Estudos relacionam modificações do sistema nervoso com a memória e o aprendizado

Desvendando a plasticidade neural

LUIZ SUGIMOTO
sugimoto@reitoria.unicamp.br

Foto: Antoninho Perri

A professora Elenice Aparecida Moraes Ferrari, do IB: "O mapa cerebral muda em função da experiência"

O sistema nervoso é dotado de plasticidade. Não faz muito tempo, ainda se acreditava que nosso sistema nervoso estaria praticamente formado já ao nascimento. Completada a mielinização por volta do segundo ano de vida, o cérebro permaneceria imutável, com o mesmo peso, tamanho e o mesmo número de neurônios, de sinapses ou de fibras. Somente na década de 1960, pesquisadores da Universidade de Berkeley (EUA) constataram que o sistema nervoso se modifica quando o organismo é exposto a um ambiente rico em estimulação.

As mudanças de características do encéfalo viriam a ser confirmadas posteriormente, quando um grupo de Harvard investigou o que ocorreria no caso inverso: o de privação sensorial, como por exemplo, em animais de laboratório mantidos com um dos olhos fechado por alguns meses. "O mapa cerebral muda em função da experiência", afirma a professora Elenice Aparecida Moraes Ferrari, do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp.

Pesquisadores usam pombo como modelo experimental

Esta plasticidade neural é o campo onde se desenvolve a linha de pesquisa coordenada pela professora, dentro do Laboratório de Sistemas Neurais e Comportamento (LABSNeC). "Nosso foco é a análise das bases neurais de aprendizagem e memória. O sistema nervoso está em contínua modificação devido à contínua interação com o ambiente, o que é essencial para que o organismo se comunique, se adapte e atue com eficiência nesse ambiente".

Elenice Ferrari lembra que o conhecimento sobre a plasticidade neural abriu um enorme campo de estudos, com investigações em vários níveis, do molar ao molecular. "A base de tudo é a comunicação entre os neurônios – as sinapses. Se a ativação de um neurônio for intensa e duradoura, isto vai resultar em alterações nas sinapses e na estrutura e função dos neurônios, com aumento de tamanho do neurônio, do número de dendritos, de proteínas expressas intracelularmente, além de outras alterações".

Segundo a pesquisadora, o que o ocorre a partir da comunicação entre neurônios, na verdade, é a ativação de uma maquinaria celular que envolve vias intracelulares, transcrição gênica e síntese de novas proteínas, que são as responsáveis pelas mudanças plásticas. "As nossas pesquisas concentram-se no hipocampo, região do cérebro sabidamente envolvida com a memória".

Bom modelo – Pode parecer estranho, mas o modelo experimental adotado neste laboratório é o pombo, quando outros pesquisadores habitualmente trabalham com ratos e camundongos. "Há uma razão histórica para isso, pois o pombo tem sido bom modelo animal para estudos comportamentais na psicologia e do sistema visual na neurofisiologia".

Elenice Ferrari informa sobre inúmeros trabalhos com pombos relacionados ao condicionamento operante, desde que o psicólogo Burrhus F. Skinner, introdutor dos estudos do comportamento operante, recorreu à ave em seus experimentos.

"O pombo é capaz de aprendizagens complexas e, em nosso laboratório, ele é condicionado a bicar um disco na parede para receber o alimento, discriminar cores e padrões de estímulos e até a formar conceitos. Além disso, possui um sistema visual bastante acurado para vôo e navegação espacial", justifica a pesquisadora.

O importante, na opinião de Elenice, é que o trabalho com aves, além de trazer novas informações, permite corroborar resultados obtidos em experimentos com roedores – mais utilizados devido à maior proximidade filogenética com os humanos.

Do ponto de vista anatômico, parece difícil comparar o hipocampo de mamíferos com o das aves. Nos primeiros, a estrutura é localizada mais profundamente, com camadas celulares dobradas e com aparência encurvada, ao passo que no pombo a estrutura é plana e triangular e posicionada na parte dorsal do cérebro. "Um e outro, no entanto, conservam as mesmas funções", assegura.

Os trabalhos – Uma das pesquisas conduzidas por Elenice Ferrari visa avaliar os processos celulares envolvidos na aprendizagem espacial e no condicionamento de medo do animal. "No hipocampo de mamíferos há um circuito que tem o glutamato como neurotransmissor principal. Determinados fármacos interferem diretamente nas sinapses, bloqueando a transmissão glutamatérgica e prejudicando o aprendizado e a memória. Verificamos a existência e a importância deste circuito também no pombo".

Elenice Ferrari explica que pesquisas sobre aprendizagem e memória têm importantes aplicações na indústria farmacêutica. Na Europa e Estados Unidos, a indústria financia laboratórios de estudos comportamentais, fundamentais para se conhecer os mecanismos de ação de drogas no sistema nervoso central. "A análise dos efeitos nas aves oferece mais uma referência a respeito desses mecanismos, complementando o conhecimento relativo aos mamíferos".

Outro aspecto das pesquisas no LABSNeC é a organização temporal da aprendizagem. Sabe-se que, assim como nossas funções fisiológicas, bioquímicas, genéticas e comportamentais, a nossa capacidade de aprendizagem varia ao longo do dia. "Há oscilações da pressão arterial, temperatura, liberação de hormônios, expressão de proteínas ao longo do período de cerca de 24 horas".

Pombos, ratos e camundongos também apresentam variações na aprendizagem, como se observa quando se estuda seu condicionamento durante o dia e à noite. "Queremos conhecer os mecanismos subjacentes a esta diferença. Desvendar o sistema temporizador do organismo é tarefa complicada, mas tentamos montar o mosaico", afirma a pesquisadora.

Confirmação – O grupo do IB vem confirmando os resultados da literatura, como os relativos à ativação de genes de expressão imediata que ocorre no hipocampo durante a formação e evocação de memórias contextuais. Resultados desse tipo mostram bem como a experiência modifica os neurônios.

Nos pombos, como nos mamíferos, esses genes se expressam diferencialmente nas regiões do hipocampo. "Eles não são ativados igualmente em todo o hipocampo. Notamos uma regionalização, o que pode evidenciar a organização dos circuitos neurais envolvidos. É o que pretendemos investigar".

Há estudos em que o animal é treinado em aprendizagem espacial para localizar o alimento em determinada área. Um deles visou relacionar a memória de curta e de longa duração à distribuição de neurônios hipocampais que tivessem a ativação da enzima de síntese neuronal do óxido nítrico (nNOS), um neurotransmissor envolvido no fortalecimento de sinapses.

Esta marcação dos neurônios é feita por meio da imunohistoquímica, técnica que utiliza anticorpos para reconhecer proteínas específicas e um sistema de detecção que resulta em marcação colorida, observada ao microscópio.

Nesse experimento, constatou-se que também a enzima nNOS no hipocampo tem uma ativação regionalizada. No entanto, os pesquisadores se surpreenderam com o número relativamente pequeno de neurônios que expressaram a imunorreação.

"Isso nos fez pensar em quantos neurônios são realmente necessários para executar uma tarefa ou guardar uma informação na memória. É um aspecto interessante da organização cerebral que deverá ser melhor compreendido", observa Elenice.

Em seus trabalhos, a professora tem suporte financeiro do CNPq e da Fapepsp e, nas análises celulares e moleculares, ela conta com a colaboração do professor Francesco Langone, colega de departamento também da área de neurociência, e dos professores Luiz R.G. Britto, do ICB-USP, e Claudio Toledo, da Universidade Cidade de São Paulo (Unicid).

"A plasticidade neural, além de ter se tornado um tema atualíssimo, vem incentivando a interdisciplinaridade na neurociência. É preciso juntar conhecimentos de diferentes áreas para entender um problema que antes estaria restrito à psicologia ou à neurofisiologia", conclui a docente.

Os labirintos do laboratório

Em seu laboratório no Departamento de Fisiologia e Biofísica, a professora Elenice Ferrari explica o funcionamento dos equipamentos utilizados para testes comportamentais nos animais. "O objetivo é entender como funciona o sistema nervoso e o que determina as mudanças de comportamento".

Em pequenas caixas envidraçadas, o pombo recebe estimulação sonora. Ao lado, uma câmera e um computador equipado com um programa especial para análise comportamental.

"Se o animal não vivenciou nenhuma experiência traumática anterior associada ao som, logo vai se habituar a ele. Do contrário, demonstrará comportamento aversivo, com respostas como de imobilidade tensa, congelamento ou vigilância, ou tentando até fugir", ilustra a professora.

Para experimentos sobre aprendizagem espacial, há uma arena com comedouros cobertos de areia e apenas um deles contendo alimento. A cada vez, o animal é liberado em um ponto diferente do chamado labirinto seco, devendo se localizar no espaço para escolher o comedouro correto e se alimentar. "É uma aprendizagem também relacionada com o hipocampo".

Quando usada sem os comedouros, a arena tem o chão demarcado por círculos e raios, caracterizando uma situação de campo aberto usada para medidas de locomoção e de nível de ansiedade. Colocado no pequeno círculo central, um roedor logo correrá para a proximidade das bordas, comportamento relacionado ao perigo de ficar exposto ao predador no ambiente natural. "É um teste amplamente validado para análise de drogas ansiolíticas e ansiogênicas".