



FATORES QUE DETERMINAM A RECONSOLIDAÇÃO DE MEMÓRIAS ESPACIAIS

Natália Gindri Fiorenza, Martin Cammarota (orientador)

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, PUCRS.

Resumo

Recentemente, foi revigorada a idéia de que as MLDs se desestabilizam e tornam-se novamente sensíveis a tratamentos amnésicos imediatamente após serem expressas, mediante um processo que recebe o nome de “reconsolidação”. Contudo, os dados disponíveis sugerem que essa não é uma simples repetição da consolidação inicial, mas sim um processo independente que permite a persistência ou facilita a modificação do traço mnemônico reativado após sua utilização. O objetivo deste Projeto é estudar detalhadamente a relação existente entre a evocação da memória espacial e os processos decorrentes da mesma, tais como a extinção, a reconsolidação e o fortalecimento do traço mnemônico. Para tanto, ratos Wistar machos serão treinados na versão espacial do labirinto aquático de Morris. O efeito do número de reativações e a relação entre a utilização repetida do traço e a duração destas reativações para a persistência da MLD original serão avaliados.

Introdução

Depois de adquiridas, as memórias se estabilizam mediante um processo denominado consolidação (McGaugh, 1966). Acredita-se que cada traço mnemônico seja consolidado uma única vez, tornando-se paulatinamente resistente a ação de agentes amnésicos. Embora ainda hoje dominante, esta hipótese foi desafiada já no final da década de 1960 após Misanin e colaboradores (Misanin *et al.*, 1968) sugerirem que as Memórias de Longa Duração (MDLs) são labilizadas e precisam ser “reconsolidadas” após cada evocação. Muitos grupos de pesquisa têm descrito a existência real de um processo reconsolidatório. De particular importâncias são os estudos de Nader e col. (Nader *et al.*, 2000a; 2000b) que demonstram que a infusão intra-amígdala de inibidores da síntese protéica imediatamente após a evocação de

uma resposta de medo condicionada induz amnésia persistente, sugerindo que as MLDs entram outra vez em um estado lábil e que, para persistir, devem passar novamente por um processo dependente da síntese protéica.

Além disso, desde Pavlov (1927) sabe-se que a expressão repetida de uma MLD na ausência de reforço conduz a sua extinção, processo este caracterizado pelo declínio na intensidade ou frequência de emissão da resposta aprendida e que é bloqueado por inibidores da síntese protéica administrados no momento da evocação. Já que uma das finalidades da reconsolidação seria a de manter comportamentalmente disponível uma MLD desvalorizada pela experiência, resulta necessário explicar como ambos os processos poderiam ser desencadeados pelo mesmo evento utilizando mecanismos semelhantes nas mesmas regiões do cérebro. Experimentos realizados em nosso laboratório nos levaram ao descobrimento de uma das regras que o cérebro utiliza para decidir se extinguirá ou reconsolidará uma memória. Assim, demonstramos que, em ratos, a evocação repetida da memória espacial induz sua extinção, mas a ocorrência deste fenômeno depende do número de sessões de reativação, ou seja, um número reduzido leva a recuperação da memória original mediante um mecanismo de reconsolidação, enquanto que um número maior de sessões resulta na extinção na memória (Da Silva *et al.*, 2007). A elucidação do processo de reconsolidação faz-se importante para o desenvolvimento de novas terapias e métodos no tratamento de síndromes e doenças produzidas pela persistência exacerbada de lembranças perturbadoras e indesejáveis, tais como fobias e estresse pós-traumático.

Sendo assim, o objetivo deste projeto é estudar detalhadamente a relação existente entre a evocação da memória espacial e os processos decorrentes da mesma, tais como a extinção, a reconsolidação e o fortalecimento do traço mnemônico.

Metodologia

Ratos machos *Wistar* (300 – 320 Kg) serão anestesiados e implantados bilateralmente com cânulas-guia posicionadas 1.0 mm acima da região CA1 do hipocampo dorsal (Fig. 1), para infusão das drogas, de acordo com as coordenadas de Paxinos & Watson (1976). Após 4 dias de recuperação, os animais serão treinados na tarefa de Labirinto Aquático de Morris, a qual consiste em uma piscina circular (200 cm de diâmetro), conceitualmente dividida em 4 quadrantes e localizada em uma sala bem iluminada, com numerosas dicas de localização espacial nas paredes. Dois centímetros abaixo da superfície da água (21– 23°C) e oculta da vista do rato se colocará uma plataforma de escape com 12 cm de diâmetro.

O treino no labirinto (Bonini *et al.*, 2007) consistirá de cinco sessões, cada uma composta por 8 testes consecutivos, de 60s cada, durante os quais a plataforma submersa será mantida em uma posição constante. A retenção da memória do labirinto será avaliada durante um teste de prova de 60s, realizado 24 h após o treino, onde serão avaliados o tempo gasto em cada um dos 4 quadrantes, a latência para encontrar a posição da plataforma e o número de vezes que o animal atravessa esta posição. Para induzir a modificação da preferência espacial, os animais previamente treinados no labirinto aquático de Morris serão submetidos a 8 sessões consecutivas de treino nas quais a plataforma de escape será colocada no quadrante oposto ao original.



Figura 1: Local de inserção da cânula

Tabela 1: grupos experimentais:

	treino	extinção	reconsolidação
controles	10 - 12 ratos	10 - 12 ratos	10 - 12 ratos
AP 5	10 - 12 ratos	10 - 12 ratos	10 - 12 ratos
MK-801	10 - 12 ratos	10 - 12 ratos	10 - 12 ratos

TOTAL: 110 ratos

Referências

- BONINI, J.S., DA SILVA, W.N., BEVILAQUA, L.R., MEDINA, J.H., IZQUIERDO, I., CAMMAROTA, M. On the participation of hippocampal PKC in acquisition, consolidation and reconsolidation of spatial memory. *Neuroscience*. Vol 147(2007), pp. 37-45.
- DA SILVA, W.N., BONINI, J.S., BEVILAQUA, L.R., MEDINA, J.H., IZQUIERDO, I., CAMMAROTA, M. Inhibition of mRNA synthesis in the hippocampus impairs consolidation and reconsolidation of spatial memory. *Hippocampus*, Vol 18(2008), pp. 29-39.
- MCGAUGH, J.L. Time-dependent processes in memory storage. *Science*. Vol 153(1966), pp. 1351-1358.
- MISANIN, J.R., MILLER, R.R., LEWIS, D.J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*. Vol 160(1968), pp. 554-555.
- NADER, K., SCHAFE, G.E., LEDOUX, J.E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. Vol 406(2000a), pp. 722-726.

NADER, K., SCHAFE, G.E., LEDOUX, J.E. The labile nature of consolidation theory. **Nat Rev Neurosci.** 1(2000b), pp. 216-219.

PAVLOV, I.P., **Conditioned Reflexes** (Oxford, Oxford University Press), 1927.