

# A Participação de Diferentes Sistemas Modulatórios no Hipocampo, Complexo Basolateral da Amígdala e Córtex Pré-Frontal Ventromedial na Extinção de Memória Aversiva da Esquiva Inibitória

EDUARDO SILVA DE ASSIS BRASIL<sup>1</sup> e IVAN IZQUIERDO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Memória, Instituto do Cérebro, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A extinção de memória aversiva consiste em um novo aprendizado que se sobrepõe à memória original e inibe sua evocação sem, no entanto, causar o desaparecimento do traço mnemônico. A consolidação de diferentes tipos de memórias está sujeita à modulação sináptica por diversos sistemas de neurotransmissores em diferentes estruturas encefálicas. No entanto, o papel dos mesmos na extinção não está completamente esclarecido. O entendimento dos mecanismos envolvidos na formação da memória de extinção de medo é importante em decorrência de seu potencial terapêutico em desordens psiquiátricas relacionadas à expressão recorrente de memórias traumáticas.

## OBJETIVO

Investigar a participação dos sistemas glutamatérgico, dopaminérgico, noradrenérgico e histaminérgico em três diferentes regiões na extinção da memória de esquiva inibitória (EI).

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Animais e cirurgias:** Ratos Wistar machos (3 meses de idade, 290-330 g), acondicionados em caixas-moradia com quatro animais, sob um ciclo claro/escuro de 12/12 horas, com comida e água *ad libitum* foram anestesiados com cetamina na dose de 75 mg/kg e xilazina na dose de 10mg/Kg e submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de cânulas na região CA1 do hipocampo dorsal (CA1; coordenadas AP -4,2mm, LL +/- 3mm e DV -2mm), complexo basolateral da amígdala (BLA; coordenadas AP -2,8mm, LL +/-4,7 e DV -7,5mm) e córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC; coordenadas AP -2,9mm, LL +/- 1mm e DV -4,1mm).

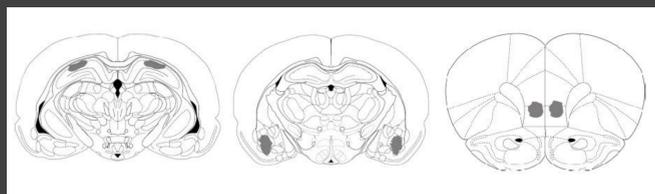


Figura 1 - Desenho esquemático das regiões estudadas. Da esquerda para a direita, região CA1 do hipocampo, complexo basolateral da amígdala e córtex pré-frontal ventromedial.

**Drogas utilizadas:** AP5 (5 µg/lado; antagonista do receptor glutamatérgico NMDA); D-serina (50 µg/lado; D-Ser/modulador positivo do receptor NMDA); SCH 23390 (12,5 µg/lado; SCH/antagonista do receptor dopaminérgico do tipo D1); ranitidina (17,5 µg/lado; Ran/antagonista do receptor histaminérgico do tipo H2); SKF 38393 (12,5 µg/lado; SKF-d/agonista do receptor dopaminérgico do tipo D1); SKF 91488 (12,5 µg/lado; SKF-h/inibidor da histamina metil-transferase); noradrenalina (1,0 µg/lado; NA/agonista dos receptores adrenérgicos); timolol (1,0 µg/lado; TIM/antagonista dos receptores β-adrenérgicos).

**Protocolo da esquiva inibitória:** Treino (dia 1), os animais foram colocados individualmente sobre uma plataforma de escape, quando desceram com as 4 patas sobre assoalho, receberam um estímulo elétrico (0,5 mA, 2 s). Vinte e quatro horas depois (dia 2), os animais foram recolocados na mesma plataforma e assim que desceram da mesma, foi permitido que explorassem livremente o aparato por 60 s, essa foi considerada a sessão de extinção, e ocorreu na ausência do estímulo elétrico. Vinte e quatro horas depois (dia 3), os animais foram recolocados na mesma plataforma para uma sessão de teste. Durante as sessões de treino, extinção e teste a latência de descida da plataforma foi utilizada como medida de memória.

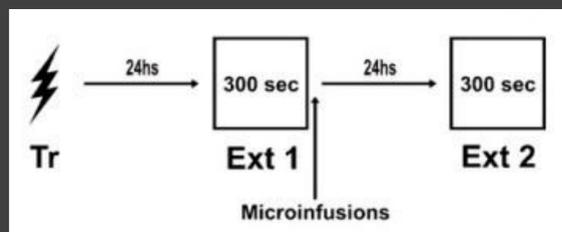
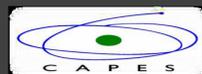


Figura 2 - Desenho esquemático do protocolo de condicionamento contextual ao medo.

## APOIO FINANCEIRO



## RESULTADOS

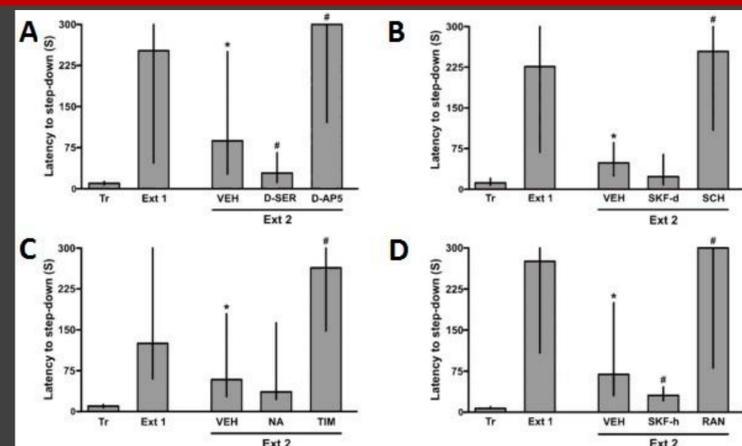


Figura 3 - Diferentes sistemas modulatórios em CA1 estão envolvidos na extinção da memória de EI. Animais foram treinados no aparato de EI, sendo submetidos a um choque nas patas (0,5 mA, 2s), quando desciam com as quatro patas da plataforma. 24h depois, foram expostos novamente ao aparato de EI sem reforço (primeira sessão de extinção, Ext. 1) e 24h após a primeira sessão, foram submetidos ao teste, que consiste em uma segunda sessão de extinção (Ext. 2). Nesta e nas seguintes figuras a diferença de desempenho entre Ext. 1 e Ext.2 são significativas no nível de 0.01. Imediatamente após Ext. 1, os animais receberam microinfusões de um dos seguintes tratamentos, bilateralmente em CA1: AP5, 5 µg/lado; D-serina (D-Ser), 50 µg/lado; SCH 23390 (SCH), 12,5 µg/lado; ranitidina (Ran), 17,5 µg/lado; SKF 38393 (SKF-d), 12,5 µg/lado; SKF 91488 (SKF-h), 12,5 µg/lado; noradrenalina (NA), 1 µg/lado; timolol (TIM), 1 µg/lado; ou veículo (2% DMSO diluído em água). O volume infundido foi de 0,5 µl em todos os casos. Diferença significativa em  $p > 0,05$  é representada com \* e diferença significativa em  $p > 0,01$  é representada com #. Nesta e nas figuras em diante, os dados da extinção de EI são expressos como medianas ± variações interquartis e os seus níveis de significância em relação ao controle foram determinados por análises de variância Kruskal-Wallis seguidos por teste individual Mann-Whitney U. (n= 10-11 por grupo)

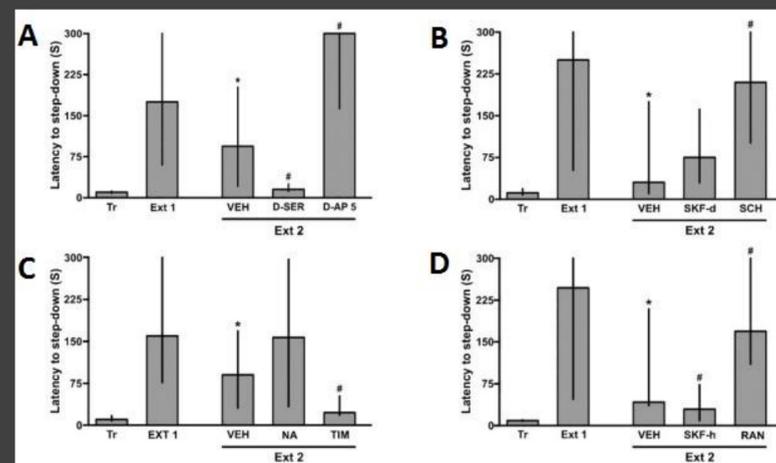


Figura 4 - Diferentes sistemas modulatórios em BLA estão envolvidos na extinção de EI. Animais foram treinados no aparato de EI, sendo submetidos a um choque nas patas (0,5 mA, 2s), quando desciam com as quatro patas da plataforma. 24h depois, foram expostos novamente ao aparato de EI sem reforço (primeira sessão de extinção, Ext. 1) e 24h após a primeira sessão, foram submetidos ao teste, que consiste em uma segunda sessão de extinção (Ext. 2). Após Ext. 1 foram infundidos em BLA os mesmos fármacos, nas mesmas doses mencionadas na Figura 3. Os dados são apresentados da mesma forma que na Figura 3.

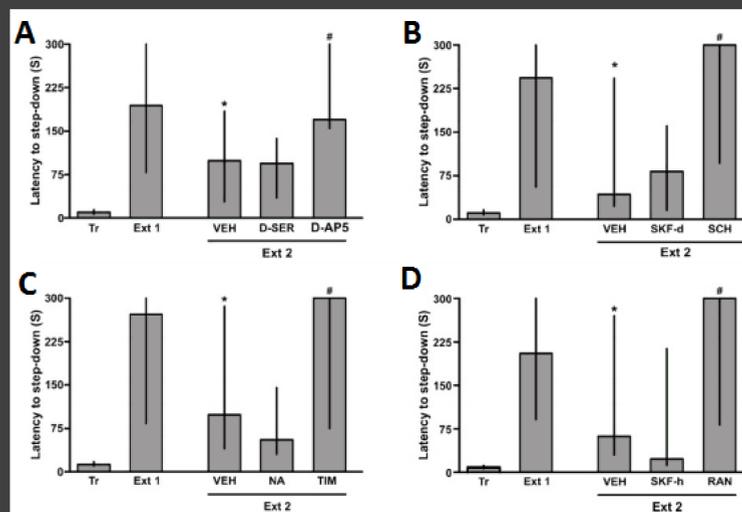


Figura 5 - Diferentes sistemas modulatórios em vmPFC estão envolvidos na extinção de EI. Animais foram treinados no aparato de EI, sendo submetidos a um choque nas patas (0,5 mA, 2s), quando desciam com as quatro patas da plataforma. 24h depois, foram expostos novamente ao aparato de EI sem reforço (primeira sessão de extinção, Ext. 1) e 24h após a primeira sessão, foram submetidos ao teste, que consiste em uma segunda sessão de extinção (Ext. 2). Foram infundidos em vmPFC os mesmos fármacos, nas mesmas doses mencionadas na figura 3. Os dados são apresentados da mesma forma que na Figura 3.

## CONCLUSÃO

A extinção da memória de esquiva inibitória requer a participação da região CA1 do hipocampo, BLA e vmPFC e é modulada diferentemente pelos sistemas glutamatérgico, dopaminérgico, noradrenérgico e histaminérgico nessas regiões.