

LDL causa alterações mitocondriais em neurônios hipocampais

Autores Hémelin Resende Farias ¹, Léo Meira Martins ¹, Lílian Correa Costa-Beber ¹, Matheus Scarpatto Roguigues ¹, Fátima Theresinha da Costa Rodrigues Guma ¹, Jade de Oliveira ¹

Instituição ¹ UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, RS)

Resumo

Introdução

A hipercolesterolemia familiar é causada pela deficiência no gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL), que acarreta em altas concentrações plasmáticas de LDL. Além disso, pacientes com hipercolesterolemia familiar apresentam uma alta incidência de declínio cognitivo. Estudos experimentais também demonstraram que a hipercolesterolemia familiar leva a um aumento na permeabilidade da barreira hemato encefálica, o que pode permitir a passagem da LDL da circulação periférica para o sistema nervoso central. No entanto, o mecanismo celular exato pelo qual a LDL leva a neurotoxicidade ainda não está bem elucidado.

Objetivo

Investigar se a LDL causa alterações mitocondriais em cultura de neurônios hipocampais.

Métodos

Células HT-22 (Linhagem de neurônios hipocampais de camundongos) foram expostas à LDL, em concentrações de 50 e 300 ug/mL durante 24 horas. Em seguida, foi realizada a avaliação da viabilidade por MTT, bem como da massa e potencial mitocondrial por Mitotracker Green (MTG) e Mitotracker Red (MTR), respectivamente. Além disso, avaliamos a geração de espécies reativas por DCF

Resultados

Quando as células HT-22 foram expostas a LDL (50 µg / mL), a fluorescência do MTR diminuiu em comparação com as células controle (m=14,31,dp=3,382 para m=19,79, dp=5,615). A razão entre a fluorescência de MTG e MTR mostrou aumento da massa mitocondrial em comparação com sua atividade (m=0,37, dp=0,03 para m=0,45 dp=0,07), sugerindo um aumento de mitocôndrias inchadas e não funcionais. Observamos em células HT-22 incubadas com a LDL (300 ug / mL) que tanto MTG(m=29,1, dp=1,36 para m=33,26, dp=2,89), MTR (m=10,81, dp=1,25 para m=13,97, dp=1,178) e a razão entre MTR / MTG (m=0,36,dp=0,04 para m=0,43,dp=0,03) foram diminuídos, sugerindo uma disfunção mitocondrial. Sabe-se que a disfunção mitocondrial leva à produção excessiva de espécies reativas, podendo causar danos a componentes celulares essenciais. De particular importância, a formação de espécies reativas aumentou significativamente nas células expostas às concentrações de LDL de 300ug/ml (m=56,76, dp=14,68) e 50ug/mL(m=48,19, dp=7,17) comparadas com o controle (m=28, dp=4,35). No entanto, apesar destes achados, a viabilidade celular não foi alterada nas células expostas ao LDL.

Conclusão

Nossos resultados sugerem que a LDL causa disfunção mitocondrial, o que parece ser um evento relevante na disfunção cerebral induzida pela hipercolesterolemia.

Apoio Financeiro: FAPERGS, Capes

Palavras-chaves: hipercolesterolemia, LDL, mitocôndria

Possível processamento assimétrico de informações espaciais pelo córtex pré-frontal medial em ratos submetidos ao labirinto aquático de Morris.

Autores Ariela Maltarolo Crestani ^{1,2}, Gabrielle Araujo Pimentel ^{1,4}, Carlos Eduardo Neves Girardi ⁵, Luiz Henrique Florindo ^{1,2,4}

Instituição ¹ LZCV - Laboratório De Zoofisiologia Comparativa dos Vertebrados (Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - IBILCE/UNESP, Rua Cristóvão Colombo, n 2265 - Jardim Nazareth - São José do Rio Preto/SP - CEP 15054-000), ² PIPGCF - Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (Rod. Washington Luis, km 235 São Carlos (SP) - CEP:13565-905), ⁴ IBILCE/UNESP - Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade (Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Jardim Nazareth - São José do Rio Preto/SP - CEP 15054-000), ⁵ UNIFESP - Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo (Rua Botucatu, 862 – Edifício Ciências Biomédicas – 1o andar – Vila Clementino, São Paulo, SP)

Resumo

Introdução

Diversos estudos destacam a importância do córtex pré-frontal medial (CPFm) no processamento de memórias; enquanto alguns autores defendem seu envolvimento exclusivo no armazenamento e evocação de memórias remotas, outros argumentam que sua participação se dá desde a fase de aquisição, atuando em conjunto com o hipocampo. O número de trabalhos que relatam lateralização funcional do CPFm em tarefas relacionadas a respostas ao estresse e a estados emocionais tem crescido; entretanto pouco se sabe sobre o possível processamento lateralizado da memória pelo CPFm.

Objetivo

Assim, este estudo buscou investigar a contribuição do CPFm no processamento da memória espacial e seu possível processamento lateralizado por essa estrutura.

Métodos

Ratos Wistar foram distribuídos em quatro grupos experimentais: (i) grupo veículo (GVe), que receberam injeção bilateral do veículo da droga (tampão salina fosfato – PBS) em ambos córtices pré-frontal medial; (ii) grupo com lesão esquerda (CPFm-E), que receberam uma injeção de PBS no CPFm direito e uma injeção de ácido ibotênico (IBO - 10µg/µl) no CPFm esquerdo; (iii) grupo com lesão direita (CPFm-D), que receberam uma injeção de PBS no CPFm esquerdo e uma injeção de IBO no CPFm direito; e (iv) grupo com lesão bilateral (CPFm-Bi), que receberam injeção bilateral de IBO em ambos córtices. Os animais foram submetidos ao labirinto aquático de Morris (LAM) que se baseou em 35 treinos espaciais distribuídos em 7 dias experimentais e tiveram sua memória avaliada 24 horas (probe trial 1 – memória recente) e quatro semanas (probe trial 2 – memória remota) após o último treino.

Resultados

Os animais não diferiram em relação a latência de escape média do D1 ($F_{(3,32)} = 0,45$ e $P = 0,72$) indicando que iniciaram a tarefa sem vieses prévios. A curva de aprendizagem baseada nas latências de escape médias dos dias experimentais D2 a D7 indicou efeito para o fator tratamento farmacológico ($F_{(3,32)} = 2,94$ e $P = 0,048$); a qual ocorreu apenas no D2 em que CPFm-D e CPFm-Bi apresentaram latências de escape médias superiores a de GVe e CPFm-E (GVe = 13,02; CPFm-E = 14,76; CPFm-D = 22,83; CPFm-Bi = 24,5). Todos os grupos apresentaram redução da latência média do D2 comparado aos demais dias experimentais ($F_{(15,160)} = 31$ e $P < 0,0001$). Nenhuma interação entre os fatores foi observada (fator tempo - $F_{(15,160)} = 1,67$ e $P = 0,062$). Os quatro grupos apresentaram tempo de retenção similar no probe trial 1 ($F_{(3,32)} = 0,6$ e $P = 0,62$). Enquanto os grupos lesionados apresentaram tempo de retenção superior comparada a GVe ($F_{(3,32)} = 3,2$ e $P = 0,035$).

Conclusão

Os dados indicam, pela primeira vez, um possível processamento lateralizado da memória espacial pelo CPFm especificamente em etapas iniciais da tarefa, sendo o hemisfério direito mais relevante comparado ao esquerdo. Entretanto o prejuízo inicial parece ser superado com os treinos seguintes. O CPFm parece ser mais relevante para a evocação de memórias remotas comparada às recentes, sem indícios de processamento assimétrico nessa etapa.

Apoio Financeiro: FAPESP (201/07464-0).

Palavras-chaves: lateralização, memória, consolidação

A hipótese da eficiência neural da inteligência e a tarefa de rotação mental

Autores Sóstenes Oliveira ¹, Renata Anomal ¹, Daniel Brandão ¹, Silvia Porto ¹, Rafaela Souza ¹, Izabel Pires ¹, Antônio Júnior ¹

Instituição ¹ UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Av. Sen. Salgado Filho, 3000 - Lagoa Nova, Natal - RN, 59064-720)

Resumo

Introdução

A hipótese da eficiência neural da inteligência sugere que sujeitos com escores mais altos nos testes de inteligência seriam mais eficientes no desempenho e no processamento cerebral durante tarefas cognitivas, resultado de uma menor ativação cortical e menor gasto de energia das células neurais.

Objetivo

O objetivo principal do presente estudo foi identificar correlações entre a dessincronização relacionada a eventos da banda alfa (alfa ERD), os escores do quociente de inteligência e os dados comportamentais de adolescentes com altas habilidades intelectuais e com inteligência dentro da média durante a tarefa de rotação mental.

Métodos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFRN (CAAE 50197415.9.0000.5537). Os voluntários recrutados para o grupo altas habilidades (N = 15) eram adolescentes (13-21 anos) com escore do quociente de inteligência total (QI) igual ou acima de 129. O grupo de controle (N = 15) era pareado por idade com o grupo altas habilidades e tiveram escore total de QI entre 80 e 128. Os participantes de ambos os grupos realizaram a tarefa clássica de rotação mental de Shepard-Metzler, enquanto tinham seu eletroencefalograma registrado. Os participantes foram orientados a julgar se duas fotos eram “iguais” ou “diferentes”, pois uma das fotos estava girada no sentido horário em torno do eixo longitudinal em ângulos de 0 ° a 150 °. Uma regressão linear múltipla foi realizada para analisar se o alfa ERSP registrado pelos eletrodos parietais e frontais eram preditos pelos escores do QI total, seus subescores e pelos dados comportamentais.

Resultados

Nossos resultados mostram que a acurácia da resposta tem uma correlação inversa com os valores de alfa ERSP ($r = -0.323$; $p = 0.043$). Há também uma correlação inversa entre os valores de alfa ERSP do córtex parietal ($r = -0.642$; $p < 0.001$) e frontal ($r = -0.346$; $p = 0.038$) com os escores da memória de trabalho. Os escores da memória de trabalho predizem os valores de alfa ERSP sobre o córtex parietal ($\beta = -0.874$, $t = -2.825$, $p = 0.010$).

Conclusão

Nossos resultados corroboram com a hipótese da eficiência neural da inteligência, considerando que quanto maior é o escore da memória de trabalho do participante, menor será o valor de alfa ERD sobre o córtex parietal (ou menor a ativação cortical). Ainda, a menor ativação do córtex parietal coincidiu com uma maior acurácia durante a tarefa.

Apoio Financeiro

CAPES and CNPq

Palavras-chaves: eficiência neural, inteligência, rotação mental

Uma nova tarefa de múltiplas sessões para avaliação do reconhecimento e separação de padrões de objetos

Autores Ana Paula de Castro Araujo ¹, Vanessa Soares Dias ¹, Laís Farias Gomes ¹, Ana Luiza Alves Dias ¹, Jeanderson Soares Parente ¹, Flavio Freitas Barbosa ¹

Instituição ¹ UFPB - Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa-PB)

Resumo

Introdução

O reconhecimento é a capacidade de distinguir estímulos novos de familiares. Um outro processo mais complexo, denominado separação de padrões envolve as representações únicas de eventos similares. Estudar esses constructos com uma maior aquisição de dados consiste em um desafio.

Objetivo

Padronizar uma tarefa de reconhecimento simples e discriminação com múltiplas sessões.

Métodos

Utilizou-se 5 ratos *Wistar* machos de 3 a 4 meses (CEUA nº protocolo: 3512260918). O aparato experimental consistiu em um campo aberto contendo no centro uma parede circular com uma caixa preta. Os animais passaram por procedimento de modelagem para aprender a darem voltas no sentido horário no campo. Estes eram recompensados (com globulos de açúcar) nos encontros com objetos e ao longo da corrida. A 1ª tarefa (tarefa de reconhecimento de objetos-NOR) é composta por duas fases, sendo uma amostra e um teste. A 2ª tarefa (tarefa de discriminação de objetos em diferentes níveis de similaridade) é composta por quatro fases, sendo 1 de amostra e três de teste com intervalo de 3 minutos entre eles. Na fase de amostra o animal foi exposto a três objetos LEGOS idênticos. Ao longo de cada um dos testes, cada um dos objetos apresentados na amostra foi substituído por um objeto novo com um grau de similaridade de 25%, 50% ou 75%. Os animais realizaram 3 voltas para cada tentativa de amostra e teste, dentro de 10 sessões divididas em 2 baterias de 5 sessões por dia. Foi calculado o índice D2 (índice advindo do tempo de exploração cumulativo). Foram utilizados testes t de uma amostra, considerando-se o nível de significância $<0,05$.

Resultados

O índice D2 foi significativo para todas as sessões da NOR (menor $p=[t(4)=10,17, p=0,001]$). Para a tarefa de discriminação foram encontrados D2 significativos para o nível de similaridade de 25% em 5 sessões (menor $p=[t(4)=3,9, p=0,017]$). Neste mesmo nível de similaridade também se obteve D2 significativo em voltas por sessão para volta 1 em 6 sessões (menor $p=[t(4)=6,06, p=0,004]$), as voltas 2 e 3 não foram significativas. Para o nível de 50% de similaridade nenhum valor de D2 significativo foi encontrado, seja por sessão ou volta. Quando verificamos o D2 do nível de 75% de similaridade não encontramos índices significativos para as sessões (menor $p=[t(4)=2,01, p=0,11]$) porém quando observado voltas por sessões foram encontradas voltas 1 significativas em 6 sessões (menor $p=[t(4)=4,31, p=0,013]$). Para a volta 2 deste nível de similaridade verificamos 7 sessões com D2 significativamente invertidos (menor $p=[t(4)=-5,31, p=0,006]$). Na volta 3 encontrou-se 3 sessões com D2 significativo.

Conclusão

Esta tarefa pode ser considerada promissora para avaliação dos aspectos comportamentais associados ao reconhecimento separação de padrões de objetos utilizando-se múltiplas sessões, fomentando assim estudos que investiguem por meio de diversas técnicas os mecanismos neurobiológicos vinculados a esses tipos de memória.

Apoio Financeiro

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq

Palavras-chaves: Separação de padrões, Reconhecimento de objetos, Multiplas sessões

Mecanismos moleculares hipocampais envolvidos na consolidação e reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos

Autores Eduarda Godfried Nachtigall ¹, Jonny Anderson Kielbovicz Behling ¹, Eduardo de Assis Brasil ¹, Bruna F Saenger ¹, Rodrigo Furini Narvaes ¹, Jociane de Carvalho Mysliw ¹, Ivan Izquierdo ¹, Cristiane Regina Guerino Furini ¹

Instituição ¹ PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Av. Ipiranga, 6681 - Partenon, Porto Alegre - RS, 90619-900)

Resumo

Introdução

As informações adquiridas são estabilizadas em memória de longa duração pelo processo de consolidação. Porém, quando as informações armazenadas são recuperadas, elas podem se tornar novamente lábeis, permitindo a sua modificação, atualização ou fortalecimento, e para serem reestabilizadas elas precisam de um novo processo denominado de reconsolidação. No entanto, os mecanismos moleculares envolvidos na consolidação e reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos (MRO) não são totalmente compreendidos.

Objetivo

Avaliar em ratos *Wistar* machos, o envolvimento dos L-VDCCs, CaMKII, AMPAr e a relação da neurotrofina BDNF com essas proteínas na região CA1 do hipocampo dorsal, na consolidação e reconsolidação da MRO.

Métodos

Animais com cânulas implantadas estereotaxicamente em CA1 foram expostos a tarefa de RO. Na sessão de treino, os animais foram colocados individualmente no campo aberto com dois objetos idênticos e deixados para explorá-los livremente por 5 min. Vinte e quatro horas depois, os animais foram expostos a uma sessão de reativação de 5 minutos (reconsolidação) ou a uma sessão de teste (consolidação) com um objeto familiar e um objeto novo. Os animais do grupo reconsolidação foram submetidos a uma sessão de teste no terceiro dia, na presença de um objeto familiar e outro objeto novo. O inibidor dos L-VDCCs (Nife, 3,4 µg/lado), da CaMKII (AIP, 1,7 µg/lado), o antagonista de AMPAr (CNQX, 1 µg/lado) e a neurotrofina BDNF (0,25 µg/lado) foram infundidos após a sessão de treino (consolidação) ou de reativação (reconsolidação). Os dados foram expressos como índice de discriminação e analisados com ANOVA de uma via seguido de teste de Bonferroni. CEUA:15/0477.

Resultados

O bloqueio dos AMPAr e de L-VDCCs prejudicaram a consolidação [$F(3,33)=13,76$, $p<0,0001$; CNQX ($p<0,001$) e Nife ($p<0,001$) vs. Veh; $n=9-10$] e a reconsolidação [$F(3,28)=8,54$, $p<0,001$; CNQX ($p<0,01$) e Nife ($p<0,01$) vs. Veh; $n=7-9$] da MRO quando infundidos em CA1 imediatamente após o treino ou reativação, e esses prejuízos foram bloqueados pela infusão da neurotrofina BDNF [Consolidação: $F(5,48)=10,99$, $p<0,001$; CNQX ($p<0,01$) vs. Veh, BDNF e CNQX+BDNF; Nife ($p<0,01$) vs. Veh, BDNF e Nife+BDNF; $n=8-10$. Reconsolidação: $F(5,38)=7,65$, $p<0,001$; CNQX ($p<0,05$) vs. Veh, BDNF e CNQX+BDNF e Nife ($p<0,05$) vs. Veh, BDNF e Nife+BDNF; $n=7-8$]. Além disso, o bloqueio da CaMKII, 3h após o treino ou reativação, prejudicou a consolidação [$F(3,28)=5,34$, $p<0,01$; AIP ($p<0,01$) vs. Veh; $n=7-9$] mas não teve efeito na reconsolidação da MRO [$F(3,26)=0,24$, $p=0,86$; $n=7-8$] e este efeito também foi inibido pela infusão de BDNF [$F(3,26)=4,79$, $p<0,01$; AIP ($p<0,05$) vs. Veh, BDNF e AIP+BDNF; $n=7-8$].

Conclusão

Demonstramos que os AMPAr e L-VDCCs são necessários para a consolidação e reconsolidação, enquanto a CaMKII é necessária apenas para a consolidação, e também que há uma relação entre BDNF e AMPAr, L-VDCCs e CaMKII na consolidação e reconsolidação da MRO.

Apoio Financeiro

CAPES e CNPq.

Palavras-chaves: Memória, Consolidação, Reconsolidação

A CA3 do hipocampo dorsal tem um papel lateralizado na estratégia de navegação e na memória espacial de ratos Wistar?

Autores Gabrielle Araujo Pimentel ¹, Ariela Maltarolo Crestani ², Luiz Henrique Florindo ¹

Instituição ¹ IBILCE/UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista (Rua Cristóvão Colombo, Jardim Nazareth, São José do Rio Preto/SP), ² FAMERP - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Av. Brg. Faria Lima, Vila São Pedro, São José do Rio Preto/SP)

Resumo

Introdução

O hipocampo (HPC) é uma estrutura encefálica fundamental nos processos de aprendizagem e memória. Cada vez mais, os estudos demonstram as funções em suas sub-regiões, no entanto, há poucos que investigam uma possível lateralização funcional.

Objetivo

Dessa forma, foram avaliadas a função e possível lateralização da região CA3 do hipocampo dorsal (HPCd) na modulação da memória espacial (recente e remota) e na estratégia de navegação espacial (alocêntrica ou egocêntrica).

Métodos

Foram utilizados 37 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) e todos os procedimentos foram aprovados pelo CEUA (protocolo n° 184/2018). Após uma cirurgia estereotáxica os animais foram divididos em 4 grupos experimentais: GV (n=8) - infusão bilateral de PBS (veículo) na CA3 de ambos os HPCd; GE (n=10) - infusão do lesionador neuronal ácido ibotênico (IBO) na CA3 do HPCd esquerdo; GD (n=9) – infusão de IBO na CA3 do HPCd direito; e GBi (n=10)– infusão de IBO na CA3 de ambos os HPCd. Após 14 dias de recuperação, eles passaram por 8 dias de experimentos no Labirinto aquático de Morris (LAM) com treinos e teste 1 (memória recente) e 30 dias depois pelo teste 2 (memória remota). Em outros 15 dias passaram pelo Labirinto em T, com habituação, treinos e testes nos quais eram classificados como “place learners” (estratégia alocêntrica) ou “response learners” (estratégia egocêntrica). Os dados dos testes de memória do LAM foram submetidos a ANOVA one-way e os dos testes do Labirinto em T comparados pelo teste do chi-quadrado (χ^2). Para as curvas de aprendizado (fator 1:tratamento; fator 2:tempo) foi utilizada uma ANOVA two-way mixed seguida pelo teste de Tukey.

Resultados

A curva de aprendizagem dos treinos no LAM demonstrou que a latência de escape diminuiu ao longo dos dias sendo diferente entre o segundo e o último dia para cada grupo: ($F_{(5,165)}=51,6$; $P<0.0001$ – D2: GV=18±2s; GD=20±3s; GE=15±1s; GBi=21±3s. D7: GV=5±0,6s; GD=4±0,3s; GE=5±0,7s; GBi=5±0,3s). Em ambos os testes de memória não houve predileção pelo quadrante correto e diferenças entre os grupos (Teste 1: GV=24±1s; GD=25±1s; GE=23±1s; GBi=25±1s; $F_{(3,33)}=0,57$; $P=0,6$; Teste 2: GV=16±1s; GD=15±0,8s; GE=14±1s; GBi=14±1s; $F_{(3,33)}=0,89$; $P=0,4$). A média diária de porcentagem de acertos dos treinos do labirinto em T não diferiu entre os grupos ($F_{(3,33)}=1,7$; $P=0,1$). No entanto, os animais do GD aumentaram a porcentagem de acertos no último dia de treino em relação aos dias iniciais (D2:66±15% e D12:97,7±2%, $P=0,03$; D4:62±14% e D12:97,7±2%, $P=0,005$). O número de animais “place learners” diferiu entre os grupos apenas no 2° de um total de 3 testes (GV=5; GD=1; GE=3; GBi=7; $\chi^2=8,6$; $P=0,03$).

Conclusão

Os resultados demonstram que não há evidências de função e lateralização funcional para a CA3 do HPCd para a memória recente e remota e tão pouco para a estratégia de navegação. Apesar da região direita parecer ser importante para a aquisição da tarefa no labirinto em T, o déficit é superado pelos treinos consecutivos.

Apoio Financeiro

CNPq (131146/2018-1), Fapesp (2016/07464-0) e Faperp (089/2019).

Palavras-chaves: memória espacial, estratégia de navegação, hipocampo dorsal