

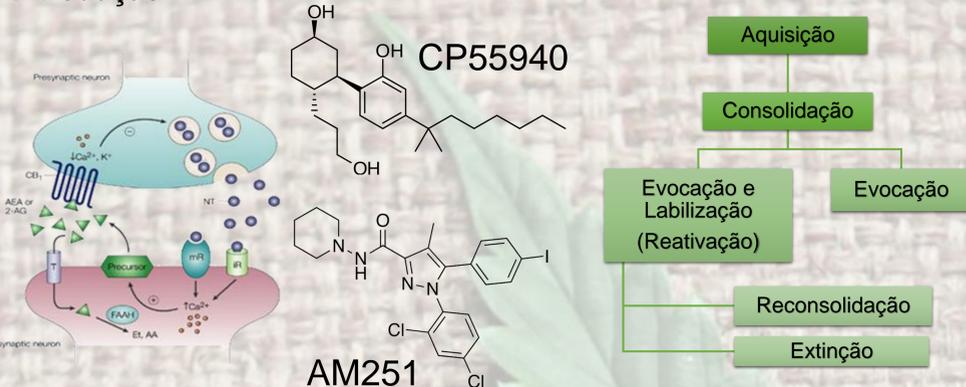


AÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE SOBRE A MEMÓRIA E SUA MODULAÇÃO PLÁSTICA ATRAVÉS DA LTP *IN VIVO*

André Sizer,¹ Fabiana Santana,^{2,3} Flávia Zacouteguy Boos,^{2,3} Querusche Klippel Zanona,^{2,3} Rodrigo Ordoñez Sierra,^{2,3} Ana Paula Crestani,^{1,3} Johanna Molina Duran,^{2,3} Josué Haubrich,^{1,3} Fabrício Diniz Dutra,^{1,3} Fernanda Lopes,^{1,3} Jorge Alberto Quillfeldt,^{2,3} Lucas de Oliveira Alvares^{1,3}

(1) Laboratório de Neurobiologia da Memória, (2) Laboratório de Psicobiologia e Neurocomputação, (3) PPG Neurociências UFRGS
Departamento de Biofísica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul

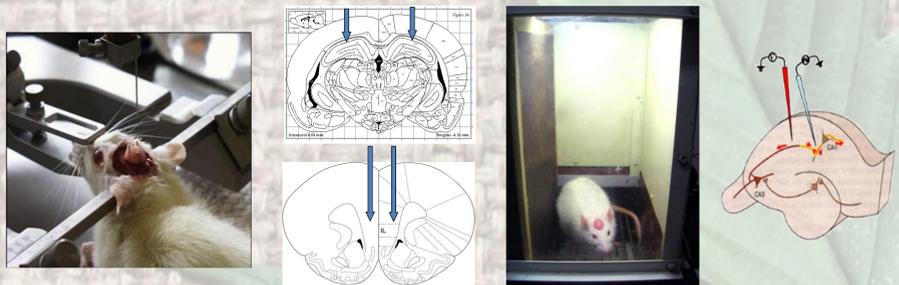
Introdução



Objetivo

Investigar o efeito do agonista do receptor CB1, CP55940 sobre o processo de consolidação e evocação da memória aversiva na tarefa de Condicionamento Aversivo Contextual (CAC), assim como seu papel na indução da potenciação de longa duração.

Materiais e Métodos



• Infusões no hipocampo dorsal ou no córtex infralímbico;

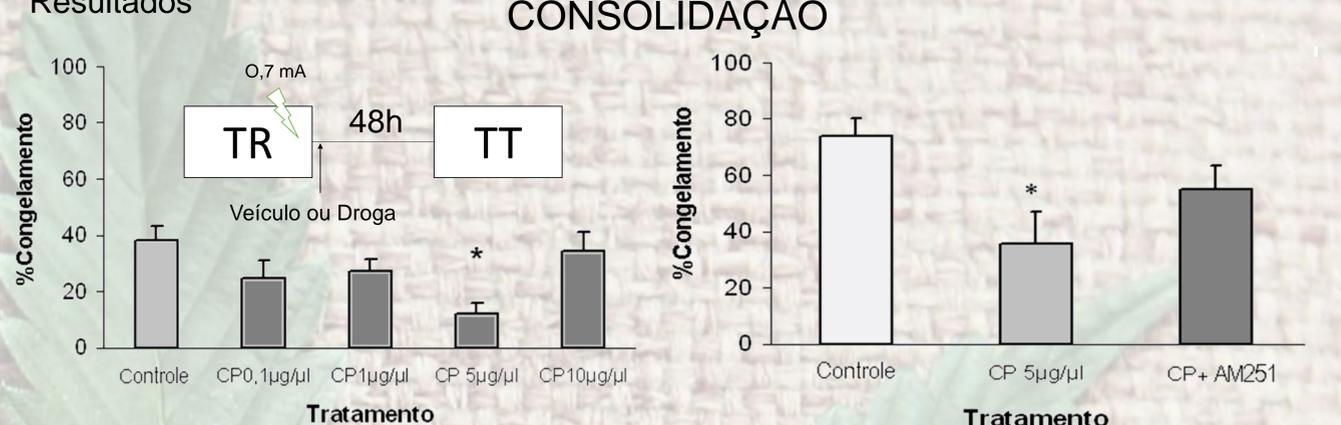
Protocolo CAC:

- **Treino:** total de tempo 4 minutos: após 3 minutos, receberam 2 choques (0,7mA) e mais dois choques 30s depois;
- **Infusão pós-treino:** Os animais foram infundidos com CP55940 (5µg/µl) ou veículo (DMSO 8%) depois do treino (consolidação);
- **Infusão pré-teste:** Os animais foram infundidos com CP55940 (5µg/µl) ou veículo (DMSO 8%) 15 minutos antes do treino (evocação).
Teste estatístico: Anova de uma via.

Conclusão e Discussão

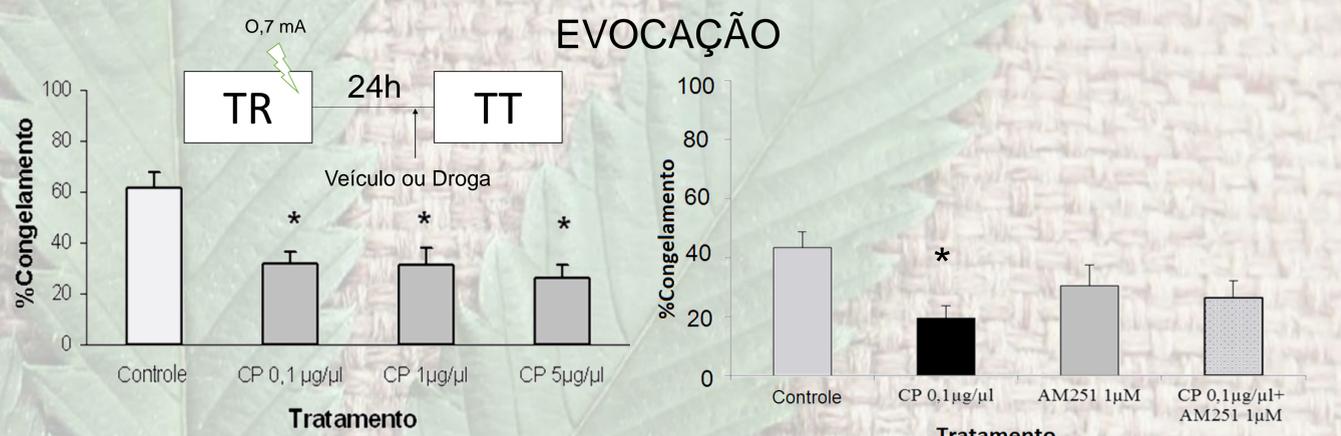
- CP55940, quando infundida no hipocampo dorsal de ratos *imediatamente após o treino* na tarefa de CAC, foi amnésica apenas na concentração de 5µg/µl ou seja, o agonista foi capaz de **bloquear a consolidação** dessa memória aversiva;
- O efeito parece ser mediado pelos receptores CB1, pois foi revertido pela infusão concomitante de AM251 (antagonista CB1) em concentração sem efeito próprio;
- CP55940, *pré-teste* na tarefa de CAC, *também* foi amnésica, porém em *todas* as concentrações estudadas, ou seja, o agonista *também* foi capaz de **bloquear a evocação** dessa memória aversiva. Os processos plásticos resultantes do aprendizado possivelmente são um aumento na densidade dos receptores CB1;
- O efeito pré-teste parece, novamente, ser mediado pelos receptores CB1, pois foi revertido pela infusão concomitante de AM251, apenas em uma concentração mais alta, reforçando a sugestão acima de que esteja aumentada a densidade de receptores CB1 nesta etapa de expressão de memórias já adquiridas;
- Até o momento não conseguimos ver nenhum efeito com indução da LTP.

Resultados



Efeito da infusão bilateral intra-hipocampal imediatamente após o treino de CP55940 na tarefa de CAC. Percentual de *freezing* (resposta de congelamento) na sessão de teste dos diferentes grupos: Veículo (n=10), CP 0,1µg/µl (n=10), CP 1µg/µl (n=10), CP 5µg/µl (n=12), e 10µg/µl (n=9).
(*) Diferença significativa em relação ao grupo controle (teste *post hoc* de Tukey, P<0,05).

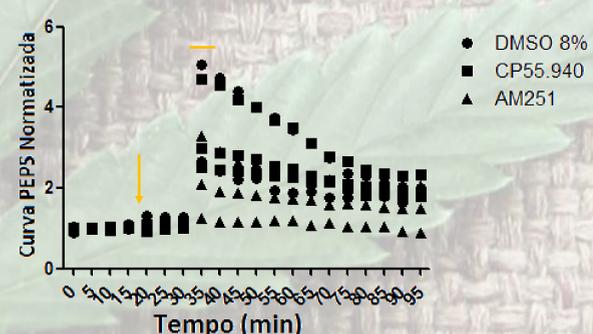
Efeito da infusão bilateral intra-hipocampal imediatamente após o treino de CP55940 ou CP55940 + AM251 na tarefa de CAC. Percentual de *freezing* (resposta de congelamento) na sessão de teste dos diferentes grupos experimentais: Veículo (n=7), CP 5µg/µl (n=6), e CP 5µg/µl + AM251 0,2µM (n=8).
(*) Diferença significativa em relação ao grupo controle (teste *post hoc* de Tukey, P<0,05).



Efeito da infusão bilateral intra-hipocampal 15 minutos pré-teste de CP55940 na tarefa de CAC. Percentual de *freezing* (resposta de congelamento) na sessão de teste dos diferentes grupos experimentais: Controle (n=7), 0,1µg/µl (n=7), 1µg/µl (n=8) e 5µg/µl (n=8).
(*) Diferença significativa em relação ao grupo controle (teste *post hoc* de Tukey, P<0,05).

Efeito intra-hipocampal de CP 55940 na tarefa de CAC na evocação da memória. O efeito do CP55940, uma dose subliminar de AM251, ou ambos concomitantemente administrados 15 minutos antes do teste. Controle (n=18), CP 0,1µg/µl (n=12), AM251 1µM (n=8), CP0,1µg/µl + AM251 1µM (n=8).
(*) Diferença significativa em relação ao grupo controle (teste *post hoc* de Tukey, P<0,05).

ELETROFISIOLOGIA



Curso temporal das curvas de potenciais excitatórios pós-sinápticos de campo (PEP5), 20 minutos basal, administração do agonista (CP55940) e antagonista (AM251) (flecha) e protocolo de indução de LTP (linha horizontal). Grupos: Controle (n=3), CP55940 (n=3) e AM251 (n=3).