

A IMPORTÂNCIA DA PAK NO PROCESSAMENTO DA MEMÓRIA AVERSIVA NO HIPOCMAPO E NO CÓRTEX PRÉ FRONTAL PRÉ LÍMBICO DE RATOS

STOFEL, STEPHANIE KER SEVILHA ; PARFITTI, GUSTAVO MORRONO; KOTH, ANDRÉ PERES; BUONOCORE, JULIANA DE QUADROS; FERNANDES, SARA SILVA (autores)

BARROS, DANIELA MARTÍ (orientadora)
Stephanie.stofel@hotmail.com

Evento: Congresso de Iniciação Científica
Área do conhecimento: Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: memória; hipocampo; PAK

1. INTRODUÇÃO

As PAKs do grupo I são cinases importantes aos eventos neuronais relacionados com o aprendizado e memória. Estudos experimentais mostram evidências de que as PAKs afetam o incremento do citoesqueleto, implicando na plasticidade e eficácia sináptica. A infusão do inibidor das PAKs do grupo I, o IPA-3, em locais específicos do encéfalo possibilitará verificar a importância dessa molécula em grupos neuronais de diferentes regiões encefálicas durante períodos críticos da formação da memória. O objetivo deste estudo foi avaliar a importância das PAKs I no hipocampo e córtex pré-frontal, ao processamento da memória aversiva em ratos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O aprendizado consiste na capacidade de adquirir, consolidar, manter e evocar informações. Eventos aversivos geram memória aversiva e sua consolidação depende de alterações morfológicas e moleculares em regiões chaves ao bom funcionamento dos processos mnemônicos. Nesse processo, diversas moléculas têm sua atividade aumentada, tais como as GTPases Rac-1 e Cdc42 e suas efetoras cinases ativadas por p21 (PAKs) isoformas 1 e 3, importantes a plasticidade no sistema nervoso central.

3. MATERIAIS E MÉTODOS (ou PROCEDIMENTO METODOLÓGICO)

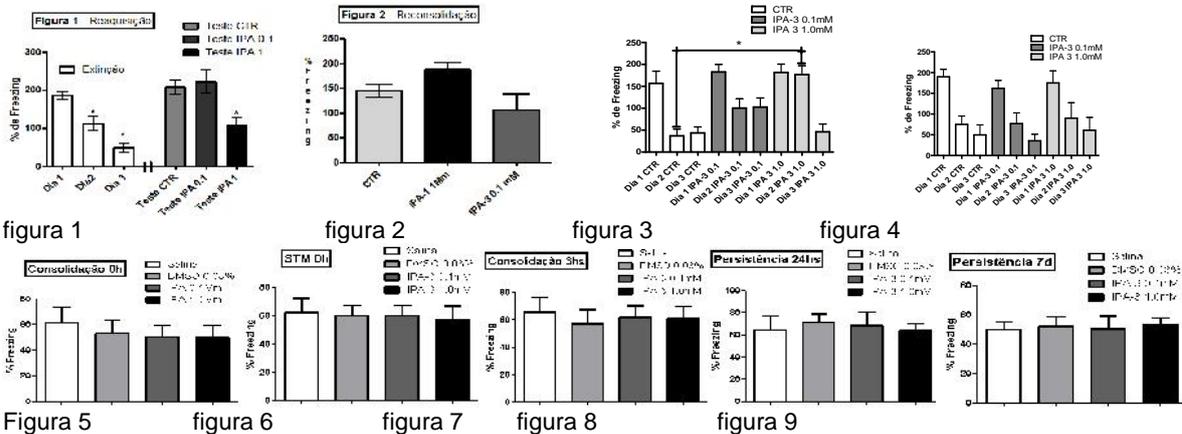
O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em experimentação animal da FURG (Parecer Nº P039/2013) e (PARECER Nº 067/2011). Os ratos Wistar foram submetidos a cirurgias estereotáxicas para implante de cânulas nas regiões CA1 do hipocampo e no córtex pré frontal pré límbico, para infusão dos tratamentos (DMSO ou IPA-3 – inibidor da PAK – 0,1mM ou 1,0mM).

No 1º dia de treino todos os animais foram colocados no aparelho de medo condicionado contextual, com permanência por 5 minutos com apresentação de 3 choques de 0,7 mA. As fases da memória que foram avaliadas foram, reconsolidação, extinção e reacquirição. Para cada fase nós dividimos os grupos dependendo do tipo de infusão que ele recebia, e foram usados 10 animais por grupo. A análise estatística foi realizada através da análise de variância (ANOVA).

4. RESULTADOS e DISCUSSÃO

Não houve diferença significativa entre os grupos tratados e controles, na reconsolidação da memória (gráfico 2). Na extinção, houve diferença significativa no

grupo IPA-3 1,0mM em relação ao DMSO, quando tratados a 0 h, mas não às 3 h (gráficos 3 e 4), que demonstra que a inibição da PAK nesse momento retarda a extinção da memória aversiva. Na reaquisição da memória, a infusão de IPA-3 a 1mM as 0hs pós treino causou um déficit na reaquisição, evidenciado pela diferença significativa obtida em relação ao DMSO (gráfico 1). Nos testes no MCC não foi observada diferença significativa nos grupos IPA3 e DMSO, em relação ao salina, tanto nos animais infundidos às 0h: MCD (salina:62±9.920; DMSO:60±7.065; 0.1mM:60±6.644; 1.0mM:57±9.403) MLD (salina:61±12.480; DMSO:53±11.140; 0.1mM:55±5.142; 1.0mM:50±9.419). Os animais que receberam tratamento 3h após o treino não apresentaram diferença entre os grupos (salina: 66±10.520; DMSO:57±10.340 0.1mM:62±8.471; 1.0mM:61±8.717). Também não houve diferença significativa nos grupos tratados com IPA3 às 12 h após a sessão de treino, tanto nos animais testados às 24 h (salina: 64±12.210; DMSO:71±73.540; 0.1mM:68±11.680; 1.0mM:64±6.306), quanto aos 7 dias (salina: 50±5.685; DMSO:52±6.208; 0.1mM:50±9.021; 1.0mM:53±4.503).



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados sugerem que as PAKs 1 e 3 não participam dos processos de consolidação ou manutenção da memória aversiva no CPFPL (córtex pré frontal pré límbico) de ratos testados no MCC, já no hipocampo a ativação das PAKs 1 e 3 é necessária na fase inicial da extinção e da reaquisição da memória aversiva, mas não para a reconsolidação desse aprendizado.

REFERÊNCIAS

- Gary, M. Bokoch, K. PAK In In: Identification of a selective PAK Inhibitor. Chemistry and Biology, 2003
- Mercado, S.D. *et al.* Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology* 36, 529–538, 2011.
- Oliveira, L. Stress response recruits the hippocampal endocannabinoid system for the modulation of fear memory. *Learning Memory*, 2003.
- Zhang D *et al.* A 3D Alzheimer's disease culture model and the induction of P21-activated kinase mediated sensing in iPSC derived neurons. *Biomaterials*, 2013.