



## O antagonista seletivo kappa opioide potencializa a consolidação de uma memória aversiva em ratos

Vagner F. Linartevichi<sup>1</sup>, Felipe Vanz<sup>1</sup>, Leandro J. Bertoglio<sup>1</sup>, Thereza C.M. de Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina

\*linartevichi@gmail.com

Palavras chave: Consolidação, Hipocampo Dorsal, Memória

### Introdução

Os receptores kappa opioides (RKO) e seus ligantes endógenos são expressos de maneira ampla em todo o sistema nervoso central, incluindo regiões relacionadas ao aprendizado aversivo, tal como o hipocampo dorsal (HD). No entanto o papel desses receptores na modulação dos processos de formação e transformação das memórias ainda não está esclarecido. Assim, o objetivo deste trabalho foi o de investigar a contribuição dos RKO presentes no HD na etapa de consolidação de uma memória aversiva.

### Metodologia

Ratos *Wistar* (3 meses de idade,  $\pm$  330 g) foram submetidos à cirurgia estereotáxica para a implantação bilateral de cânulas-guia direcionadas ao HD. Sete dias após a cirurgia, os animais foram submetidos ao protocolo do condicionamento aversivo contextual. O teste foi constituído por uma sessão de familiarização ao contexto (em uma caixa de choque tipo "step-down" - denominado de Contexto A) para habituação. No dia seguinte cada animal foi exposto novamente ao Contexto A, no qual foi executado o condicionamento (ou seja, o pareamento entre os estímulos condicionados e incondicionados) [Esta sessão foi executada de duas maneiras, um treino fraco (pareamento de um choque elétrico nas patas - 0,7 mA, 60 Hz, 3 s) ou um treino forte (pareamento de três choques elétricos nas patas - 1,0 mA, 60 Hz, 3 s, com intervalo de 30 s entre os disparos)]. Imediatamente após a sessão de condicionamento os animais receberam a infusão bilateral de veículo (VEI) ou o antagonista seletivo dos receptores kappa-opioide binaltorfimina (nor-BNI; 1,0; 3,0 ou 10 nmol). Vinte e quatro horas depois, o animal foi alocado novamente ao contexto A (teste A) e o tempo de congelamento expresso pelo animal foi contabilizado e correlacionado ao nível de aprendizado sobre a aversividade do contexto. No dia seguinte, cada animal foi alocado em um contexto diferente ao já pareado (denominado contexto B) e a expressão de congelamento neste contexto (teste B) também foi contabilizada. Os mesmos animais foram ainda re-expostos aos contextos A e B na semana seguinte.

Todas as sessões duraram 3 minutos e os procedimentos executados foram aprovados pelo Comitê de Ética Institucional (PP798-UFSC).

### Resultados e Discussão

Após um treino fraco, a ANOVA de uma via com medidas repetidas, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls, mostrou diferença significativa referente ao tratamento ( $F_{3,29}=9,4$ ,  $P=0,0001$ ). No qual, o grupo de animais tratado com a dose de 3,0 nmol de nor-BNI expressou mais congelamento durante o teste A1 comparado com o VEI ( $78 \pm 5\%$  e  $40 \pm 5\%$ , respectivamente). Um efeito semelhante foi visto quando estes animais foram submetidos ao teste A2 ( $66 \pm 3\%$  e  $35 \pm 4\%$ , respectivamente). Nenhuma diferença significativa foi vista durante os testes B1 e B2. Quando a administração dos fármacos se deu imediatamente após um treino forte a ANOVA de uma via com medidas repetidas, seguida pelo teste *post hoc* de Newman-Keuls, mostrou diferença significativa referente ao tratamento ( $F_{3,35}=13,2$ ,  $P=0,00001$ ). No qual, os animais tratados com as doses de 3,0 e 10,0 nmol de nor-BNI expressaram mais congelamento durante os testes B1 ( $42 \pm 5\%$ ,  $38 \pm 4\%$  e  $15 \pm 2$ , respectivamente) e B2 ( $46 \pm 4\%$ ,  $40 \pm 5\%$  e  $21 \pm 3$ , respectivamente) comparados com o VEI. Nenhuma diferença foi observada durante os testes A1 e A2 possivelmente por se tratar de um efeito "teto", limitante neste protocolo.

### Conclusão

O presente estudo sugere que os RKO presentes no HD podem ter importante papel na modulação da consolidação da memória, em níveis fisiológicos, impedindo que haja super consolidação.

### Agradecimento

Ao suporte financeiro da CAPES e CNPq.

### Referências

Redondo RL, Kim J, Arons AL, Ramirez S, Liu X, Tonegawa S. (2014). *Nature*. 513: 7518: 426-430.