

ESP 1

EXAME DE PROFICIÊNCIA EM ESPANHOL PARA PROCESSOS SELETIVOS DE PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UFMG

ÁREA Nº 1: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, CIÊNCIAS AGRÁRIAS, CIÊNCIAS DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO

CPF:

DATA: / /

NOTA:

INSTRUÇÕES:

1. Esta prova é constituída de 1 (um) texto em língua espanhola, seguido de 5 (cinco) questões abertas, totalizando, com esta folha de rosto, 9 (nove) páginas. Caso identifique algum problema, solicite a substituição da prova.
2. Leia atentamente o texto e responda às questões propostas. As questões deverão ser respondidas em **português, a tinta** (cor azul ou preta) e **com letra legível**.
3. A duração da prova é de **3** (três) **horas**.
4. **É** permitido o uso de dicionário impresso. O candidato deverá utilizar seu próprio exemplar.
5. Os rascunhos deverão ser entregues ao examinador, junto com a prova: texto e questões.
6. Responda às questões **de acordo com o texto**.

TEXTO:

Novedad y modulación de la memoria: Mecanismos neurobiológicos implicados

Nadia Justel y Mariana Psyrdellis

Introducción

La detección de la novedad juega un papel muy importante en la adaptación a los cambios ambientales y la evitación de posibles peligros. Un estímulo novedoso provoca una respuesta que se irá habituando hasta que el mismo se vuelva familiar. Cuando los animales son expuestos por primera vez a un ambiente novedoso lo exploran de modo activo y lo comparan con experiencias previas guardadas en su memoria para evaluar su grado de novedad. Ahora bien, cuando son expuestos por segunda vez a ese ambiente se puede observar un descenso en la exploración que es considerado como un índice de habituación o familiaridad al ambiente (Moncada & Viola, 2006).

Aunque es metodológicamente simple, la exploración de un ambiente novedoso es un paradigma complejo que involucra diferentes procesos comportamentales. Por un lado incluye la respuesta a la novedad, activación, factores que se relacionan con el estrés y por otro lado, una respuesta que disminuye cuando el ambiente se vuelve familiar, lo cual requiere procesos relacionados con el aprendizaje, el recuerdo y el reconocimiento (Thiel, Huston & Schwarting, 1998). Además, múltiples estudios han mostrado que los animales prefieren explorar objetos novedosos, en comparación con aquellos con los que tuvieron una experiencia previa (Anderson, Jablonski & Klimas, 2008).

El estudio de los factores que influyen en las reacciones frente a la novedad, así como los mecanismos involucrados en este proceso resultan de gran importancia dado que se ha demostrado que la capacidad para responder a estímulos novedosos está relacionada con la autoadministración de variadas drogas, el descubrimiento de tumores espontáneos e incluso la expectativa de vida, ya que se comprobó que animales neofóbicos mueren más jóvenes que sus contrapartes neofílicas (Anderson et al., 2008). El reporte de este tipo de estudios permite sentar las bases para el desarrollo de posibles estudios aplicados así como futuras investigaciones, las cuales no pueden darse sin un adecuado conocimiento de esos mecanismos. Sin duda, el proceso de extrapolación entre la ciencia básica y aplicada no es un salto automático, sino que requiere un cuidadoso desarrollo, en el cual es sumamente relevante el uso de modelos animales, ya que este tipo de investigaciones es un tipo de herramienta sumamente valiosa al tener en cuenta que tanto roedores como humanos provienen de ancestros mamíferos comunes (Kamenetzky & Mustaca, 2004).

Varios tratamientos pueden mejorar o deteriorar el recuerdo cuando se realizan previa o posteriormente a la evaluación de la memoria. Quizás el menos invasivo de ellos sea la exposición a la novedad. A continuación se describen experimentos en los cuales se utiliza la exploración de un ambiente novedoso como tratamiento para la modulación de la memoria de los sujetos.

Novedad de modo previo a la evaluación de la memoria

En la tarea de evitación inhibitoria se coloca a los animales sobre una plataforma elevada, la conducta innata del sujeto es bajar de ella, cuando el animal desciende recibe un choque eléctrico (fase de entrenamiento). A las 24hs se evalúa cuánto aprendió el animal de esa experiencia colocándolo nuevamente en la plataforma y midiendo la latencia a bajarse de la misma (fase de evaluación). Cuanto mejor sea el aprendizaje/memoria de la situación, mayor es el tiempo que los animales permanecen en la plataforma. Si de modo previo a la fase de evaluación los animales son expuestos a un ambiente novedoso se observa que tienen un mejor aprendizaje de la tarea de evitación inhibitoria ya que su latencia es mucho mayor que aquellos sujetos que no han sido sometidos a la exploración del ambiente (Izquierdo & McGaugh, 1985, 1987).

Además, es necesario que el ambiente al cual se expone al sujeto sea novedoso, ya que al permitirle explorar dos veces un ambiente (por ende, volviéndolo familiar) no se observa el fenómeno de mejora de la función mnésica (Izquierdo & McGaugh, 1987). Por otro lado, este mismo fenómeno se observa ya sea que la fase de evaluación se realice a las 24hs o que se teste la memoria de los sujetos luego de transcurrido un mes o 19 meses desde la fase de entrenamiento

(Izquierdo, L., Barros, Medina & Izquierdo, I., 2000, 2003), dando cuenta del efecto duradero del fenómeno.

Al contrario de los resultados hallados por Izquierdo y McGaugh (1985, 1987), Pinheiro y Wright (1991) encontraron que la exposición a la novedad de modo previo a una tarea de evitación deterioraba la memoria de los sujetos. Los autores explican esta divergencia alegando que la mejora en la memoria se da cuando la huella que el sujeto guarda es lábil como en Izquierdo y McGaugh (1985, 1987), donde la memoria formada es luego de un choque eléctrico débil, mientras que se da un deterioro en la memoria cuando la huella mnésica que se forma es fuerte, debido a que los animales reciben un choque eléctrico intenso al momento del entrenamiento de evitación.

Otra posible explicación de la divergencia hallada podría deberse a que en uno de los estudios se utilizaron ratones (Izquierdo & McGaugh, 1985, 1987) mientras que el otro usó ratas (Pinheiro & Wright, 1991). Al ser especies diferentes pueden hallarse resultados contradictorios.

La respuesta de los animales depende de su experiencia previa con distintos valores de refuerzo. Una forma de estudiar este fenómeno es mediante el contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc). En este paradigma cuando los sujetos reciben 4% de solución azucarada después de ensayos en los que recibieron 32% de esta solución, tienen una disminución abrupta del consumo, con respecto a los animales que siempre recibieron el reforzador menos apetitivo (Flaherty, 1996; Justel, Ruetti, Bentosela, Mustaca & Papini, 2012; Justel, Ruetti, Mustaca & Papini, 2012; Ruetti, Justel, Mustaca & Papini, 2009). En un estudio realizado en nuestro laboratorio se evaluó el efecto de exponer a los animales a una situación novedosa de modo previo a la devaluación del incentivo. Se halló que la novedad interfirió con la memoria aversiva de la devaluación, alterando el desempeño de los sujetos quienes mostraron un menor efecto de frustración o CSNc en comparación con sujetos controles no expuestos a la novedad (Justel, Pautassi & Mustaca, 2014).

En resumen, los estudios presentados al momento en este apartado indican que la novedad de modo previo a la evaluación mejoraría la memoria. Ahora bien, todas estas investigaciones fueron realizadas en animales adultos. Otra serie de estudios demuestran cómo exponer a los sujetos neonatos a un ambiente novedoso también puede generar una mejora mnésica ya sea que los animales sean evaluados durante la infancia o la adultez (Reeb-Shuterland & Tang, 2012; Tang, 2001; Yang & Tang, 2011; Zou, Golarai, Connor & Tang, 2001). Por ejemplo, Tang (2001) halló que breves exposiciones de 3 minutos diarios a ambientes noveles durante el período neonatal (día 1 a 21) implicaron una mejora en la memoria en las ratas de 22 a 28 días de edad (infancia) y de 100 días de edad (adultez) en las tareas de laberinto acuático y de reconocimiento de diferentes olores. Es decir que breves manipulaciones neonatales pueden mejorar la función mnésica, la cual puede ser detectada durante la infancia y persistir aun en la adultez.

En otro estudio evaluaron si la exposición a la novedad como tratamiento para la mejora de la memoria, presentaba un período crítico o sensible durante el cual el animal debía ser estimulado (Yang & Tang, 2011). Un grupo de animales recibió el tratamiento de novedad durante la infancia y otro durante la adultez, ambos grupos fueron evaluados en el período adulto en la tarea que estudiaba la memoria espacial (laberinto acuático de Morris). Hallaron que ambos grupos mostraron una mejora en esta función cognitiva independientemente de cuándo habían recibido el tratamiento de novedad, dando cuenta de que la infancia no es un período crítico y que la memoria puede verse beneficiada por la novedad en cualquier período de desarrollo.

Para evaluar si la estimulación temprana durante el período postnatal puede resultar en un aumento en la regulación de los receptores glucocorticoides en el hipocampo, expusieron a ratas neonatas al tratamiento de novedad y luego cuando los animales llegaron a la adultez, investigaron el efecto de la corticosterona sobre la plasticidad sináptica. Hallaron que la exposición postnatal a la novedad resultó en el incremento funcional a largo plazo en la sensibilidad de los receptores de corticosterona (Zou et al., 2001). Además, en otro estudio hallaron que la exposición a la novedad en un grupo de ratas infantes durante la primera semana de vida genera un mejor desempeño en la memoria espacial, mejora la memoria social testada a las 24hs, incrementa la desinhibición a la novedad y reduce la agresión (Reeb-Sutherland & Tang, 2012).

Estos datos permiten mostrar que la exposición a la novedad durante la infancia induce un efecto duradero de mejora en la cognición y en la memoria de largo plazo, que persiste incluso hasta

la adultez. El estudio del efecto de la novedad en el período postnatal y su posterior influencia en otras etapas, abre la posibilidad de desarrollar estrategias para mejorar el aprendizaje y los procesos de memoria a lo largo del desarrollo.

Novedad de modo posterior al entrenamiento

La memoria de tareas recientemente adquiridas puede ser modulada mediante diversos acercamientos. Cuando los mismos son presentados luego del entrenamiento de la tarea de aprendizaje el fenómeno se conoce como *interferencia retroactiva*. Es decir que cuando los animales son expuestos a diferentes situaciones de aprendizaje, alguna de ellas puede causar interferencia en el procesamiento del aprendizaje de las demás. Por ejemplo, está demostrado que exponer a los sujetos a un ambiente novedoso luego de haber sido entrenados en una tarea de evitación inhibitoria daña la consolidación de la memoria de evitación, solamente si el contexto novedoso es percibido como nuevo pero no si es reconocido como familiar (Boccia, Blake, Acosta & Baratti, 2005; Cahill, Brioni & Izquierdo, 1986). Además, la mera percepción o exposición a la novedad tampoco es suficiente, ya que exponer a los sujetos al ambiente novedoso por menos de 60 segundos no muestra ser efectivo. Cierta procesamiento de la situación novedosa es necesario para observar los efectos deletéreos sobre la memoria. Por otro lado, si el procesamiento de la situación novedosa es bloqueado mediante un antagonista del sistema colinérgico, no se daña la consolidación de la memoria de la primera situación de aprendizaje (Blake, Boccia & Baratti, 2011). Resultados similares fueron obtenidos cuando el estímulo novedoso utilizado no fue un contexto sino la exposición a tonos (Izquierdo & Pereira, 1989).

Medina, Schröder e Izquierdo (1999) evaluaron el efecto de la novedad presentada de modo posterior al entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria y su participación en la memoria de corto y largo plazo. Se observó un efecto amnésico producto de la exposición a la novedad cuando los animales fueron evaluados a las 4, 5, 6, 9 y 24hs luego del entrenamiento de inhibición, pero no a la hora y media ó 3 horas. Esto indicaría que la interferencia debido a la novedad afecta de modo separado a la memoria a corto y largo plazo.

En la tarea de evitación activa de dos vías los sujetos se encuentran en una caja con dos compartimentos, en ella son expuestos a un tono y choque eléctrico que puede ser evitado si al oír el sonido saltan al compartimento contiguo. Este tipo de aprendizaje también puede ser deteriorado si los animales son expuestos luego del entrenamiento de evitación a un campo abierto como situación novedosa. Este efecto deletéreo puede ser bloqueado si los animales son expuestos más de una vez al campo abierto de modo que el mismo se vuelve familiar (Netto, Valente, Borges-Sobrinho, Walz & Tomaz, 1991; Pereira, Dalmaiz, Rosat & Izquierdo, 1988).

Netto, Dias e Izquierdo (1985) encontraron también este efecto de deterioro en el aprendizaje que se da cuando se somete a los sujetos a estímulos novedosos, en este caso dicho estímulo consistía en exponer a los animales a un nuevo entrenamiento. Los autores estudiaron en un grupo de ratas *Wistar* hembras, la retención de las respuestas de dos paradigmas diferentes y no relacionados: habituación de la respuesta de *rearing* (conducta de pararse sobre las patas traseras) frente a un tono y evitación inhibitoria con un choque eléctrico. Se pudo observar que cuando los animales fueron entrenados primero en evitación inhibitoria y después en habituación, la retención del comportamiento de evitación fue deteriorada. Esto implica que el entrenamiento de habituación presentado con posterioridad al primero, generó una interferencia retroactiva.

Izquierdo, Schröder, Netto y Medina (1999) estudiaron el efecto de exponer a un grupo de ratas a un ambiente novedoso (1 ó 6 horas después) de una fase de entrenamiento de una respuesta de evitación a un choque eléctrico de diversa intensidad. Para ello colocaron a los sujetos en un campo abierto posteriormente al entrenamiento de evitación, y luego de 9, 24, 48, 72 ó 96 horas se evaluó la retención de la tarea. Encontraron que la exposición al campo abierto generaba un efecto amnésico en la respuesta de evitación cuando la novedad fue presentada 60 minutos después de la sesión de entrenamiento. Sin embargo, no se encontró este efecto cuando se presentaba la novedad 6 horas más tarde. También se hallaron los mismos resultados con diferentes intensidades del choque, a pesar del hecho de que el aprendizaje de evitación fue mayor cuando el voltaje fue de 1.0-mA en comparación con 0.4-mA. Esto permite inferir que el efecto de la novedad fue independiente de la intensidad del estímulo aversivo.

En resumen, estos resultados permiten concluir que el exponer a los sujetos a una situación novedosa de modo previo o posterior a una situación de aprendizaje tiene resultados contrarios. Cuando se permite a los animales explorar un ambiente novedoso de modo previo a determinado aprendizaje, por lo general, los resultados indican que hay una mejora en la memoria del mismo, sin embargo cuando esta exposición es posterior se observa un efecto deletéreo. Estos hallazgos requieren explicaciones neurobiológicas particulares que serán abordadas a continuación.

Mecanismos de neurotransmisión involucrados en la novedad

La respuesta a la novedad es un mecanismo complejo que involucra diferentes procesos que implican a múltiples sistemas de neurotransmisión, como el colinérgico, noradrenérgico, opiáceo, glutamatérgico o dopaminérgico. Se describen algunos de los estudios que dan cuenta de la participación de los diferentes sistemas en la exposición a la novedad.

Sistemas colinérgico

Una gran cantidad de estudios indican que la neurotransmisión colinérgica juega un rol crítico en los procesos de atención, aprendizaje y memoria (Aloisi, Casamenti, Scali, Pepeu & Carli, 1997; Giovannini et al., 2001; Thiel et al., 1998). Mediante mediciones de microdiálisis *in vivo* se demostró que hay un aumento de acetilcolina (ACh) extracelular cuando los animales son expuestos a un ambiente novedoso. Sin embargo, lo que no queda claro es si este aumento se debe sólo a la actividad motriz realizada por los sujetos al explorar el nuevo ambiente. Para evaluar la relación entre la exposición a un ambiente novedoso o familiar y liberación de ACh, Aloisi y colaboradores (1997), así como Thiel y colaboradores (1998) expusieron a ratas a un campo abierto y midieron parámetros comportamentales (locomoción, acicalamiento, *rearing*) como también los niveles de ACh en hipocampo, luego las expusieron nuevamente a ese ambiente para ver las diferencias en las mediciones entre las dos exposiciones (novedosa y familiar). Hallaron una disminución en los *rearings* en la segunda exposición al ambiente, los otros parámetros comportamentales no sufrieron diferencias. Por otro lado, los niveles de ACh fueron elevados tanto en la primera como en la segunda exposición al ambiente, siendo más pronunciados al ser el ambiente familiar. Además, observaron que el manipular a los animales sin exponerlos al campo abierto aumentaba los niveles del neurotransmisor, aunque este incremento era mucho menor al observado tanto en la exposición como en la re-exposición al campo. Los autores sostienen que podría tratarse de que la ACh se encuentra implicada en la atención más que en la detección de la novedad. Los mecanismos atencionales son necesarios no sólo cuando los animales son sometidos a la novedad, sino también cuando son expuestos nuevamente al ambiente y además cuando son manipulados (aunque en menor grado).

En el mismo sentido, Giovannini y colaboradores (2001) hallaron un aumento de ACh cuando los sujetos fueron expuestos a la experiencia novedosa, pero a diferencia de lo hallado por Thiel y colaboradores (1998) ellos observaron que este incremento disminuía cuando el ambiente se volvía familiar. Acorde a Thiel y colaboradores (1998), no encontraron una correlación entre la liberación de ACh en hipocampo o corteza y actividad motriz durante la exploración del ambiente novedoso. Ahora bien, hallaron una correlación cuando el mismo se volvió familiar, lo cual demuestra que la liberación de ACh en la situación de novedad tendría dos componentes: uno que se relaciona a la actividad motriz y otro vinculado a la atención, ansiedad y miedo de la situación. El segundo componente no se encuentra presente en el ambiente familiar, donde la liberación de ACh se relaciona de modo directo a la actividad motriz (Giovannini et al., 2001). Las diferencias halladas entre ambos estudios pueden deberse a que Thiel y colaboradores (1998) re-expusieron a los sujetos al ambiente 24hs luego de la primera experiencia mientras que Giovannini y colaboradores (2001) sólo 1hora luego.

En otro estudio evaluaron dos franjas etarias de edad y hallaron que el incremento de ACh se observaba en las ratas jóvenes (3 meses), mientras que en el grupo de mayor edad (25 meses) los niveles basales de ACh fueron significativamente inferiores (Giovannini, Bartolini, Kopf & Pepeu, 1998).

La relación existente entre el sistema colinérgico y la presentación de estímulos novedosos se observa tanto en la exploración a ambientes novedosos (e.g., Aloisi et al., 1997; Thiel et al.,

1998) como así también en la exposición a sonidos o luces (Acquas, Wilson & Fibiger, 1996) o sabores (Miranda, Ramírez-Lugo & Bermúdez-Rattoni, 2000). Se halló un incremento en la liberación de ACh en áreas corticales e hipocampales ante la exposición a un estímulo novedoso en comparación con los niveles de este neurotransmisor cuando el estímulo presentado era familiar. Además, encontraron disociaciones entre el efecto de actividad motriz y la liberación de ACh, ya que en el estudio de Acquas y colaboradores (1996) los animales presentaron un comportamiento de congelamiento, es decir actividad nula, y sin embargo los niveles de ACh fueron elevados.

Sistema noradrenérgico

El sistema noradrenérgico (NA) se encuentra involucrado en los procesos de aprendizaje y memoria, además media el estado de activación producido por un estímulo novedoso, junto con la regulación de la respuesta de estrés. Los animales prefieren los ambientes novedosos y en esta preferencia se encuentra implicado el sistema noradrenérgico (Sara, Vankov & Hervé, 1994), ya que la exploración de estímulos novedosos puede ser bloqueada por la administración de antagonistas adrenérgicos como el propranolol o clonidina (Saram, Dyon-Laurent & Hervé, 1995). Hay estudios que demuestran que realizar cambios en este sistema de neurotransmisión afecta las reacciones de los animales frente a la novedad (Sara et al., 1995).

Spreng, Cotecchia y Schenk (2001) estudiaron el comportamiento frente a la novedad de ratones *knock-out* (KO) para receptores adrenérgicos con el objetivo de investigar el papel jugado por el sistema NA. Compararon el desempeño de estos animales con aquellos salvajes (*wild type*) en la exposición a un campo abierto, luego colocaron objetos novedosos en ese ambiente y en una tercera etapa cambiaron a uno de los objetos de lugar para observar la conducta de los sujetos. Además, estudiaron a los animales en una prueba de emergencia, en la cual midieron la latencia de los sujetos en salir hacia un lugar abierto. Hallaron que los KO tardaban menos tiempo en salir hacia el lugar novedoso en el test de emergencia, además deambulaban más en el campo abierto y exploraban más los objetos novedosos que los ratones salvajes. Esto indica que el sistema NA se encuentra involucrado en la modulación de los efectos exploratorios en situaciones novedosas.

En relación al estudio anterior, Sun, Mao, Wang y Ma (2011) inyectaron un antagonista de los receptores β -adrenérgicos (propranolol) a ratones en un laberinto en forma de Y, para investigar el papel de estos receptores en la memoria de reconocimiento de un espacio novedoso. Los sujetos recibieron tres dosis de la droga (2, 10 ó 20 mg/kg) o solución salina de modo previo al entrenamiento, ya sea de manera inmediatamente posterior al entrenamiento o previamente al testeo. Los resultados indicaron que las dosis más elevadas de propranolol (10 y 20 mg/kg) inyectadas de modo previo al entrenamiento dañaron la memoria de reconocimiento. Estos hallazgos indicarían que el sistema β -adrenérgico se encontraría involucrado en la codificación de la memoria de la novedad.

El efecto de mejora en la memoria debido a la exposición de los sujetos a la novedad de modo previo al test encontrado por Izquierdo y McGaugh (1985) puede ser bloqueado por la administración de un antagonista β -adrenérgico (propranolol), dando cuenta de la participación de este sistema en el fenómeno.

Por otro lado, en el paradigma de CSNc se observó que la administración de propranolol bloqueaba los efectos de la novedad sobre la devaluación del incentivo (Justel, Psyrdellis, Pautassi & Mustaca, 2013).

Hubo un incremento de NA en la corteza frontal medial, hipocampo o estriado luego de que los animales fueron manipulados por un investigador o expuestos a un ambiente novedoso (Ihalainen, Riekkinen & Feenstra, 1999).

[...]

Fonte: Interdisciplinaria vol.31 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires dez. 2014 (Texto adaptado)

Questões:

1) Por que é importante o estudo dos fatores que influenciem nas reações diante da novidade?

2) Que explicações são apresentadas para a divergência de resultados nos experimentos realizados por Izquierdo e McGaugh (1985, 1987) e Pinheiro e Wright (1991)?

5) Que relação existe entre o sistema noradrenérgico e os processos de aprendizagem e memória?
