

FORTES L.S.^{1,2} & IZQUIERDO I.¹.

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

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

INTRODUÇÃO

- A tarefa de reconhecimento de objetos (RO) é baseada na propensão natural dos roedores em explorar a novidade, a qual confere ao animal a habilidade de discriminar entre um objeto familiar e um novo. Estudos sugerem que esta tarefa é dependente da região cerebral chamada de hipocampo.
- A dificuldade de reconhecer itens familiares e/ou discriminá-los de novos é um dos sintomas da doença de Alzheimer (DA) e indícios sugerem que o sistema histaminérgico participa direta ou indiretamente das alterações que levam à DA.
- Estudos têm demonstrado que o sistema histaminérgico está envolvido na consolidação e extinção de memórias de medo.

OBJETIVO

Verificar a participação do sistema histaminérgico na consolidação da memória de reconhecimento de objetos.

MATERIAIS E MÉTODOS

ANIMAIS E CIRURGIA

- Ratos Wistar machos (300-330g);
- Ciclo claro/escuro de 12/12 horas;
- Comida e água *ad libitum*;
- 4 animais por caixa moradia;
- Anestesia com Ketamina (75mg/Kg) e Xilazina (10mg/Kg);
- Cirurgia estereotáxica para implantação bilateral de cânulas guia na região CA1 do hipocampo dorsal (coordenadas segundo o Atlas de Paxinos e Watson: AP -4,2mm, LL +/- 3mm e DV -2mm).

INFUSÃO DE FÁRMACOS

Drogas utilizadas:

- Pirilamina (antagonista dos receptores H1)
- Piridiletilamina (agonista dos receptores H1)
- Ranitidina (antagonista dos receptores H2)
- Dimaprit (agonista dos receptores H2)
- Thioperamida (antagonista dos receptores H3)
- Imetit (agonista dos receptores H3)

PROTOCOLO DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS

- Habituação: Os animais foram colocados individualmente em uma caixa retangular de madeira para exploração por 20 min, durante 4 dias consecutivos.
- Dia 1/Treino: 24 horas após o último dia de habituação, os animais foram expostos a 2 objetos distintos (A e B), em que se avaliou o tempo de exploração de cada objeto, durante 5 minutos (Fig 1). 0', 30', 120' e 360' após a sessão de treino os animais receberam a infusão das drogas.
- Dia 2/Teste: 24 horas após a sessão de treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) e, novamente, se avaliou o tempo de exploração de cada objeto, durante 5 minutos (Fig 1).

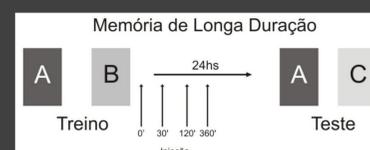


Figura 1 - Desenho esquemático do protocolo de reconhecimento de objetos.

RESULTADOS

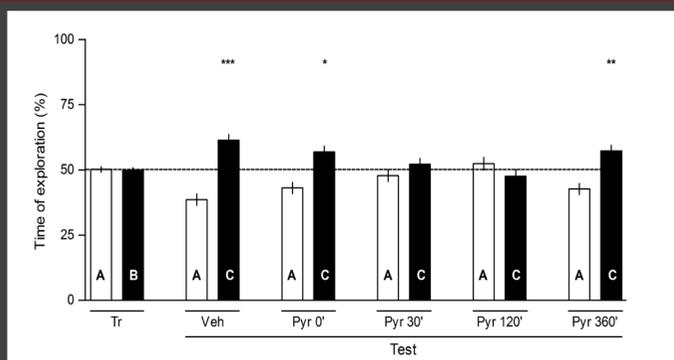


Figura 2 - Pirilamina prejudica a consolidação da memória de reconhecimento de objetos. Ratos com cânulas posicionadas estereotaxicamente na região CA1 do hipocampo dorsal foram treinados na tarefa de RO. Para tanto, no dia 1 (Treino; Tr), os ratos foram expostos a dois objetos distintos (A e B) por 5 min e, imediatamente, 30, 120 ou 360 min após o treino receberam infusão bilateral (1 µl/lado) de veículo (salina 0,9%) ou pirilamina (Pyr; 50 nmol/lado). 24 horas após o treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) por 5 min, para avaliar a consolidação da memória. Dados expressos como média ± erro padrão e representados como porcentagem do tempo total de exploração. n= 9-12 por grupo.

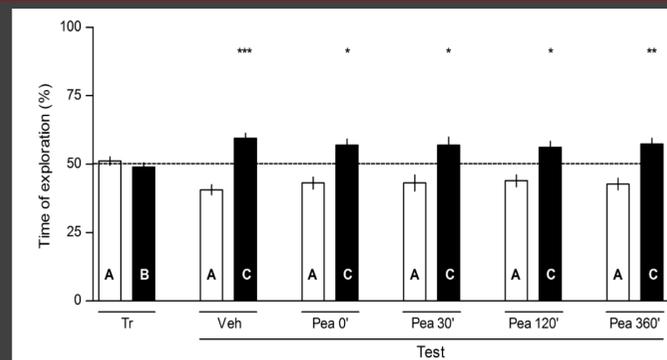


Figura 3 - Piridiletilamina não prejudica a consolidação da memória de reconhecimento de objetos. Ratos com cânulas posicionadas estereotaxicamente na região CA1 do hipocampo dorsal foram treinados na tarefa de RO. Para tanto, no Dia 1 (Treino; Tr), os ratos foram expostos a dois objetos distintos (A e B) por 5 min e, imediatamente, 30, 120 ou 360 min após o treino receberam infusão bilateral (1 µl/lado) de veículo (salina 0,9%) ou Piridiletilamina (Pea; 10 nmol/lado). 24 horas após o treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) por 5 min, para avaliar a consolidação da memória. Dados expressos como média ± erro padrão e representados como porcentagem do tempo total de exploração. n= 9-12 por grupo.

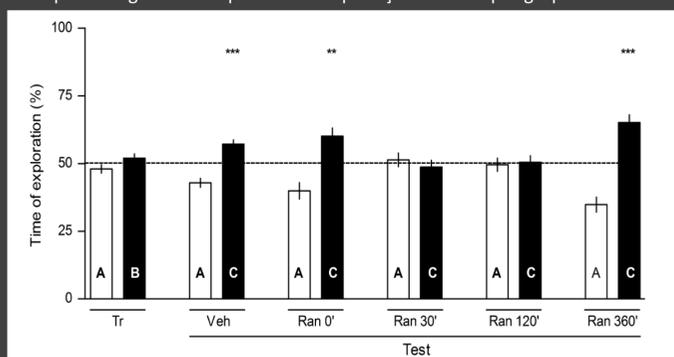


Figura 4 - Ranitidina prejudica a consolidação da memória de reconhecimento de objetos. Ratos com cânulas posicionadas estereotaxicamente na região CA1 do hipocampo dorsal foram treinados na tarefa de RO. Para tanto, no Dia 1 (Treino; Tr), os ratos foram expostos a dois objetos distintos (A e B) por 5 min e, imediatamente, 30, 120 ou 360 min após o treino receberam infusão bilateral (1 µl/lado) de veículo (salina 0,9%) ou ranitidina (Rani; 50 nmol/lado). 24 horas após o treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) por 5 min, para avaliar a consolidação da memória. Dados expressos como média ± erro padrão representados como porcentagem do tempo total de exploração. n= 9-12 por grupo.

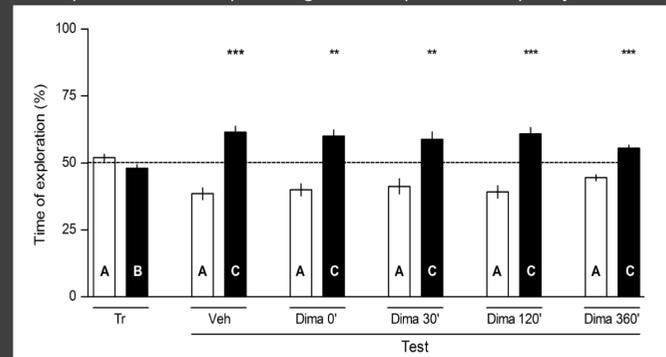


Figura 5 - Dimaprit não prejudica a consolidação da memória de reconhecimento de objetos. Ratos com cânulas posicionadas estereotaxicamente na região CA1 do hipocampo dorsal foram treinados na tarefa de RO. Para tanto, no Dia 1 (Treino; Tr), os ratos foram expostos a dois objetos distintos (A e B) por 5 min e, imediatamente, 30, 120 ou 360 min após o treino receberam infusão bilateral (1 µl/lado) de veículo (salina 0,9%) ou Dimaprit (Dima; 10 nmol/lado). 24 horas após o treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) por 5 min, para avaliar a consolidação da memória. Dados expressos como média ± erro padrão e representados como porcentagem do tempo total de exploração. n= 9-12 por grupo.

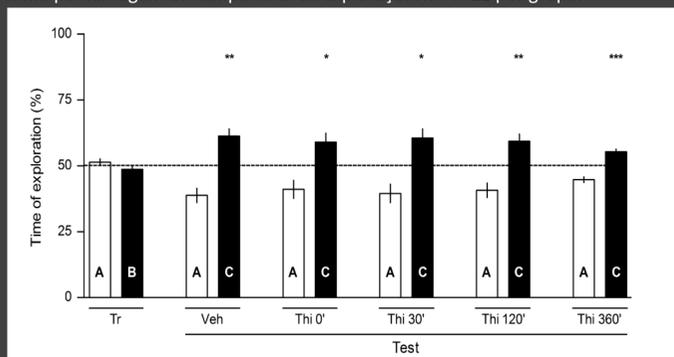


Figura 6 - Thioperamida não prejudica a consolidação da memória de reconhecimento de objetos. Ratos com cânulas posicionadas estereotaxicamente na região CA1 do hipocampo dorsal foram treinados na tarefa de RO. Para tanto, no Dia 1 (Treino; Tr), os ratos foram expostos a dois objetos distintos (A e B) por 5 min e, imediatamente, 30, 120 ou 360 min após o treino receberam infusão bilateral (1 µl/lado) de veículo (salina 0,9%) ou thioperamida (Thi; 50 nmol/lado). 24 horas após o treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) por 5 min, para avaliar a consolidação da memória. Os dados estão expressos como média ± erro padrão e são representados como porcentagem do tempo total de exploração. n= 9-12 por grupo.

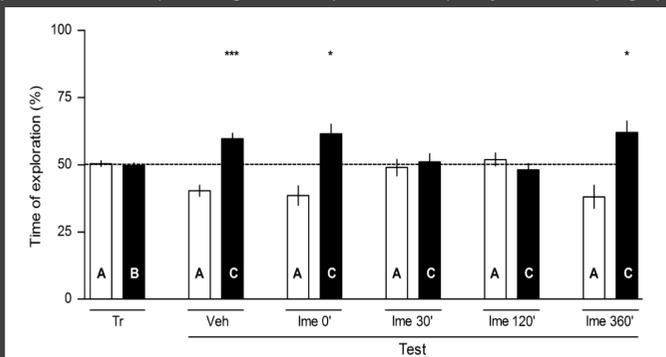


Figura 7 - Imetit prejudica a consolidação da memória de reconhecimento de objetos. Ratos com cânulas posicionadas estereotaxicamente na região CA1 do hipocampo dorsal foram treinados na tarefa de RO. Para tanto, no Dia 1 (Treino; Tr), os ratos foram expostos a dois objetos distintos (A e B) por 5 min e, imediatamente, 30, 120 ou 360 min após o treino receberam infusão bilateral (1 µl/lado) de veículo (salina 0,9%) ou imetit (Ime; 10 nmol/lado). 24 horas após o treino os animais foram expostos a um objeto familiar (A) e um objeto novo (C) por 5 min, para avaliar a consolidação da memória. Os dados estão expressos como média ± erro padrão e são representados como porcentagem do tempo total de exploração. n= 9-12 por grupo.

CONCLUSÃO

O sistema histaminérgico modula a consolidação da memória de reconhecimento de objetos através dos receptores H1, H2 e H3.

APOIO FINANCEIRO

REGISTRO NA COMISSÃO DE ÉTICA