. 109, n. 2, p. 143–148, 2002. DOI: 10.1016/S0165-1781(02)00005-7.

KATZ, R. J.; ROTH, K. A.; CARROLL, B. J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 5, n. 2, p. 247–251, 1981. DOI: 10.1016/0149-7634(81)90005-1.

KEENEY, ADAM J.; HOGG, S. **Behavioural consequences of repeated social defeat in the mouse: preliminary evaluation of a potential animal model of depression**, [s.d.].

KEENEY, A.; JESSOP, David S.; HARBUZ, M. S.; MARSDEN, C. A.; HOGG, S.; BLACKBURN-MUNRO, R. E. Differential effects of acute and chronic social defeat stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and hippocampal serotonin release in mice. **Journal of Neuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 18, n. 5, p. 330–338, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2006.01422.x.

KEENEY, Adam J.; HOGG, Sandy; MARSDEN, Charles A. Alterations in core body temperature, locomotor activity, and corticosterone following acute and repeated social defeat of male NMRI mice. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 74, n. 1–2, p. 177–184, 2001. DOI: 10.1016/S0031-9384(01)00541-8.

KEMPERMANN, Gerd; BRANDON, Eugene P.; GAGE, Fred H. Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus. **Current Biology**, *[S. l.]*, v. 8, n. 16, p. 939–944, 1998. DOI: 10.1016/s0960-9822(07)00377-6.

KEMPERMANN, Gerd; GAST, Daniela; GAGE, Fred H. Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. **Annals of Neurology**, *[S. l.]*, v. 52, n. 2, p. 135–143, 2002. DOI: 10.1002/ana.10262.

KEMPERMANN, Gerd; KUHN, H. Georg; GAGE, Fred H. in an Enriched Environment. *[S. l.]*, v. 7079, n. 1995, p. 432–434, 1996.

KEMPERMANN, Gerd; KUHN, H. Georg; GAGE, Fred H. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 18, n. 9, p. 3206–3212, 1998. DOI: 10.1523/jneurosci.18-09-03206.1998.

KESHET, Ilana; LIEMAN-HURWITZ, Judy; CEDAR, Howard. DNA methylation affects the formation of active chromatin. **Cell**, *[S. l.]*, v. 44, n. 4, p. 535–543, 1986. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90263-1.

KIM, Jeansok J.; FOY, Michael R.; THOMPSON, Richard F. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 93, n. 10, p. 4750–4753, 1996. DOI: 10.1073/pnas.93.10.4750.

KIM, Jeansok; YOON, Kenneth S. Stress: Metaplastic effects in the hippocampus. **Trends in**

Neurosciences, *[S. l.]*, v. 21, n. 12, p. 505–509, 1998. DOI: 10.1016/S0166-2236(98)01322-8.

KIM, Kyong chol; FRISO, Simonetta; CHOI, Sang Woon. DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. **Journal of Nutritional Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 20, n. 12, p. 917–926, 2009. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.06.008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.06.008.

KLEIMANN, Alexandra et al. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I, IV and VI in depressed patients receiving electroconvulsive therapy. **Journal of Neural Transmission**, *[S. l.]*, v. 122, n. 6, p. 925–928, 2015. DOI: 10.1007/s00702-014-1336-6.

KLOSE, Robert J.; BIRD, Adrian P. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. **Trends in Biochemical Sciences**, *[S. l.]*, v. 31, n. 2, p. 89–97, 2006. DOI: 10.1016/j.tibs.2005.12.008.

KOLB, Bryan; HARKER, Allonna; MYCHASIUK, Richelle; DE MELO, Silvana R.; GIBB, Robbin. Stress and prefrontal cortical plasticity in the developing brain. **Cognitive Development**, *[S. l.]*, v. 42, p. 15–26, 2017. DOI: 10.1016/j.cogdev.2017.01.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.cogdev.2017.01.001.

Kolb, B., & Whishaw, I. Q. An introduction to brain and behavior, 2015. Worth Publishers.

KOO, Ja Wook et al. Epigenetic basis of opiate suppression of Bdnf gene expression in the ventral tegmental area. **Nature Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 18, n. 3, p. 415–425, 2015. DOI: 10.1038/nn.3932.

KOOLHAAS, J. M.; DE BOER, S. F.; DE RUITTER, A. J. H.; MEERLO, P.; SGOIFO, A. Social stress in rats and mice. **Acta Physiologica Scandinavica, Supplement**, *[S. l.]*, v. 161, n. 640, p. 69–72, 1997.

KOUZARIDES, Tony. Chromatin Modifications and Their Function. **Cell**, *[S. l.]*, v. 128, n. 4, p. 693–705, 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005.

KUDRYAVTSEVA, N. N. Agonistic behavior: A model, experimental studies, and perspectives. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, *[S. l.]*, v. 30, n. 3, p. 293–305, 2000. DOI: 10.1007/BF02471782.

KUZUMAKI, Naoko et al. Hippocampal epigenetic modification at the brain-derived neurotrophic factor gene induced by an enriched environment. **Hippocampus**, *[S. l.]*, v. 21, n. 2, p. 127–132, 2011. DOI: 10.1002/hipo.20775.

LAKSHMINARASIMHAN, Harini; CHATTARJI, Sumantra. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. **PLoS ONE**, *[S. l.]*, v. 7, n. 1, p. 1–6, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0030481.

LARSEN, Marianne H.; HAY-SCHMIDT, Anders; RØNN, Lars C. B.; MIKKELSEN, Jens D. Temporal expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in the rat hippocampus after treatment with selective and mixed monoaminergic antidepressants. **European Journal of Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 578, n. 2–3, p. 114–122, 2008. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.08.050.

LARSEN, Marianne H.; MIKKELSEN, Jens D.; HAY-SCHMIDT, Anders; SANDI, Carmen. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. **Journal of Psychiatric Research**, *[S. l.]*, v. 44, n. 13, p. 808–816, 2010. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.005. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.01.005.

LARSSON, Fredrik; WINBLAD, Bengt; MOHAMMED, Abdul H. Psychological stress and environmental adaptation in enriched vs. Impoverished housed rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, *[S. l.]*, v. 73, n. 1, p. 193–207, 2002. DOI: 10.1016/S0091-3057(02)00782-7.

LEAL, Graciano; AFONSO, Pedro M.; SALAZAR, Ivan L.; DUARTE, Carlos B. Regulation of

hippocampal synaptic plasticity by BDNF. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 1621, p. 82–101, 2015. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.019. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.019.

LEE, Kenneth K.; WORKMAN, Jerry L. Histone acetyltransferase complexes: One size doesn't fit all. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, *[S. l.]*, v. 8, n. 4, p. 284–295, 2007. DOI: 10.1038/nrm2145.

LEGGIO, Maria Giuseppa; MANDOLESI, Laura; FEDERICO, Francesca; SPIRITO, Francesca; RICCI, Benedetta; GELFO, Francesca; PETROSINI, Laura. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 163, n. 1, p. 78–90, 2005. DOI: 10.1016/j.bbr.2005.04.009.

LEHMANN, Michael L.; HERKENHAM, Miles. Environmental enrichment confers stress resiliency to social defeat through an infralimbic cortex-dependent neuroanatomical pathway. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 31, n. 16, p. 6159–6173, 2011. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0577-11.2011.

LEONTIOU, Chrysanthia A.; HADJIDANIEL, Michael D.; MINA, Petros; ANTONIOU, Pavlos; IOANNIDES, Marios; PATSALIS, Philippos C. Bisulfite conversion of DNA: Performance comparison of different kits and methylation quantitation of epigenetic biomarkers that have the potential to be used in non-invasive prenatal testing. **PLoS ONE**, *[S. l.]*, v. 10, n. 8, p. 1–22, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0135058.

LESSMANN, Volkmar; BRIGADSKI, Tanja. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. **Neuroscience Research**, *[S. l.]*, v. 65, n. 1, p. 11–22, 2009. DOI: 10.1016/j.neures.2009.06.004.

LEVINE, Seymour. Infantile experience and resistance to physiological stress. **Science**, *[S. l.]*, v. 126, n. 3270, p. 405, 1957. DOI: 10.1126/science.126.3270.405.

LI, Bing; CAREY, Michael; WORKMAN, Jerry L. The Role of Chromatin during Transcription. **Cell**, *[S. l.]*, v. 128, n. 4, p. 707–719, 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.015.

LI, Nanxin; LIU, Rong Jian; DWYER, Jason M.; BANASR, Mounira; LEE, Boyoung; SON, Hyeon; LI, Xiao Yuan; AGHAJANIAN, George; DUMAN, Ronald S. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 69, n. 8, p. 754–761, 2011. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015.

LIU, Jing et al. The BDNF-FoxO1 Axis in the medial prefrontal cortex modulates depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable stress in postpartum female mice. **Molecular Brain**, *[S. l.]*, v. 13, n. 1, p. 1–14, 2020. DOI: 10.1186/s13041-020-00631-3.

LIU, Qing Rong et al. Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's disease. **American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics**, *[S. l.]*, v. 134 B, n. 1, p. 93–103, 2005. DOI: 10.1002/ajmg.b.30109.

LIU, Qing Rong; LU, Lin; ZHU, Xu Guang; GONG, Jian Ping; SHAHAM, Yavin; UHL, George R. Rodent BDNF genes, novel promoters, novel splice variants, and regulation by cocaine. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 1067, n. 1, p. 1–12, 2006. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.10.004.

LOPES, Danielle A.; LEMES, Jéssica A.; MELO-THOMAS, Liana; SCHOR, Herbert; DE ANDRADE, José S.; MACHADO, Carla M.; HORTA-JÚNIOR, José A. C.; CÉSPEDES, Isabel C.; VIANA, Milena B. Unpredictable chronic mild stress exerts anxiogenic-like effects and activates neurons in the dorsal and caudal region and in the lateral wings of the dorsal raphe nucleus. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 297, p. 180–186, 2016. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.006.

LOUILOT, A.; LE MOAL, M.; SIMON, H. Differential reactivity of dopaminergic neurons in the nucleus accumbens in response to different behavioral situations. An in vivo voltammetric

study in free moving rats. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 397, n. 2, p. 395–400, 1986. DOI: 10.1016/0006-8993(86)90646-3.

LU, Bai. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. **Learning and Memory**, *[S. l.]*, v. 10, n. 2, p. 86–98, 2003. DOI: 10.1101/lm.54603.

LU, Cheng Qiu; ZHONG, Le; YAN, Chong Huai; TIAN, Ying; SHEN, Xiao Ming. Effects of preweaning environmental enrichment on hippocampus-dependent learning and memory in developing rats. **Neuroscience Letters**, *[S. l.]*, v. 640, p. 117–122, 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.053. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.12.053.

LU, P.; JONES, L. L.; TUSZYNSKI, M. H. BDNF-expressing marrow stromal cells support extensive axonal growth at sites of spinal cord injury. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 191, n. 2, p. 344–360, 2005. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.09.018.

LÜ, Xiuyi et al. The effects of rearing condition on methamphetamine self-administration and cue-induced drug seeking. **Drug and Alcohol Dependence**, *[S. l.]*, v. 124, n. 3, p. 288–298, 2012. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.01.022. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.01.022.

LUBIN, Farah D.; ROTH, Tania L.; SWEATT, J. David. Epigenetic regulation of bdnf gene transcription in the consolidation of fear memory. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 28, n. 42, p. 10576–10586, 2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1786-08.2008.

LUGER, Karolin; RICHMOND, Timothy J. The histone tails of the nucleosome. **Current Opinion in Genetics and Development**, *[S. l.]*, v. 8, n. 2, p. 140–146, 1998. DOI: 10.1016/S0959-437X(98)80134-2.

LUONI, A.; BERRY, A.; RAGGI, C.; BELLISARIO, V.; CIRULLI, F.; RIVA, M. A. Sex-Specific Effects of Prenatal Stress on Bdnf Expression in Response to an Acute Challenge in Rats: a Role for Gadd45β. **Molecular Neurobiology**, *[S. l.]*, v. 53, n. 10, p. 7037–7047, 2016. DOI: 10.1007/s12035-015-9569-4. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9569-4.

LYONS & PARKER. Prevalence and Psychological Correlates of Complicated. *[S. l.]*, v. 20, n. 3, p. 251–262, 2007. DOI: 10.1002/jts.

LYONS, David M.; PARKER, Karen J.; KATZ, Maor; SCHATZBERG, Alan F. Developmental cascades linking stress inoculation, arousal regulation, and resilience. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 3, n. SEP, p. 1–6, 2009. DOI: 10.3389/neuro.08.032.2009.

MA, Dengke K. et al. Neuronal activity-induced Gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis. **Science**, *[S. l.]*, v. 323, n. 5917, p. 1074–1077, 2009. DOI: 10.1126/science.1166859.

MAGARIÑOS, Ana María; MCEWEN, Bruce S.; FLÜGGE, Gabriele; FUCHS, Eberhard. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 16, n. 10, p. 3534–3540, 1996. DOI: 10.1523/jneurosci.16-10-03534.1996.

MAINA, Giuseppe; ROSSO, Gianluca; ZANARDINI, Roberta; BOGETTO, Filippo; GENNARELLI, Massimo; BOCCHIO-CHIAVETTO, Luisella. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: A case-control study. **Journal of Affective Disorders**, *[S. l.]*, v. 122, n. 1–2, p. 174–178, 2010. DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.009.

MALCON, Luiza Martins Costa; WEARICK-SILVA, Luis Eduardo; ZAPARTE, Aline; ORSO, Rodrigo; LUFT, Carolina; TRACTENBERG, Saulo Gantes; DONADIO, Márcio Vinicius Fagundes; DE OLIVEIRA, Jarbas Rodrigues; GRASSI-OLIVEIRA, Rodrigo. Maternal separation induces long-term oxidative stress alterations and increases anxiety-like behavior of male Balb/cJ mice. **Experimental Brain Research**, *[S. l.]*, n. 0123456789, 2020. DOI: 10.1007/s00221-020-05859-y. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00221-020-05859-y.

MARASHI, Vera; BARNEKOW, Angelika; OSSENDORF, Edith; SACHSER, Norbert. Effects of different forms of environmental enrichment on behavioral, endocrinological, and immunological parameters in male mice. **Hormones and Behavior**, *[S. l.]*, v. 43, n. 2, p. 281–292, 2003. DOI: 10.1016/S0018-506X(03)00002-3.

MARCON, Matheus; MOCELIN, Ricieri; BENVENUTTI, Radharani; COSTA, Tales; HERRMANN, Ana P.; DE OLIVEIRA, Diogo L.; KOAKOSKI, Gessi; BARCELLOS, Leonardo J. G.; PIATO, Angelo. Environmental enrichment modulates the response to chronic stress in zebrafish. **Journal of Experimental Biology**, *[S. l.]*, v. 221, n. 4, 2018. DOI: 10.1242/jeb.176735.

MARIA CHAHROUR, SUNG YUN JUNG, CHAD SHAW, XIAOBO ZHOU,3 STEPHEN T. C. WONG, JUN QIN, Huda Y. Zoghbi. MeCP2, a Key Contributor to Neurological Disease, Activates and Represses Transcription. **Science**, *[S. l.]*, v. 320, n. May, p. 1224–1229, 2008.

MARIANNO, Priscila; ABRAHAO, Karina Possa; CAMARINI, Rosana. Environmental enrichment blunts ethanol consumption after restraint stress in C57BL/6 mice. **PLoS ONE**, *[S. l.]*, v. 12, n. 1, p. 1–15, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0170317.

MARMIGÈRE, Frédéric; GIVALOIS, Laurent; RAGE, Florence; ARANCIBIA, Sandor; TAPIA-ARANCIBIA, Lucia. Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats. **Hippocampus**, *[S. l.]*, v. 13, n. 5, p. 646–655, 2003. DOI: 10.1002/hipo.10109.

MARTIN, Vincent et al. Effect of agomelatine on memory deficits and hippocampal gene expression induced by chronic social defeat stress in mice. **Scientific Reports**, *[S. l.]*, v. 8, n. November 2016, p. 1–11, 2017. DOI: 10.1038/srep45907.

MARTINOWICH, Keri; HATTORI, Daisuke; WU, Hao; FOUSE, Shaun; HE, Fei; HU, Yan; FAN, Guoping; SUN, Yi E. DNA Methylation-Related Chromatin Remodeling in Activity-Dependent Bdnf Gene Regulation. **Science**, *[S. l.]*, v. 302, n. 5646, p. 890–893, 2003. DOI: 10.1126/science.1090842.

MATRISCIANO, Francesco; TUETING, Patricia; DALAL, Ishani; KADRIU, Bashkim; GRAYSON, Dennis R.; DAVIS, John M.; NICOLETTI, Ferdinando; GUIDOTTI, Alessandro. Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 68, p. 184–194, 2013. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.013.

MAYNARD, Kristen R.; HOBBS, John W.; RAJPUROHIT, Sumita K.; MARTINOWICH, Keri. Electroconvulsive seizures influence dendritic spine morphology and BDNF expression in a neuroendocrine model of depression. **Brain Stimulation**, *[S. l.]*, v. 11, n. 4, p. 856–859, 2018. DOI: 10.1016/j.brs.2018.04.003. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.003.

MCEWEN, Bruce S. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 886, n. 1–2, p. 172–189, 2000a. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02950-4.

MCEWEN, Bruce S. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. **The Science of Mental Health: Stress and the Brain**, *[S. l.]*, v. 9, n. 99, p. 2–18, 2000b.

MCEWEN, Bruce S.; SAPOLSKY, Robert M. Stress and cognitive function. **Current Opinion in Neurobiology**, *[S. l.]*, v. 5, n. 2, p. 205–216, 1995. DOI: 10.1016/0959-4388(95)80028-X.

MCGOWAN, Patrick O.; SASAKI, Aya; D'ALESSIO, Ana C.; DYMOV, Sergiy; LABONTÉ, Benoit; SZYF, Moshe; TURECKI, Gustavo; MEANEY, Michael J. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. **Nature Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 12, n. 3, p. 342–348, 2009. DOI: 10.1038/nn.2270.

MCQUAID, Robyn J.; AUDET, Marie Claude; ANISMAN, Hymie. Environmental enrichment in male CD-1 mice promotes aggressive behaviors and elevated corticosterone and brain norepinephrine activity in response to a mild stressor. **Stress**, *[S. l.]*, v. 15, n. 3, p. 354–360, 2012. DOI: 10.3109/10253890.2011.623249.

MCQUAID, Robyn J.; AUDET, Marie Claude; JACOBSON-PICK, Shlomit; ANISMAN, Hymie. Environmental enrichment influences brain cytokine variations elicited by social defeat in mice. **Psychoneuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 38, n. 7, p. 987–996, 2013. a. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.10.003.

MCQUAID, Robyn J.; AUDET, Marie Claude; JACOBSON-PICK, Shlomit; ANISMAN, Hymie. The differential impact of social defeat on mice living in isolation or groups in an enriched environment: Plasma corticosterone and monoamine variations. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 16, n. 2, p. 351–363, 2013. b. DOI: 10.1017/S1461145712000120.

MCQUAID, Robyn Jane; DUNN, Roderick; JACOBSON-PICK, Shlomit; ANISMAN, Hymie; AUDET, Marie Claude. Post-weaning environmental enrichment in male CD-1 mice: Impact on social behaviors, corticosterone levels and prefrontal cytokine expression in adulthood. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 12, n. July, p. 1–11, 2018. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00145.

MEICHENBAUM, Donald. Stress inoculation training: A preventative and treatment approach. **The Evolution of Cognitive Behavior Therapy: A Personal and Professional Journey with Don Meichenbaum**, *[S. l.]*, p. 101–124, 2017. DOI: 10.4324/9781315748931.

MELAS, Philippe A. et al. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 15, n. 5, p. 669–679, 2012. DOI: 10.1017/S1461145711000940.

MENEZES, Jefferson; SOUTO DAS NEVES, Ben Hur; GONÇALVES, Rithiele; BENETTI, Fernando; MELLO-CARPES, Pâmela Billig. Maternal deprivation impairs memory and cognitive flexibility, effect that is avoided by environmental enrichment. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 381, n. January, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112468.

MENG, Qingxuan; LI, Nanxin; HAN, Xiao; SHAO, Feng; WANG, Weiwen. Effects of adolescent social isolation on the expression of brain-derived neurotrophic factors in the forebrain. **European Journal of Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 650, n. 1, p. 229–232, 2011. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.061. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.061.

MILOSAVLJEVIC, Aleksandar. Emerging patterns of epigenomic variation. **Trends in Genetics**, *[S. l.]*, v. 27, n. 6, p. 242–250, 2011. DOI: 10.1016/j.tig.2011.03.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2011.03.001.

MIRANDA, Tina Branscombe; JONES, Peter A. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. **Journal of Cellular Physiology**, *[S. l.]*, v. 213, n. 2, p. 384–390, 2007. DOI: 10.1002/jcp.21224.

MIZOGUCHI, Kazushige; YUZURIHARA, Mitsutoshi; ISHIGE, Atsushi; SASAKI, Hiroshi; CHUI, De Hua; TABIRA, Takeshi. Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 20, n. 4, p. 1568–1574, 2000. DOI: 10.1523/jneurosci.20-04-01568.2000.

MIZOGUCHI, Kazushige; YUZURIHARA, Mitsutoshi; ISHIGE, Atsushi; SASAKI, Hiroshi; CHUI, De Hua; TABIRA, Takeshi. Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. **Psychoneuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 26, n. 5, p. 443–459, 2001. DOI: 10.1016/S0306-4530(01)00004-X.

MOLENDIJK, M. L.; BUS, B. A. A.; SPINHOVEN, Ph; PENNINX, B. W. J. H.; KENIS, G.; PRICKAERTS, J.; VOSHAAR, R. C. Oud.; ELZINGA, B. M. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: State-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 16, n. 11, p. 1088–1095, 2011. DOI: 10.1038/mp.2010.98.

MOLTENI, Raffaella; CATTANEO, Annamaria; CALABRESE, Francesca; MACCHI, Flavia;

OLIVIER, Jocelien D. A.; RACAGNI, Giorgio; ELLENBROEK, Bart A.; GENNARELLI, Massimo; RIVA, Marco A. Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased expression of BDNF in rodents as well as in humans. **Neurobiology of Disease**, *[S. l.]*, v. 37, n. 3, p. 747–755, 2010. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.12.014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.12.014.

MORADI-KOR, Nasroallah; GHANBARI, Ali; RASHIDIPOUR, Hadi; YOUSEFI, Behpour; BANDEGI, Ahmad Reza; RASHIDY-POUR, Ali. Beneficial effects of Spirulina platensis, voluntary exercise and environmental enrichment against adolescent stress induced deficits in cognitive functions, hippocampal BDNF and morphological remolding in adult female rats. **Hormones and Behavior**, *[S. l.]*, v. 112, n. October 2018, p. 20–31, 2019. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.03.004. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.03.004.

MORSE, Sarah J.; BUTLER, Anderson A.; DAVIS, Robin L.; SOLLER, Ian J.; LUBIN, Farah D. Environmental enrichment reverses histone methylation changes in the aged hippocampus and restores age-related memory deficits. **Biology**, *[S. l.]*, v. 4, n. 2, p. 298–313, 2015. DOI: 10.3390/biology4020298.

MURGATROYD, Chris et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. **Nature Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 12, n. 12, p. 1559–1566, 2009. DOI: 10.1038/nn.2436.

MUSCAT, Richard; WILLNER, Paul. Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress: A methodological analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 16, n. 4, p. 507–517, 1992. DOI: 10.1016/S0149-7634(05)80192-7.

NAKAGAWA, Yusuke; TO, Masahiro; SARUTA, Juri; YAMAMOTO, Yuko; YAMAMOTO, Toshiharu; SHIMIZU, Tomoko; KAMATA, Yohei; MATSUO, Masato; TSUKINOKI, Keiichi. Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat. **Journal of Oral Science**, *[S. l.]*, v. 61, n. 4, p. 516–520, 2019. DOI: 10.2334/josnusd.18-0409.

National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition, 2011. Washington, DC: **The National Academies Press**. https://doi.org/10.17226/12910.

NEELEY, E. W.; BERGER, R.; KOENIG, J. I.; LEONARD, S. Prenatal stress differentially alters brain-derived neurotrophic factor expression and signaling across rat strains. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 187, p. 24–35, 2011. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.065. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.065.

NEIDL, Romain et al. Late-life environmental enrichment induces acetylation events and nuclear factor κB-dependent regulations in the hippocampus of aged rats showing improved plasticity and learning. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 36, n. 15, p. 4351–4361, 2016. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3239-15.2016.

NEWELL-PRICE, John; CLARK, Adrian J. L.; KING, Peter. DNA methylation and silencing of gene expression. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, *[S. l.]*, v. 11, n. 4, p. 142–148, 2000. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00248-4.

NIBUYA, Masashi; TAKAHASHI, Michihiro; RUSSELL, David S.; DUMAN, Ronald S. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. **Neuroscience Letters**, *[S. l.]*, v. 267, n. 2, p. 81–84, 1999. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00335-3.

NILSSON, Michael; PERFILIEVA, Ekaterina; JOHANSSON, Ulf; ORWAR, Owe; ERIKSSON, Peter S. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. **Journal of Neurobiology**, *[S. l.]*, v. 39, n. 4, p. 569–578, 1999. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4695(19990615)39:4<569::AID-NEU10>3.0.CO;2-F.

NITHIANANTHARAJAH, Jess; HANNAN, Anthony J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. **Nature Reviews Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 7, n. 9, p. 697–709, 2006. DOI: 10.1038/nrn1970.

NOVAES, Leonardo S.; DOS SANTOS, Nilton Barreto; BATALHOTE, Rafaela F. P.; MALTA, Marília Brinati; CAMARINI, Rosana; SCAVONE, Cristoforo; MUNHOZ, Carolina Demarchi.

Environmental enrichment protects against stress-induced anxiety: Role of glucocorticoid receptor, ERK, and CREB signaling in the basolateral amygdala. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 113, p. 457–466, 2017. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.026. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.10.026.

NOVKOVIC, Tanja; MITTMANN, Thomas; MANAHAN-VAUGHAN, Denise. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. **Hippocampus**, *[S. l.]*, v. 25, n. 1, p. 1–15, 2015. DOI: 10.1002/hipo.22342.

NYRÉN, Pål. Enzymatic method for continuous monitoring of DNA polymerase activity. **Analytical Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 167, n. 2, p. 235–238, 1987. DOI: 10.1016/0003-2697(87)90158-8.

OLD, Robert W.; CREA, Francesco; PUSZYK, William; HULTÉN, Maj Anita. Candidate epigenetic biomarkers for non-invasive prenatal diagnosis of Down syndrome. **Reproductive BioMedicine Online**, *[S. l.]*, v. 15, n. 2, p. 227–235, 2007. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60713-4. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60713-4.

OLIFF, Heather S.; BERCHTOLD, Nicole C.; ISACKSON, Paul; COTMAN, Carl W. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. **Molecular Brain Research**, *[S. l.]*, v. 61, n. 1–2, p. 147–153, 1998. DOI: 10.1016/S0169-328X(98)00222-8.

ÖNGÜR, Dost; DREVETS, Wayne C.; PRICE, Joseph L. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 95, n. 22, p. 13290–13295, 1998. DOI: 10.1073/pnas.95.22.13290.

ONISHCHENKO, Natalia; KARPOVA, Nina; SABRI, Farideh; CASTRÉN, Eero; CECCATELLI, Sandra. Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. **Journal of Neurochemistry**, *[S. l.]*, v. 106, n. 3, p. 1378–1387, 2008. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05484.x.

OSTRANDER, Michelle M.; ULRICH-LAI, Yvonne M.; CHOI, Dennis C.; RICHTAND, Neil M.; HERMAN, James P. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. **Endocrinology**, *[S. l.]*, v. 147, n. 4, p. 2008–2017, 2006. DOI: 10.1210/en.2005-1041.

OU, Li Chin; GEAN, Po Wu. Transcriptional regulation of brain-derived neurotrophic factor in the amygdala during consolidation of fear memory. **Molecular Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 72, n. 2, p. 350–358, 2007. DOI: 10.1124/mol.107.034934.

PARIHAR, V. K.; HATTIANGADY, B.; KURUBA, R.; SHUAI, B.; SHETTY, A. K. Predictable chronic mild stress improves mood, hippocampal neurogenesis and memory. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 16, n. 2, p. 171–183, 2011. DOI: 10.1038/mp.2009.130.

PARK, Hyungju; POO, Mu Ming. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature Reviews Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 14, n. 1, p. 7–23, 2013. DOI: 10.1038/nrn3379.

PELLOW, Sharon; CHOPIN, Philippe; FILE, Sandra E.; BRILEY, Mike. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, *[S. l.]*, v. 14, n. 3, p. 149–167, 1985. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.

PEÑA, Yolanda; PRUNELL, Margarita; DIMITSANTOS, Vagelis; NADAL, Roser; ESCORIHUELA, Rosa M. Environmental enrichment effects in social investigation in rats are gender dependent. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 174, n. 1, p. 181–187, 2006. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.07.007.

PICCINNI, Armando et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. **Journal of Affective Disorders**, *[S. l.]*, v. 105, n. 1–3, p. 279–283, 2008. DOI: 10.1016/j.jad.2007.05.005.

PIETROPAOLO, Susanna; BRANCHI, Igor; CIRULLI, Francesca; CHIAROTTI, Flavia; ALOE, Luigi; ALLEVA, Enrico. Long-term effects of the periadolescent environment on exploratory activity and aggressive behaviour in mice: Social versus physical enrichment. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 81, n. 3, p. 443–453, 2004. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.02.022.

PITMAN, David L.; OTTENWELLER, John E.; NATELSON, Benjamin H. Effect of Stressor Intensity on Habituation and Sensitization of Glucocorticoid Responses in Rats. **Behavioral Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 104, n. 1, p. 28–36, 1990. DOI: 10.1037/0735-7044.104.1.28.

PIZARRO, José M. et al. Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 1025, n. 1–2, p. 10–20, 2004. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.085.

PODDA, Maria Vittoria; COCCO, Sara; MASTRODONATO, Alessia; FUSCO, Salvatore; LEONE, Lucia; BARBATI, Saviana Antonella; COLUSSI, Claudia; RIPOLI, Cristian; GRASSI, Claudio. Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression. **Scientific Reports**, *[S. l.]*, v. 6, n. February, p. 1–19, 2016. DOI: 10.1038/srep22180.

PRUT, Laetitia; BELZUNG, Catherine. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. **European Journal of Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 463, n. 1–3, p. 3–33, 2003. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01272-X.

PRUUNSILD, Priit; KAZANTSEVAL, Anna; AID, Tamara; PALM, Kaia; TIMMUSK, Tõnis. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. **Genomics**, *[S. l.]*, v. 90, n. 3, p. 397–406, 2007. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004.

QUADIR, Sema G.; SANTOS, Jaqueline Rocha Borges Dos; CAMPBELL, Rianne R.; WROTEN, Melissa G.; SINGH, Nimrita; HOLLOWAY, John J.; BAL, Sukhmani K.; CAMARINI, Rosana; SZUMLINSKI, Karen K. Homer2 regulates alcohol and stress cross-sensitization. **Addiction Biology**, *[S. l.]*, v. 21, n. 3, p. 613–633, 2016. DOI: 10.1111/adb.12252.

R.G., Lister. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 92, n. 2, p. 180–185, 1987.

RADLEY, J. J.; SISTI, H. M.; HAO, J.; ROCHER, A. B.; MCCALL, T.; HOF, P. R.; MCEWEN, B. S.; MORRISON, J. H. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 125, n. 1, p. 1–6, 2004. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.01.006.

RAJKOWSKA, Grazyna; MIGUEL-HIDALGO, José J.; WEI, Jinrong; DILLEY, Ginny; PITTMAN, Stephen D.; MELTZER, Herbert Y.; OVERHOLSER, James C.; ROTH, Bryan L.; STOCKMEIER, Craig A. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 45, n. 9, p. 1085–1098, 1999. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00041-4.

RATTINER, Lisa M.; DAVIS, Michael; RESSLER, Kerry J. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning. **Learning and Memory**, *[S. l.]*, v. 11, n. 6, p. 727–731, 2004. DOI: 10.1101/lm.83304.

RAY, Mia Thompson; WEICKERT, Cynthia Shannon; WYATT, Eugene; WEBSTER, Maree J. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 36, n. 3, p. 195–203, 2011. DOI: 10.1503/jpn.100048.

REBEC, G. V.; GRABNER, C. P.; JOHNSON, M.; PIERCE, R. C.; BARDO, M. T. Transient increases in catecholaminergic activity in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens shell during novelty. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 76, n. 3, p. 707–714, 1996. DOI: 10.1016/S0306-4522(96)00382-X.

REGINA DE MELO, Silvana; TATIANE DE DAVID ANTONIAZZI, Caren; HOSSAIN, Shakhawat; KOLB, Bryan. Short predictable stress promotes resistance to anxiety behavior

and increases dendritic spines in prefrontal cortex and hippocampus. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 1746, n. April, p. 147020, 2020. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899320303760?dgcid=rss_sd_all&utm_source=researcher_app&utm_medium=referral&utm_campaign=RESR_MRKT_Researcher_inbound.

RISEDAL, Anette; MATTSSON, Bengt; DAHLQVIST, Per; NORDBORG, Claes; OLSSON, Tommy; JOHANSSON, Barbro B. Environmental influences on functional outcome after a cortical infarct in the rat. **Brain Research Bulletin**, *[S. l.]*, v. 58, n. 3, p. 315–321, 2002. DOI: 10.1016/S0361-9230(02)00796-7.

ROCERI, Mila; CIRULLI, Francesca; PESSINA, Cassandra; PERETTO, Paolo; RACAGNI, Giorgio; RIVA, Marco A. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 55, n. 7, p. 708–714, 2004. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.12.011.

RONAGHI, Mostafa; KARAMOHAMED, Samer; PETTERSSON, Bertil; UHLE, Mathias. Ronaghi 1996. *[S. l.]*, v. 89, p. 1–6, 1996. Disponível em: papers2://publication/uuid/A0EF1F35-BFDD-435C-8D06-1703C2603D1E.

RONAGHI, Mostafa; UHLÉN, Mathias; NYRÉN, Pål. A sequencing method based on real-time pyrophosphate. **Science**, *[S. l.]*, v. 281, n. 5375, p. 363–365, 1998. DOI: 10.1126/science.281.5375.363.

ROSENZWEIG, Mark R.; BENNETT, Edward L.; HEBERT, Marie; MORIMOTO, Hiromi. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 153, n. 3, p. 563–576, 1978. DOI: 10.1016/0006-8993(78)90340-2.

ROSSI, Chiara et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. **European Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 24, n. 7, p. 1850–1856, 2006. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05059.x.

ROTH, Tania L.; LUBIN, Farah D.; FUNK, Adam J.; SWEATT, J. David. Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 65, n. 9, p. 760–769, 2009. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.028. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.028.

ROTH, Tania L.; ZOLADZ, Phillip R.; SWEATT, J. David; DIAMOND, David M. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. **Journal of Psychiatric Research**, *[S. l.]*, v. 45, n. 7, p. 919–926, 2011. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.01.013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.013.

RUEDA, André Veloso Lima; TEIXEIRA, Ana Maria Aristimunho; YONAMINE, Mauricio; CAMARINI, Rosana. Environmental enrichment blocks ethanol-induced locomotor sensitization and decreases BDNF levels in the prefrontal cortex in mice. **Addiction Biology**, *[S. l.]*, v. 17, n. 4, p. 736–745, 2012. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2011.00408.x.

SAKATA, Kazuko; WOO, Newton H.; MARTINOWICH, Keri; GREENE, Joshua S.; SCHLOESSER, Robert J.; SHEN, Liya; LU, Bai. Critical role of promoter IV-driven BDNF transcription in GABAergic transmission and synaptic plasticity in the prefrontal cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 106, n. 14, p. 5942–5947, 2009. DOI: 10.1073/pnas.0811431106.

SAKHARKAR, Amul J.; KYZAR, Evan J.; GAVIN, David P.; ZHANG, Huaibo; CHEN, Ying; KRISHNAN, Harish R.; GRAYSON, Dennis R.; PANDEY, Subhash C. Altered amygdala DNA methylation mechanisms after adolescent alcohol exposure contribute to adult anxiety and alcohol drinking. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 157, n. December 2018, p. 107679, 2019. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107679. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107679.

SANTOS-ROCHA, Jaqueline Borges; RAE, Mariana; TEIXEIRA, Ana Maria Aristimunho; TEIXEIRA, Simone Aparecida; MUNHOZ, Carolina Demarchi; MUSCARÁ, Marcelo Nicolas; MARCOURAKIS, Tania; SZUMLINSKI, Karen K.; CAMARINI, Rosana. Involvement of neuronal nitric oxide synthase in cross-sensitization between chronic unpredictable stress and ethanol in adolescent and adult mice. **Alcohol**, *[S. l.]*, v. 68, p. 71–79, 2018. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.10.004.

SCACCIANOCE, Sergio; DEL BIANCO, Paola; PAOLONE, Giovanna; CAPRIOLI, Daniele; MODAFFERI, Antonella M. E.; NENCINI, Paolo; BADIANI, Aldo. Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 168, n. 2, p. 323–325, 2006. DOI: 10.1016/j.bbr.2005.04.024.

SCHLOESSER, R. J.; LEHMANN, M.; MARTINOWICH, K.; MANJI, H. K.; HERKENHAM, M. Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 15, n. 12, p. 1152–1163, 2010. DOI: 10.1038/mp.2010.34. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/mp.2010.34.

SCHRIJVER, Nicole C. A.; BAHR, Nina I.; WEISS, Isabelle C.; WÜRBEL, Hanno. Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, *[S. l.]*, v. 73, n. 1, p. 209–224, 2002. DOI: 10.1016/S0091-3057(02)00790-6.

SEGAL, Rosalind A. Selectivity in neurotrophin signaling: Theme and variations. **Annual Review of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 26, p. 299–330, 2003. DOI: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131421.

SEO, Mi Kyoung et al. Effects of antipsychotic drugs on the epigenetic modification of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the hippocampi of chronic restraint stress rats. **Neural Plasticity**, *[S. l.]*, v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/2682037.

SHANSKY, Rebecca M.; RUBINOW, Katya; BRENNAN, Avis; ARNSTEN, Amy F. T. The effects of sex and hormonal status on restraint-stress-induced working memory impairment. **Behavioral and Brain Functions**, *[S. l.]*, v. 2, p. 4–9, 2006. DOI: 10.1186/1744-9081-2-8.

SHILPA, B. M.; BHAGYA, V.; HARISH, G.; SRINIVAS BHARATH, M. M.; SHANKARANARAYANA RAO, B. S. Environmental enrichment ameliorates chronic immobilisation stress-induced spatial learning deficits and restores the expression of BDNF, VEGF, GFAP and glucocorticoid receptors. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 76, p. 88–100, 2017. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.025. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.025.

SHIMIZU, Eiji et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 54, n. 1, p. 70–75, 2003. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1.

SIMPSON, Joy; KELLY, John P. The impact of environmental enrichment in laboratory rats-Behavioural and neurochemical aspects. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 222, n. 1, p. 246–264, 2011. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.04.002. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.002.

SINGAL, RAKESH; GINDER, Gordon D. DNA Methylation. **Nutrition in Epigenetics**, *[S. l.]*, p. 9–45, 2011. DOI: 10.1002/9780470959824.ch2.

SMITH, Mark A.; MAKINO, Shinya; KVETNANSKY, Richard; POST, Robert M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 15, n. 3 I, p. 1768–1777, 1995. DOI: 10.1523/jneurosci.15-03-01768.1995.

SOARES, Roberto O.; RORATO, Rodrigo C.; PADOVAN, Diego; LACHAT, João José; ANTUNES-RODRIGUES, José; ELIAS, Lucila L. K.; ALMEIDA, Sebastião S. Environmental enrichment reverses reduction in glucocorticoid receptor expression in the hippocampus of

and improves behavioral responses of anxiety in early malnourished rats. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 1600, p. 32–41, 2015. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.12.047.

SOUSA, N.; LUKOYANOV, N. V.; MADEIRA, M. D.; ALMEIDA, O. F. X.; PAULA-BARBOSA, M. M. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. **Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 97, n. 2, p. 253–266, 2000. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00050-6.

SPIJKER, Sabine. Neuroproteomics: Dissection of Rodent Brain Regions. **Neuromethods**, *[S. l.]*, v. 57, p. 13–27, 2011. DOI: 10.1007/978-1-61779-111-6. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-111-6.

STEIMER, Thierry; DRISCOLL, Peter. Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: Behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. **Stress**, *[S. l.]*, v. 6, n. 2, p. 87–100, 2003. DOI: 10.1080/1025389031000111320.

STRAGIER, E.; MASSART, R.; SALERY, M.; HAMON, M.; GENY, D.; MARTIN, V.; BOULLE, F.; LANFUMEY, L. Ethanol-induced epigenetic regulations at the Bdnf gene in C57BL/6J mice. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 20, n. 3, p. 405–412, 2015. DOI: 10.1038/mp.2014.38.

STRÖHLE, Andreas; STOY, Meline; GRAETZ, Barbara; SCHEEL, Michael; WITTMANN, André; GALLINAT, Jürgen; LANG, Undine E.; DIMEO, Fernando; HELLWEG, Rainer. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. **Psychoneuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 35, n. 3, p. 364–368, 2010. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.013.

SU, Chun Lin; SU, Chun Wei; HSIAO, Ya Hsin; GEAN, Po Wu. Epigenetic regulation of BDNF in the learned helplessness-induced animal model of depression. **Journal of Psychiatric Research**, *[S. l.]*, v. 76, p. 101–110, 2016. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.008.

SULIMAN, Sharain; HEMMINGS, Sian M.; SEEDAT, Soraya. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: Systematic review and meta-regression analysis. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 7, n. JUL, p. 1–11, 2013. DOI: 10.3389/fnint.2013.00055.

SUO, Lin et al. Predictable chronic mild stress in adolescence increases resilience in adulthood. **Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 38, n. 8, p. 1387–1400, 2013. DOI: 10.1038/npp.2013.67.

SUZUKI, Miho M.; BIRD, Adrian. DNA methylation landscapes: Provocative insights from epigenomics. **Nature Reviews Genetics**, *[S. l.]*, v. 9, n. 6, p. 465–476, 2008. DOI: 10.1038/nrg2341.

SZYF, M. The early-life social environment and DNA methylation. **Clinical Genetics**, *[S. l.]*, v. 81, n. 4, p. 341–349, 2012. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01843.x.

SZYF, Moshe. DNA methylation, behavior and early life adversity. **Journal of Genetics and Genomics**, *[S. l.]*, v. 40, n. 7, p. 331–338, 2013. DOI: 10.1016/j.jgg.2013.06.004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jgg.2013.06.004.

TAKEI, Shiro; MORINOBU, Shigeru; YAMAMOTO, Shigeto; FUCHIKAMI, Manabu; MATSUMOTO, Tomoya; YAMAWAKI, Shigeto. Enhanced hippocampal BDNF/TrkB signaling in response to fear conditioning in an animal model of posttraumatic stress disorder. **Journal of Psychiatric Research**, *[S. l.]*, v. 45, n. 4, p. 460–468, 2011. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.08.009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.009.

TREIT, Dallas. Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 9, n. 2, p. 203–222, 1985. DOI: 10.1016/0149-7634(85)90046-6.

TSANKOVA, Nadia M.; BERTON, Olivier; RENTHAL, William; KUMAR, Arvind; NEVE, Rachel L.; NESTLER, Eric J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. **Nature Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 9, n. 4, p. 519–525, 2006. DOI: 10.1038/nn1659.

UCHIDA, Shusaku; HARA, Kumiko; KOBAYASHI, Ayumi; OTSUKI, Koji; YAMAGATA, Hirotaka; HOBARA, Teruyuki; SUZUKI, Takayoshi; MIYATA, Naoki; WATANABE, Yoshifumi. Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. **Neuron**, *[S. l.]*, v. 69, n. 2, p. 359–372, 2011. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.12.023. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.023.

UEYAMA, Takashi; KAWAI, Yoshinori; NEMOTO, Kiyomitsu; SEKIMOTO, Masashi; TONÉ, Shigenobu; SENBA, Emiko. Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. **Neuroscience Research**, *[S. l.]*, v. 28, n. 2, p. 103–110, 1997. DOI: 10.1016/S0168-0102(97)00030-8.

URAKAWA, Susumu; TAKAMOTO, Kouich; HORI, Etsuro; SAKAI, Natsuko; ONO, Taketoshi; NISHIJO, Hisao. Rearing in enriched environment increases parvalbumin-positive small neurons in the amygdala and decreases anxiety-like behavior of male rats. **BMC neuroscience**, *[S. l.]*, v. 14, n. 1, p. 1, 2013. DOI: 10.1186/1471-2202-14-13. Disponível em: BMC Neuroscience.

VAN DELLEN, Anton; BLAKEMORE, Colin; DEACON, Robert; YORK, Denis; HANNAN, Anthony J. Delaying the onset of Huntington's in mice. **Nature**, *[S. l.]*, v. 404, n. 6779, p. 721–722, 2000. DOI: 10.1038/35008142.

VAN LOO, P. L. P.; KRUITWAGEN, C. L. J. J.; KOOLHAAS, J. M.; VAN DE WEERD, H. A.; VAN ZUTPHEN, L. F. M.; BAUMANS, V. Influence of cage enrichment on aggressive behaviour and physiological parameters in male mice. **Applied Animal Behaviour Science**, *[S. l.]*, v. 76, n. 1, p. 65–81, 2002. DOI: 10.1016/S0168-1591(01)00200-3.

VAN PRAAG, Henriette; CHRISTIE, Brian R.; SEJNOWSKI, Terrence J.; GAGE, Fred H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 96, n. 23, p. 13427–13431, 1999. DOI: 10.1073/pnas.96.23.13427.

VAN PRAAG, Henriette; KEMPERMANN, Gerd; GAGE, Fred H. Neural consequences of enviromental enrichment. **Nature Reviews Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 1, n. 3, p. 191–198, 2000. DOI: 10.1038/35044558.

VAN WAAS, Martine; SOFFIÉ, Monique. Differential environmental modulations on locomotor activity, exploration and spatial behaviour in young and old rats. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 59, n. 2, p. 265–271, 1996. DOI: 10.1016/0031-9384(95)02151-5.

VARTY, Geoffrey B.; PAULUS, Martin P.; BRAFF, David L.; GEYER, Mark A. Environmental enrichment and isolation rearing in the rat: Effects on locomotor behavior and startle response plasticity. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 47, n. 10, p. 864–873, 2000. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00269-3.

VENZALA, E.; GARCÍA-GARCÍA, A. L.; ELIZALDE, N.; DELAGRANGE, P.; TORDERA, R. M. Chronic social defeat stress model: Behavioral features, antidepressant action, and interaction with biological risk factors. **Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 224, n. 2, p. 313–325, 2012. DOI: 10.1007/s00213-012-2754-5.

VENZALA, E.; GARCÍA-GARCÍA, A. L.; ELIZALDE, N.; TORDERA, R. M. Social vs. environmental stress models of depression from a behavioural and neurochemical approach. **European Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 23, n. 7, p. 697–708, 2013. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.05.010.

WALSH, Roger N.; CUMMINS, Robert A. The open-field test: A critical review. **Psychological Bulletin**, *[S. l.]*, v. 83, n. 3, p. 482–504, 1976. DOI: 10.1037/0033-2909.83.3.482.

WANG, Xin; MENG, Zhaoxiang; WANG, Jibing; ZHOU, Hongyu; WU, Yi; WU, Junfa. Enriched environment improves working memory impairment of mice with traumatic brain injury by enhancing histone acetylation in the prefrontal cortex. **PeerJ**, *[S. l.]*, v. 2018, n. 12, 2018. DOI: 10.7717/peerj.6113.

WANG, Yuan; MATHEWS, Carol A.; LI, Ying; LIN, Zhiguang; XIAO, Zeping. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. **Journal of Affective Disorders**, *[S. l.]*, v. 133, n. 1–2, p. 305–310, 2011. DOI: 10.1016/j.jad.2011.04.002. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.002.

WATANABE, Yoshifumi; GOULD, Elizabeth; MCEWEN, Bruce S. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 588, n. 2, p. 341–345, 1992. DOI: 10.1016/0006-8993(92)91597-8.

WEARICK-SILVA, Luis Eduardo et al. Running during adolescence rescues a maternal separation-induced memory impairment in female mice: Potential role of differential exon-specific BDNF expression. **Developmental Psychobiology**, *[S. l.]*, v. 59, n. 2, p. 268–274, 2017. DOI: 10.1002/dev.21487.

WEICKERT, C. S.; HYDE, T. M.; LIPSKA, B. K.; HERMAN, M. M.; WEINBERGER, D. R.; KLEINMAN, J. E. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 8, n. 6, p. 592–610, 2003. DOI: 10.1038/sj.mp.4001308.

WILLNER, P.; TOWELL, A.; SAMPSON, D.; SOPHOKLEOUS, S.; MUSCAT, R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 93, n. 3, p. 358–364, 1987. DOI: 10.1007/BF00187257.

WILLNER, Paul. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. **Neurobiology of Stress**, *[S. l.]*, v. 6, p. 78–93, 2017. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.08.002.

WRIGHT, Ian K.; UPTON, N.; MARSDEN, C. A. Resocialisation of isolation-reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated X-maze model of anxiety. **Physiology and Behavior**, *[S. l.]*, v. 50, n. 6, p. 1129–1132, 1991. DOI: 10.1016/0031-9384(91)90572-6.

XU, Hang; WANG, Jiesi; ZHANG, Ke; ZHAO, Mei; ELLENBROEK, Bart; SHAO, Feng; WANG, Weiwen. Effects of adolescent social stress and antidepressant treatment on cognitive inflexibility and Bdnf epigenetic modifications in the mPFC of adult mice. **Psychoneuroendocrinology**, *[S. l.]*, v. 88, n. July 2017, p. 92–101, 2018. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.11.013.

ZAJAC, M. S.; PANG, T. Y. C.; WONG, N.; WEINRICH, B.; LEANG, L. S. K.; CRAIG, J. M.; SAFFERY, R.; HANNAN, A. J. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. **Hippocampus**, *[S. l.]*, v. 20, n. 5, p. 621–636, 2010. DOI: 10.1002/hipo.20658.

ZHANG, Yi; LIU, Lei; LIU, Yun Zi; SHEN, Xiao Liang; WU, Teng Yun; ZHANG, Ting; WANG, Wei; WANG, Yun Xia; JIANG, Chun Lei. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 18, n. 8, p. 1–8, 2015. DOI: 10.1093/ijnp/pyv006.

ZHENG, Fei; ZHANG, Ming; DING, Qi; SETHNA, Ferzin; YAN, Lily; MOON, Changjong; YANG, Miyoung; WANG, Hongbing. Voluntary running depreciates the requirement of Ca2+-stimulated cAMP signaling in synaptic potentiation and memory formation. **Learning and Memory**, *[S. l.]*, v. 23, n. 8, p. 442–449, 2016. a. DOI: 10.1101/lm.040642.115.

ZHENG, Yu; FAN, Weidong; ZHANG, Xianquan; DONG, Erbo. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. **Epigenetics**, *[S. l.]*, v. 11, n. 2, p. 150–162, 2016. b. DOI:

10.1080/15592294.2016.1146850. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/15592294.2016.1146850.

ZHU, Shenghua; SHI, Ruoyang; WANG, Junhui; WANG, Jun Feng; LI, Xin Min. Unpredictable chronic mild stress not chronic restraint stress induces depressive behaviours in mice. **NeuroReport**, *[S. l.]*, v. 25, n. 14, p. 1151–1155, 2014. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000243.

ZHU, Wei Li; SHI, Hai Shui; WANG, Shen Jun; WU, Ping; DING, Zeng Bo; LU, Lin. Hippocampal CA3 calcineurin activity participates in depressive-like behavior in rats. **Journal of Neurochemistry**, *[S. l.]*, v. 117, n. 6, p. 1075–1086, 2011. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07285.x.

ZIMMERMANN, Aurelia; STAUFFACHER, Markus; LANGHANS, Wolfgang; WÜRBEL, Hanno. Enrichment-dependent differences in novelty exploration in rats can be explained by habituation. **Behavioural Brain Research**, *[S. l.]*, v. 121, n. 1–2, p. 11–20, 2001. DOI: 10.1016/S0166-4328(00)00377-6.