

Em busca da pílula da memória (Parte 1)

O desenvolvimento de medicamentos para a melhoria do desempenho cognitivo, incluindo memória, já é uma realidade. Em dois artigos (nessa edição e na próxima), discutiremos possíveis conseqüências da introdução dessas drogas no mercado.

por Luciano Grüdtner Buratto

Avanços recentes no estudo dos mecanismos moleculares da memória estão permitindo, pela primeira vez, o desenvolvimento de medicamentos eficientes na melhoria do desempenho cognitivo. Promissores e, ao mesmo tempo, amedrontadores, esses novos medicamentos apresentam o potencial de mudar as relações humanas e de trabalho. Em dois artigos (nessa edição e na próxima), discutiremos algumas das possíveis conseqüências da introdução dessas drogas no mercado, tanto no nível individual (como agem no sistema nervoso) quanto no nível social (como podem afetar as relações interpessoais).

Nesse primeiro artigo, trataremos da organização geral da memória no cérebro e na célula. No segundo artigo, discutiremos quais estratégias estão sendo usadas por empresas farmacêuticas para desenvolver drogas que melhorem a memória e quais as possíveis conseqüências dessas mudanças para o indivíduo e sociedade.

Macroestrutura: córtex e hipocampo

Memórias encontram-se em algum lugar no cérebro; essa é uma hipótese intuitiva. Contudo, quando o psicólogo norte-americano Karl Lashley tentou descobrir onde exatamente residiam essas memórias, encontrou pouco. Numa série de experimentos nos anos 20, Lashley treinou ratos de laboratório em algumas tarefas que requeriam memória (e.g. encontrar a saída de um labirinto; o tempo necessário para o rato achar a saída após treinado era a medida de memória). Metodicamente, ele lesionou partes do córtex cerebral —a parte mais exterior do cérebro—desses ratos. Embora houvesse um declínio gradual de performance, nenhuma lesão por si só foi responsável por uma brusca desapareição da memória. Lesões cerebrais em humanos naquela época também não apontavam para nenhuma área do córtex que contivesse memórias. Lashley concluiu que não existia um lugar específico onde as memórias residissem no cérebro; aparentemente, elas deviam estar espalhadas.

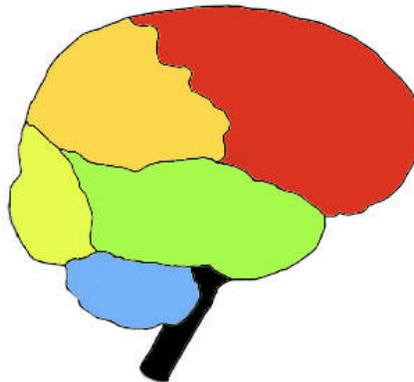


Figure 1. Lobos cerebrais

Anos depois, em 1953, o neurocirurgião William Scoville realizou uma cirurgia para tratar uma epilepsia grave. A operação resultou na extração de um grande pedaço da parte interna do lobo temporal — região cerebral que se encontra na altura das têmporas— nos dois lados do cérebro. O paciente, conhecido na literatura médica pelas iniciais HM, foi curado da epilepsia; a seqüela, porém, foi a perda da capacidade de formar novas memórias! Em 1957, em um estudo publicado com a neuropsicóloga Brenda Milner, HM foi submetido a uma série de testes destinados a avaliar que funções cognitivas haviam sido prejudicadas pela cirurgia. As conclusões foram um divisor de águas no estudo da psicologia e biologia da memória.

HM não conseguia formar novas lembranças; ele tratava como desconhecido alguém com quem acabara de conversar. Apesar disso, HM não apresentava déficit em testes que envolviam raciocínio ou que requeriam memória de curto prazo (e.g. repetir uma lista de números de cabeça após tê-los lido). Mais que isso, a memória do seu passado continuava intacta, apesar de apresentar alguns “brancos” com relação aos três anos anteriores à cirurgia. Aparentemente, era possível eliminar prejudicar a formação de memórias de longo prazo sem afetar a de curto prazo. E memórias muito antigas eram mais resistentes.

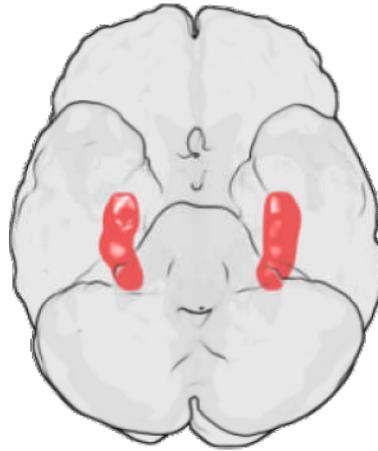


Figure 2. Hipocampo

Naquela época, pouco se sabia sobre as funções do lobo temporal, particularmente de suas estruturas internas, como o hipocampo. Estudos subseqüentes levaram à conclusão de que foi a perda do hipocampo o evento responsável pelo conjunto de sintomas apresentados por HM. Isso levava a crer que o sítio das memórias, ao menos nos seus estágios iniciais, encontrava-se no hipocampo. Lashley não encontrou o sítio da memória porque se concentrou no córtex; o hipocampo, por outro lado, fica encravado fundo no lobo temporal.

Nem todos os tipos de memória, porém, giravam em torno do hipocampo. Quando HM foi treinado a desenhar o formato de uma estrela por meio de um espelho (sem poder olhar para a própria mão, uma tarefa complicada), ele mostrou sinais claros de melhora com as seguidas sessões, mesmo sem se lembrar de sequer haver participado de tais sessões. O mesmo ocorreu quando HM aprendeu a ler textos com palavras invertidas (e.g. em vez de “carro”, lia-se “orrac”). Embora a memória de eventos da sua vida e conhecimentos gerais não pudesse mais ser mudada, sua capacidade de aprender tarefas motoras continuava intacta.

Outro tipo de memória que parece depender pouco do hipocampo são as memórias emocionais. No começo do século 20, o médico francês Edouard Claparede tratou de uma paciente com lesão cerebral que envolvia o hipocampo. Como HM, a paciente não se lembrava do médico poucos minutos após ele sair e voltar à sala de consulta, mesmo após tê-lo visto várias vezes. Numa dessas investidas, Claparede estendeu a mão para a paciente e a cumprimentou, dessa vez com um prego entre os dedos. Ela retirou a mão assustada. Claparede saiu e voltou à sala. Como de costume, a paciente não o reconheceu. Mas quando o médico estendeu a mão para cumprimentá-la, a paciente se retraiu; por algum motivo que ela não conseguia explicar, ela estava com medo de apertar a mão dele. Hoje se sabe que a amígdala —outra região encaixada no lobo temporal, próxima ao hipocampo— está envolvida na formação de memórias emocionais e na ativação de respostas de “fuga ou luta” do organismo (e.g. aumento da pressão arterial).

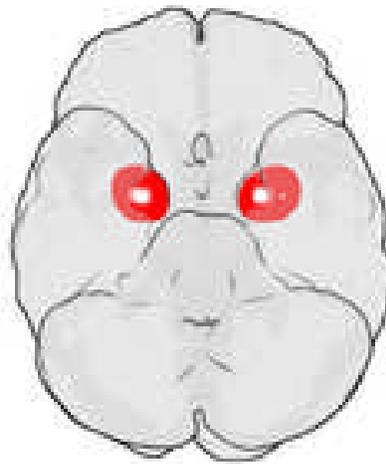


Figure 3. Amígdala

Esses estudos ajudaram a entender melhor a organização cerebral da memória. Trata-se de um fenômeno distribuído, com diferentes sistemas responsáveis por diferentes atividades. Nos anos seguintes, descobertas usando métodos mais sofisticados e melhores controles, ajudaram a refinar essas distinções, tanto anatômicas (e.g. envolvimento do córtex pré-frontal em memória de curto prazo, e dos gânglios da base e cerebelo em memória motora) quanto funcionais (e.g. memória episódica, de eventos pessoais envolvendo tempo e espaço, e semântica, de conhecimentos gerais, como o nome de objetos).

Apesar dos avanços na compreensão da macroestrutura da memória, pouco se sabia sobre sua microestrutura. Como os neurônios nessas regiões cerebrais fazem para guardar essa informação? Como as memórias, que antes conseguiam ser formadas e recuperadas por meio do hipocampo, tornam-se independentes daquela estrutura e resistentes aos efeitos deletérios do tempo?

Microestrutura: sinapses e moléculas

Em 1906, o espanhol Santiago Ramón y Cajal recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina pela descoberta da unidade fundamental da transmissão nervosa, o neurônio. Cérebros funcionam por meio de eletricidade, e as propriedades elétricas do cérebro já eram conhecidas no século 19. Mas foi Cajal quem estabeleceu a

importância dos neurônios nesse processo. Ele venceu uma disputa ferrenha com o italiano Camilo Golgi, com quem dividiu o Nobel. Golgi havia inventado uma técnica que permitia visualizar células individuais. Segundo suas observações, o cérebro era organizado por uma rede contínua e difusa de nervos, não por células individuais. Cajal, contudo, usou a técnica criada por Golgi para mostrar que ele estava errado. Não só o cérebro é constituído por bilhões de unidades separadas (neurônios) como também essas unidades se comunicam de forma unidirecional (dos dendritos para os axônios) por meio de uma junção entre elas (sinapse).

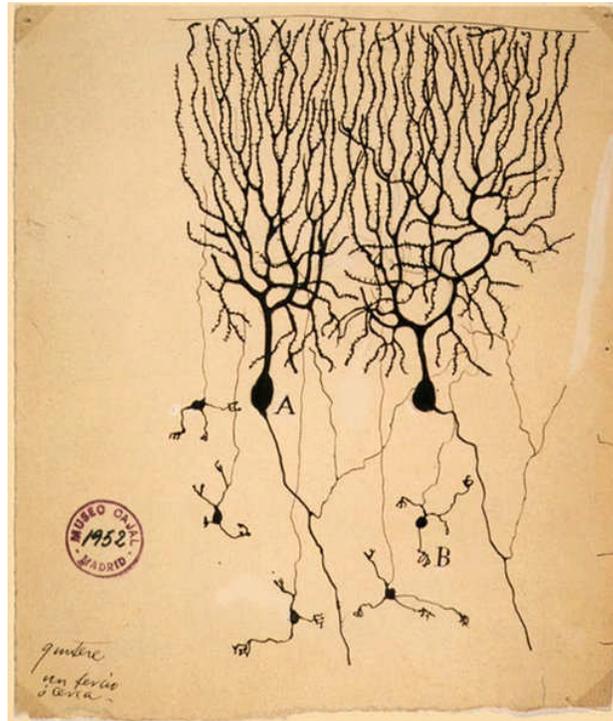


Figure 4. (A) Célula de Purkinje. (B) Célula granular de cerebello de pombo. © Instituto Santiago Ramón y Cajal, Madri, Espanha.

A idéia de transmissão elétrica entre células por meio de uma sinapse era estranha. Trinta anos após o Nobel de Cajal, o teuto-americano Otto Loewi recebeu o prêmio pela demonstração de que a era possível, sim, que uma substância liberada por neurônios transmitisse o impulso nervoso a outras células. Loewi dissecou o coração, ainda ativo, de duas rãs —um com o nervo vago (responsável pelo controle dos batimentos cardíacos) grudado e outro sem nada— e os colocou em substância salina. Em seguida, Loewi estimulou o nervo, o que diminui a freqüência cardíaca do coração nele grudado. Ele então recolheu a solução salina desse coração e jogou no outro coração, que também começou a bater mais devagar, demonstrando a natureza química da transmissão nervosa. A substância liberada pelo nervo vago, acetilcolina, foi o primeiro neurotransmissor descoberto. Hoje, sabe-se que a acetilcolina age em várias regiões do sistema nervoso, incluindo o hipocampo.

A descoberta dos mecanismos químicos de transmissão nervosa tornou possível a manipulação mais precisa dos sistemas cerebrais. Bloqueadores de acetilcolina, por exemplo, causam amnésia temporária: quem toma (e.g. escopolamina) tem dificuldade em lembrar dos acontecimentos algum tempo antes e depois da administração da droga. Essa é uma das estratégias usadas para drogar pessoas em

festas e diminuir a possibilidade de lembrança pela vítima. Apesar de a natureza molecular da transmissão nervosa ter sido descoberta, ainda não era possível entender como o cérebro conseguia guardar informações. E sem esse tipo de informação, não seria possível manipular de forma específica sistemas cerebrais (e.g. emoções). O mundo vislumbrado por Aldous Huxley em "Admirável Mundo Novo" ainda parecia uma distopia distante.

Em 1949, o psicólogo canadense Donald Hebb publicou o influente livro "The Organization of Behavior" (A Organização do Comportamento). Nesse livro, Hebb propõe uma possível maneira de se entender a memória em termos celulares. Segundo ele, o equivalente celular de uma memória estaria na força da conexão entre neurônios. Quando um neurônio estimula outro neurônio, a quantidade de eletricidade produzida não é suficiente para fazer o segundo neurônio passar o sinal adiante. Existe uma barreira elétrica mínima que precisa ser cruzada antes de o segundo neurônio disparar. Portanto, é necessária a atividade de vários neurônios para que o segundo neurônio transmita o sinal.

Se algum dos neurônios de entrada, porém, dispara ao mesmo tempo que o segundo neurônio está ativo, a força da conexão entre eles deveria ser aumentada. Isso porque se o primeiro neurônio vem de uma rede ativada quando se vê a imagem de uma maçã, e o segundo neurônio pertence a uma rede ativada quando se escuta a palavra "maçã", é de se esperar que a representação visual da maçã e sua representação sonora sejam co-ativadas. Se essa co-ativação ocorrer freqüentemente, é de se esperar que isso facilite o cruzamento da barreira elétrica que impede o segundo neurônio de disparar. Quanto maior a probabilidade de o segundo neurônio disparar, mais fácil será a conexão entre a imagem da maçã e sua representação sonora. Com sucessivas repetições, a imagem da maçã é suficiente para produzir o som "maçã" na cabeça. Forma-se assim uma associação entre imagem e som. Ocorreu aprendizado, e a associação imagem-som está na memória. Essa foi a idéia defendida por Hebb.

Essa idéia permitiu que a pesquisa em redes neurais artificiais se desenvolvesse. Essa regra simples permitia ligar a idéia de neurônios a de memória. Em termos mais gerais, a regra de Hebb clarificava o papel da plasticidade neuronal (a capacidade de as redes de neurônios se modificarem de acordo com a distribuição espacial e temporal do estímulo recebido). Contudo, a regra de Hebb, embora plausível, ainda carecia de evidência experimental. A evidência veio em 1973, quando Timothy Bliss e Terje Lomo publicaram a descoberta do fenômeno chamado potenciação de longo prazo (LTP). Estudando o hipocampo de coelhos, Bliss e Lomo estimularam um nervo (conjunto de axônios) na entrada do hipocampo e registraram a resposta em grupo de células em outra parte do hipocampo. A surpresa veio quando, ao estimular o nervo a altas freqüências (100 estímulos por segundo), a resposta do grupo de células não só foi fortalecida como continuou fortalecida por várias horas.

Uma série de estudos estabeleceu paralelos entre propriedades macroscópicas da memória e propriedades microscópicas da LTP: a potenciação era produzida rapidamente (muitas memórias formam-se instantaneamente), podia ser produzida pela atividade simultânea de mais de um nervo (associatividade; a imagem da maçã e o som da palavra "maçã") e ficava restrita à sinapse onde fora induzida (especificidade; a relação se restringe a "maçã", não a "uva", por exemplo).

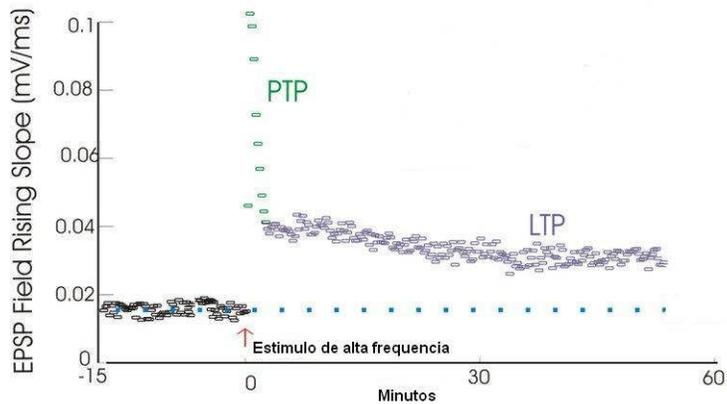


Figure 5. Potenciação de longo prazo

Estudos moleculares levaram a uma descrição detalhada do mecanismo por trás da LTP. Descobriu-se que ela ocorre em sinapses mediadas pelo neurotransmissor glutamato. Neurotransmissores são moléculas produzidas pela célula pré-sináptica e lançados na fenda sináptica que separa os neurônios. O neurônio pós-sináptico possui receptores específicos para esse neurotransmissor. Receptores são moléculas imersas na membrana celular que permitem a comunicação da célula com o meio externo. Glutamato possui dois receptores principais, AMPA e NMDA. Quando o neurotransmissor se liga aos receptores, esses têm sua configuração molecular alterada, permitindo que íons (átomos carregados) que estão fora da célula, como sódio (Na^+) e potássio (K^+), entrem e alterem o ambiente interno. Mas enquanto receptores AMPA necessitam apenas da ligação com glutamato para abrir a porteira, receptores NMDA necessitam de algo mais.

Receptores NMDA vem conjugados com íons magnésio (Mg^{++}) na sua entrada, impedindo o fluxo de íons de fora para dentro da célula. Para desbloquear receptores NMDA é necessária que voltagem dentro da célula seja aumentada. E esse aumento só acontece quando a célula já está sendo ativada por outros neurônios. Seguindo o mecanismo proposto por Hebb décadas antes, quando a célula pós-sináptica está ativa e a célula pré-sináptica dispara, o receptor NMDA é desbloqueado.

Tentativas de bloquear o receptor NMDA, impedindo a entrada de Ca^{++} , resultam em declínio na performance de animais de laboratório em tarefas que envolvem memória. Da mesma forma, ratos sem receptor NMDA no hipocampo apresentam uma performance pior do que controles. E ratos expressando mais receptores NMDA apresentam melhor desempenho.

O ponto chave para a produção de potenciação é que, ao desbloquear o receptor NMDA, íons cálcio (Ca^{++}) entram no neurônio pós-sináptico, e a presença de Ca^{++} no neurônio pós-sináptico desencadeia uma cascata de reações que é responsável pelo fortalecimento da conexão entre os dois neurônios. Um dos mecanismos responsáveis pelo fortalecimento dessa conexão é o aumento na sensibilidade ou no número de receptores AMPA. Esses receptores são, portanto, um potencial alvo para drogas da memória.

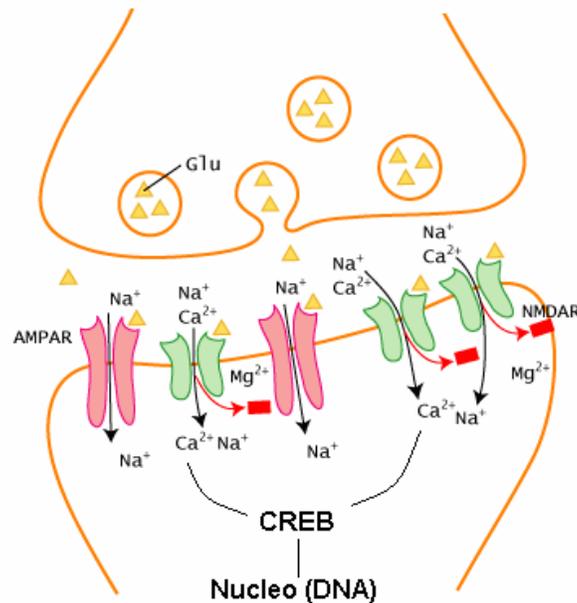


Figure 6. Potenciação de longo prazo.

Embora dure por várias horas, essa forma de LTP não corresponde à noção que temos de que algumas memórias duram uma vida inteira. Alguma coisa está faltando nesse quebra-cabeça. Posteriormente, descobriu-se que estímulos de alta frequência aplicados com intervalos de 10 minutos produzem LTP que dura de dias a meses. Essa descoberta é consistente com o fato de que pessoas memorizam melhor fatos quando repetidos a intervalos de alguns minutos do que quando repetidos em seqüência. O neurocientista Eric Kandel, ganhador do prêmio Nobel em 2000, vem encontrando e montando as peças desse quebra-cabeças há décadas.

Estudando a lesma marinha *Aplysia californica*, Kandel descobriu alguns dos mecanismos moleculares envolvidos na plasticidade neuronal e nos mecanismos por trás da formação de LTP permanente. Em particular, Kandel e sua equipe descobriram que a LTP torna-se permanente somente se houver síntese proteica. Sem síntese de proteínas, a potenciação dura de minutos a horas, uma vez que o bloqueio de síntese proteica não impede formação de LTP. Mas para que a potenciação permaneça por meses é necessário que as mudanças no citoplasma celular cheguem ao núcleo e iniciem a produção de proteínas —o bloqueio de síntese proteica impede a formação de LTP de longo prazo. A cadeia de reações que inicia a síntese proteica envolve uma proteína chamada CREB. Aumentar a eficiência da proteína CREB é outro alvo no desenvolvimento de drogas para melhorar a memória.

Conclusão

Os mecanismos moleculares da memória estão sendo pouco a pouco elucidados. Dois alvos para fármacos já foram identificados: receptores AMPA e a proteína CREB. No próximo artigo vamos discutir algumas estratégias que estão sendo usadas na produção de fármacos para a memória. Também vamos discutir possíveis efeitos colaterais.

Referências:

The emotional brain : the mysterious underpinnings of emotional life. Joseph E. LeDoux. Phoenix, 1999.

Searching for memory : the brain, the mind, and the past. Daniel L. Schacter. BasicBooks, 1996.

Sobre o autor

Luciano Grüdtner Buratto é Bacharel em Ciências Moleculares pela turma 6. Atualmente, é aluno de doutorado em Psicologia na Universidade de Warwick, Inglaterra.