

Aprendizado e memória

Learning and memory

Paul Lombroso^a^aYale Child Study Center, USA

Original version accepted in English

Resumo

A memória é dividida de duas grandes formas: explícita e implícita. O hipocampo é necessário para a formação das memórias explícitas, ao passo que várias outras regiões do cérebro, incluindo o estriado, a amígdala e o núcleo accumbens, estão envolvidos na formação das memórias implícitas. A formação de todas as memórias requer alterações morfológicas nas sinapses: novas sinapses devem ser formadas ou antigas precisam ser fortalecidas. Considera-se que essas alterações reflitam a base celular subjacente das memórias persistentes. Consideráveis avanços têm ocorrido na última década em relação a nossa compreensão sobre as bases moleculares da formação dessas memórias. Um regulador-chave da plasticidade sináptica é uma via de sinalização que inclui a proteína-quinase ativada por mitógenos (MAP). Como essa via é necessária para a memória e o aprendizado normais, não é surpreendente que as mutações nos membros dessa via levem a prejuízos no aprendizado. A neurofibromatose, a síndrome de Coffin-Lowry e a de Rubinstein-Taybi são três exemplos de transtornos de desenvolvimento que apresentam mutações em componentes-chave na via de sinalização da proteína-quinase MAP.

Descritores: Aprendizado; Memória; Genética

Abstract

Memory is broadly divided into declarative and nondeclarative forms of memory. The hippocampus is required for the formation of declarative memories, while a number of other brain regions including the striatum, amygdala and nucleus accumbens are involved in the formation of nondeclarative memories. The formation of all memories require morphological changes of synapses: new ones must be formed or old ones strengthened. These changes are thought to reflect the underlying cellular basis for persistent memories. Considerable advances have occurred over the last decade in our understanding of the molecular bases of how these memories are formed. A key regulator of synaptic plasticity is a signaling pathway that includes the mitogen activated protein (MAP) kinase. As this pathway is required for normal memory and learning, it is not surprising that mutations in members of this pathway lead to disruptions in learning. Neurofibromatosis, Coffin-Lowry syndrome and Rubinstein-Taybi syndrome are three examples of developmental disorders that have mutations in key components of the MAP kinase signaling pathway.

Keywords: Learning; Memory; Genetics

A capacidade de aprender algo novo e então armazenar as informações na memória a longo prazo é parte do desenvolvimento normal. Como clínicos, somos freqüentemente chamados a avaliar se a criança está-se desenvolvendo de forma adequada. Habilidades específicas estão surgindo no tempo apropriado ou estão atrasadas? Por exemplo, marcos importantes do desenvolvimento incluem a capacidade de ler e de interagir adequadamente com os colegas de infância. Os mecanismos pelos quais as crianças aprendem a sentar e a engatinhar, a caminhar e a falar, e a desenvolver habilidades sociais têm sido intensamente focados por psicólogos e psiquiatras ao longo dos anos. Várias teorias que tratam dessas questões no nível sistêmico foram propostas, incluindo as teorias segundo perspectivas psicanalíticas, cognitivas e de aprendizado.

Somente nas últimas décadas os pesquisadores começaram a estudar essas questões no nível molecular.¹ O que surgiu desses estudos é uma teoria fascinante de como as células dentro do sistema nervoso central se comunicam entre si durante o aprendizado, e como os neurônios, que são responsáveis, em última instância, por permitirem o aprendizado e a memória, realizam essa tarefa.

É igualmente interessante aprender como interrupções desses processos normais contribuem para os transtornos do desenvolvimento. É esperado que mutações dos genes necessários para o aprendizado normal levem a incapacidades específicas de desenvolvimento. Esta breve revisão resume os mais importantes conceitos emergentes no campo dos transtornos do desenvolvimento. Inicialmente, discutimos diferentes formas de memória e, na seqüência, revisamos alguns dos eventos moleculares dentro dos neurônios que são necessários para a formação de tais memórias. Utilizamos três exemplos para mostrar como a interrupção da seqüência normal dos eventos moleculares leva a transtornos cognitivos específicos. Por fim, discutimos indicações para futuras pesquisas. A limitação de espaço exige que esse campo de estudo seja resumido de forma abrangente, sem citações completas sobre todos os assuntos. Os leitores interessados são estimulados a prosseguir com a leitura adicional dos trabalhos listados ao final do artigo.

Dois conceitos centrais surgiram a partir das pesquisas recentes na área de aprendizagem e memória.¹ O primeiro pertence à questão, discutida por muitas décadas, se regiões específicas do cérebro participam em formas específicas de aprendizado. Uma

visão anterior, que postulava que o sistema nervoso atuaria em bloco para alcançar o aprendizado e a memória, determinava que as lesões corticais produziram déficits cognitivos que aumentariam em gravidade segundo o tamanho da lesão. Hoje em dia, no entanto, parece claro que tipos específicos de tarefas são aprendidos dentro de regiões cerebrais específicas. Essa visão surgiu a partir do estudo de indivíduos com lesões cerebrais muito delimitadas, acompanhadas por déficits de memória muito característicos – trabalho que tem sido confirmado em experimentos com animais. Os primeiros estudos se concentraram no papel do hipocampo para o aprendizado e a memória. As lesões do hipocampo impedem o surgimento de novas memórias de um tipo específico, o tipo de memória que utilizamos para aprender novos fatos ou eventos. Surpreendentemente, outros tipos de memória permaneceram intactas.

Isso levou os pesquisadores a proporem duas grandes formas de memória: a explícita (ou declarativa) e a implícita (ou não-declarativa). As memórias explícitas são aquelas sobre as quais podemos falar, como o jantar de ontem à noite ou a data de um acontecimento histórico. Tais memórias envolvem o pensamento consciente. Sabemos que o hipocampo é necessário para a aquisição desses tipos de memórias, pois as lesões nessa região impedem os indivíduos de estabelecerem novas memórias explícitas. É possível, no entanto, recuperar memórias explícitas mais antigas, que foram armazenadas antes que ocorresse a lesão.

Memórias implícitas são, normalmente, memórias de procedimentos ou associativas em sua natureza e freqüentemente são adquiridas de forma inconsciente. Por exemplo, aprender a andar de bicicleta ou tocar um instrumento musical é um conhecimento de procedimento que depende do aprendizado de habilidades motoras específicas e normalmente requerem múltiplas repetições. No entanto, há também aspectos de memórias explícitas embutidas nesses exemplos. Podemos recordar a primeira bicicleta que tivemos ou a cor do cabelo do professor de música. Esses tipos de memórias explícitas são processados pelo hipocampo. Por outro lado, para aprendermos a habilidade através da qual nossos dedos percorrem as teclas do piano necessitamos da ativação dos gânglios da base e circuitos associados. Dessa forma, os danos a esses núcleos prejudicam o aprendizado de procedimento. Indivíduos com doença de Parkinson inicial ou coreia de Huntington possuem déficits específicos em sua capacidade de aprender habilidades de procedimento que não são explicadas pela perda de sua coordenação motora.

Outra forma de memória implícita é particularmente relevante para os clínicos. Se alguém está caminhando na floresta e escuta um som de galhos quebrando, ele pode ficar imóvel ou adotar medidas defensivas contra o que se pensa ser uma cobra. Esse tipo de aprendizado é importante para a sobrevivência, pois envolve a resposta de luta e fuga. Esse tipo de aprendizado, que é às vezes denominado aprendizado emocional ou associativo, necessita de uma amígdala intacta. As teorias atuais que envolvem a amígdala e os medos aprendidos sugerem que essa região cerebral está envolvida em vários transtornos psiquiátricos, incluindo ataques de pânico, fobias, transtornos de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático.

A amígdala é, em geral, mencionada no contexto do aprendizado do medo ou de outras respostas emocionais negativas, mas ela também participa no processamento de memórias relativas a

emoções positivas. Por exemplo, a amígdala é ativada quando as crianças aprendem a responder à face de sua mãe e ao aprenderem habilidades sociais. A disfunção da amígdala e as consequências para esse tipo de aprendizado têm sido recentemente implicadas no desenvolvimento do autismo e podem auxiliar a explicar a grave incapacidade de relacionamento social observada nessas crianças.

O segundo conceito central que surgiu das pesquisas sobre o aprendizado e a memória é que a formação das memórias de longo prazo necessita de modificações estruturais e outras modificações funcionais nos neurônios. Uma série de achados críticos mostrou que o aprendizado necessita de alterações morfológicas em pontos especializados dos contatos neuronais, as sinapses. Estas se alteram com o aprendizado – novas sinapses são formadas e antigas se fortalecem. Esse fenômeno, denominado plasticidade sináptica, é observado em todas as regiões do cérebro.

Sinais elétricos denominados potenciais de ação trafegam através do processo axonal do neurônio para atingir a sinapse. Ao chegar ao final do axônio, denominado terminal pré-sináptico, pacotes microscópicos (vesículas) rompem-se e liberam na fenda sináptica (o espaço entre dois processos neuronais) qualquer dos vários neurotransmissores utilizados dentro do SNC. Os transmissores se difundem através da estreita fenda sináptica e se ligam aos receptores específicos no lado oposto, o sítio pós-sináptico. Os neurônios se comunicam entre si dessa maneira e a forma como esse sinal é processado a seguir pode ocasionar alterações sinápticas de longa duração, resultando em plasticidade sináptica induzida pela experiência.

Uma série de eventos intracelulares é necessária para que ocorram as modificações estruturais da sinapse requeridas para o aprendizado.² Uma visão geral do que ocorre é útil antes de nos voltarmos para alguns detalhes dos eventos moleculares iniciados pelo sinal de ativação. Quando os sinais chegam ao sítio pós-sináptico, a liberação do neurotransmissor – ou, às vezes, do fator de crescimento – ativa as vias de sinalização intracelular na célula pós-sináptica, o que determina a produção de novas proteínas utilizadas nas modificações sinápticas. Uma imensa quantidade de pesquisas tem sido dedicada ao entendimento desse processo na última década. Hoje, conhecemos algumas das proteínas críticas nesta via desde a superfície do neurônio pós-sináptico, pelo qual o sinal chega ao núcleo da célula pós-sináptica, onde os genes são ativados para produzirem as proteínas necessárias para a modificação sináptica.

Um elemento-chave nesses eventos é uma via de transdução de sinal, conhecida como a via da proteína-quinase MAP.³⁻⁴ As proteínas-quinases ativadas por mitógenos (MAPK) são proteínas sinalizadoras importantes ativadas pelos neurotransmissores e por vários fatores de crescimento. Um membro dessa família é a quinase regulada por sinais extracelulares (ERK). A cascata ERK é utilizada em todas as regiões cerebrais em que a plasticidade sináptica ocorre e sua ativação é requerida para a formação de novas memórias.⁵ Se a atividade das ERKs for bloqueada por meio da injeção de um inibidor em uma região cerebral como a amígdala, será bloqueada a formação de todos os modos de aprendizado associados a essa estrutura. De forma similar, se a atividade da ERK for bloqueada no hipocampo, evita-se a formação dos tipos hipocámpais de memórias explícitas.

As ERKs são membros de uma família de enzimas denominadas

quinases, que adicionam um grupo fosfato a um substrato protéico. A adição de um grupo fosfato muito carregado negativamente, em geral, leva a uma alteração na forma da proteína-alvo, denominada alteração conformacional, que é um pré-requisito para a ativação de muitas proteínas. Quando um sinal apropriado chega à sinapse, uma série de proteínas é fosforiladas seqüencialmente, como um meio de amplificação do sinal. Essa cascata de ativação protéica leva à regulação de fatores de transcrição, uma família de genes de controle importante.⁶ Os fatores de transcrição ligam-se aos sítios reguladores dos genes e iniciam sua transcrição. Dessa forma, o sinal originado na superfície do neurônio pós-sináptico é transferido para o núcleo e um grupo de proteínas é produzido, levando a alterações estruturais dentro desse neurônio, que se torna mais sensível a uma futura ativação sináptica do mesmo tipo. Por exemplo, um sinal que previamente tenha sido incapaz de ativar o neurônio agora será capaz de fazê-lo.

Um ponto-chave na presente discussão é que uma série de proteínas específicas é necessária para a ativação da via ERK e que a ativação dessa via leva à síntese protéica. A chegada do sinal à superfície da célula ativa a quinase que, por sua vez, ativa seqüencialmente outras quinases que, finalmente, fosforilam os fatores de transcrição – o último passo dos eventos que levam à síntese de novas proteínas. Portanto, a interrupção de quaisquer dos componentes dessa via pode prejudicar a formação das modificações estruturais dentro da sinapse que são requeridas para a memorização. Recentemente, foram descobertas mutações em vários genes que codificam as proteínas envolvidas nessa via. Indivíduos com essas mutações podem apresentar transtornos de desenvolvimento que serão discutidos a seguir.

A neurofibromatose é uma enfermidade autossômica dominante com várias características clínicas, incluindo tumores de origem neurológica que aparecem por todo o corpo. Aproximadamente metade dos indivíduos afetados apresenta também retardo mental. É interessante que o retardo mental não é resultado de tumores cerebrais e ocorre somente com certos tipos de mutações no gene da neurofibromatose.

O gene que causa a neurofibromatose (*NF1*) foi recentemente identificado e várias mutações diferentes foram encontradas em pacientes afetados.⁷ A variabilidade nos tipos de mutações (mutações pontuais, inserções ou deleções) reflete o alto nível da heterogeneidade fenotípica desse transtorno. A porção mutada do gene determina se a criança desenvolverá ou não déficits cognitivos, além dos tumores benignos característicos. Em outras palavras, a proteína normal, associada a esse gene, possui vários domínios protéicos com funções celulares específicas. O local e o tipo de mutação afetam uma ou outra dessas funções

A proteína codificada pelo gene *NF1* é a neurofibrina. Um dos domínios protéicos da neurofibrina regula a via da MAP quinase. As mutações presentes nesse domínio resultam em déficits cognitivos. A neurofibrina normalmente torna inativa uma das proteínas inicialmente ativadas pelos neurotransmissores e pelos fatores de crescimento na superfície celular. As mutações dentro desse domínio da proteína interferem na sua capacidade de regular a via ERK. O resultado é que a via da MAP quinase não pode ser desligada. A ativação constitutiva resultante da MAP quinase interrompe a capacidade dessa via em responder apropriadamente aos sinais neuronais aferentes. O resultado final é que o aprendizado normal não ocorre e os indivíduos com esse tipo de mutação são retarda-

dos mentalmente.

Uma mutação em uma segunda proteína nessa via leva à síndrome de retardo mental de Coffin-Lowry.⁸ Um dos alvos da MAP quinase é uma quinase da cascata de ativação denominada quinase S6 ribossômica (*rsk2*). A *rsk2* é uma proteína quinase que entra no núcleo rapidamente após ser ativada. Dentro do núcleo, ela fosforila o CREB, um fator de transcrição chave. A ativação do CREB é necessária para a ligação aos genes-alvo e indução da sua transcrição. As mutações no gene *rsk2* mais uma vez interrompem a cascata normal da superfície neuronal para o núcleo. Como uma consequência das mutações no gene *rsk2*, a transcrição gênica normal não ocorre e as proteínas necessárias para as modificações sinápticas não são produzidas. O aprendizado normal é, portanto, prejudicado.

Um terceiro transtorno associado a mutações nessa via é a síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS).⁹ Os indivíduos com RTS possuem vários sinais clínicos característicos, incluindo anormalidades faciais, dedos achatados e retardo mental. Uma mutação no gene da proteína ligadora do CREB (CBP) foi recentemente descoberta em pacientes com fenótipo RTS. A proteína CBP é necessária para a ativação normal do fator de transcrição CREB. Como resultado da mutação, o CREB não funciona adequadamente e o complemento normal de proteínas não é produzido. Aqui, novamente, a plasticidade sináptica é interrompida e o aprendizado normal não pode ocorrer.

Nos próximos anos, muitos laboratórios estarão focados na descoberta de outras mutações nos genes que codificam elementos da via da MAP quinase. Elas certamente existem e contribuem para o desenvolvimento de retardo mental, que hoje tem origem desconhecida. Os pesquisadores também determinarão se algumas das proteínas que estão envolvidas na via da MAP quinase são expressadas somente dentro de certas regiões cerebrais. As mutações nesses genes poderiam, então, levar a uma variedade de transtornos psiquiátricos. Por exemplo, muitos genes somente se expressam em regiões cerebrais específicas e durante períodos precisos de desenvolvimento. O tecido e a expressão temporal específica desses genes estão sob controle de vários fatores de transcrição. É plausível que as mutações possam interromper, por exemplo, o *timing* ou a quantidade de proteínas que regulam a via da MAP quinase dentro dos neurônios da amígdala e que essas mutações possam alterar a capacidade da amígdala de mediar a resposta de medo.

As supostas mutações na via MAPK poderiam levar também à hiperatividade dessa via. Os indivíduos afetados poderiam, então, aprender demasiado fácil ou rapidamente e associar o medo com algo que não representa um perigo real. Esse tipo de mutação poderia fazer alguns indivíduos vulneráveis desenvolverem ataques de pânico, fobias específicas ou transtorno de ansiedade. Esse campo está-se modificando rapidamente, em grande parte pelo uso de técnicas moleculares, que demonstraram ser poderosos acréscimos em nosso arsenal para tentarmos entender algumas das causas moleculares subjacentes aos transtornos do desenvolvimento.

Financiamento e Conflito de Interesses: Inexistente.

Recebido em 06.06.2004

Aceito em 12.07.2004

Referências

1. Squire LR, Kandel ER. *Memory: From Mind to Molecule*. New York: Scientific American Library; 1999.
2. Roberson ED, English JD, Adams JP, Selcher JC, Kondratick C, Sweatt JD. The mitogen-activated protein kinase cascade couples PKA and PKC to CREB phosphorylation in area CA1 of hippocampus. *J Neurosci*. 1999;19:4337-48.
3. Orban PC, Chapman PF, Brambilla R. Is the Ras-MAPK signalling pathway necessary for long-term memory formation? *Trends Neurosci*. 1999;22:38-44.
4. Atkins CM, Selcher JC, Petraitis JJ, Trzaskos JM, Sweatt JD. The MAP kinase cascade is required for mammalian associative learning. *Nature Neurosci*. 1998;1:602-9.
5. English JD, Sweatt JD. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long-term potentiation. *J Biol Chem*. 1997;272:19103-6.
6. Impey S, Obrietan K, Wong ST, Poser S, Yano S, Wayman G, et al. Cross talk between ERK and PKA is required for Ca²⁺ stimulation of CREB-dependent transcription and ERK nuclear translocation. *Neuron*. 1998;21:869-83.
7. Costa RM, Federov NB, Kogan JH, Murphy GG, Stern J, Ohno M, et al. Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature*. 2002;415:526-30.
8. Jacquot S, Merienne K, De Cesare D, Pannetier S, Mandel JL, Sassone-Corsi P, et al. Mutation analysis of the RSK2 gene in Coffin-Lowry patients: extensive allelic heterogeneity and a high rate of de novo mutations. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1631-40.
9. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RC, Masuno M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature*. 1995;376:348-51.

Correspondência

Paul Lombroso

E-mail: paul.lombroso@yale.edu
