

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E BIOFÍSICA

LARA MONTEIRO ZANETTI MANSK

FORMAÇÃO DE MÚLTIPLAS MEMÓRIAS
HIPOCAMPO-DEPENDENTES: O APRENDIZADO
COMO INTERFERÊNCIA

BELO HORIZONTE – MG
2020

LARA MONTEIRO ZANETTI MANSK

FORMAÇÃO DE MÚLTIPLAS MEMÓRIAS HIPOCAMPO-DEPENDENTES: O
APRENDIZADO COMO INTERFERÊNCIA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Fisiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Grace Schenatto Pereira

043

Mansk, Lara Monteiro Zanetti.

Formação de múltiplas memórias hipocampo-dependentes: o aprendizado como interferência [manuscrito] / Lara Monteiro Zanetti Mansk. – 2020.

89 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Grace Schenatto Pereira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia.

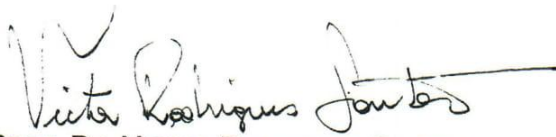
1. Fisiologia. 2. Hipocampo. 3. Memória. 4. Neurogênese. I. Pereira, Grace Schenatto. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612

"FORMAÇÃO DE MÚLTIPLAS MEMÓRIAS HIPOCAMPO-DEPENDENTES: O APRENDIZADO COMO INTERFERÊNCIA"

LARA MONTEIRO ZANETTI MANSK

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 12 de março de 2020, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. DR. VICTOR RODRIGUES SANTOS
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. DR. ANTÔNIO JAEGER
FAFICH/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROFA. DRA. GRACE SCHENATTO PEREIRA MORAES
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADORA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 12 de março de 2020

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço às agências de fomento, CAPES, CNPq e FAPEMIG por financiarem a pesquisa básica nesse país.

À UFMG e à PGFisFar pelas oportunidades oferecidas.

À Grace, por me aceitar em seu grupo de pesquisa, pela orientação e inspiração, pelo apoio e por investir em mim e proporcionar a execução deste trabalho.

À Laura, por ser minha parceira para todos os momentos no laboratório, pelas críticas, pelo seu apoio, pelos ensinamentos e ditados colombianos, pela sua ajuda em todos os momentos e situações, porque sempre que tive uma dificuldade você era a primeira que eu procurava. Obrigada pelas horas de discussão sobre memória ou sobre coisas cotidianas ou aleatórias e, principalmente, pela sua amizade que espero levar para sempre.

Ao Grace's Team de modo geral, Grace, Laura, Caio, Lorena, Matheus, Ana Flávia, Julian e Harrison, pelas reuniões, discussões, cafés, apoio, ajuda, e amizade. Sou muito feliz por fazer ciência ao lado de vocês. Em especial, agradeço ao Caio e Lorena, com quem sempre pude contar para tudo.

Às pessoas que passaram por esse grupo e deixaram muita saudade, Luciana e Thaís, muito obrigada também por todos os momentos no laboratório, pelos ensinamentos, discussões, ajuda e pela amizade.

Aos demais colegas do NNC, agradeço pela rotina no laboratório, pelas reuniões e discussões e pelas festas. Em especial, agradeço à Ana Luiza, Laila, Bia, Bruna e Léo, pela amizade, conversas e por também estarem sempre dispostos a ajudar. Bia, também te agradeço por ser a melhor companhia de casa.

Aos professores do laboratório como um todo, Grace, Márcio, Bruno, André, Cleiton e Juliana, agradeço por todos os ensinamentos e pensamentos críticos compartilhados, pela inspiração e por proporcionarem esse grupo de pesquisa.

Ao Bruno, agradeço em especial pelas caronas, cafés e palha italiana que amenizam o estresse no dia-a-dia.

Finalmente, agradeço aos meus pais, Rose e Edemilso, por me permitirem seguir essa carreira mesmo longe, e pelo apoio incessante em todas as situações. Ao meu amor, Cris, agradeço pela compreensão e apoio contínuos, por me assistir estudando, por me levar a buscar diversas vezes na UFMG em finais de semana e feriados e pelo seu amor.

RESUMO

Durante nosso dia-a-dia estamos expostos a diferentes estímulos que geram novas memórias, modificam lembranças antigas e interferem em novos aprendizados. Essas memórias que se referem às lembranças capazes de modelar o mundo externo são chamadas de declarativas, dentre elas, destacamos a memória de reconhecimento social (MRS), que diz respeito a capacidade de reconhecer coespecíficos, e a memória de reconhecimento de objetos (MRO), que é a capacidade de lembrar de objetos familiares. Ambas MRS e MRO são processos dependentes do hipocampo (HIP). Nosso grupo de pesquisa vem mostrando uma relação da MRS com a neurogênese adulta. Esse fenômeno também vem sendo relacionado à redução da interferência entre dois traços de memória. Baseado nisso nosso objetivo foi investigar se o aumento do número de neurônios novos no giro denteado (GD) era capaz de proteger uma memória dependente do HIP da interferência. Nós utilizamos camundongos Swiss, CD1 e C57BL/6. O teste de reconhecimento social (RS) foi utilizado para acessar a MRS e o teste de reconhecimento de objeto novo (RON), para a MRO. Como estímulos de interferência foram utilizados a mudança de caixa de um ambiente enriquecido (AE) ou caixa grande (CG) para um ambiente padrão, o teste de suspensão pela cauda (TSC) e os treinos do RS e RON. Uma única dose de memantina (25 mg/kg, i.p.) uma semana antes do treino foi utilizada como estímulo neurogênico. Nós verificamos que a mudança de alojamento não foi capaz de interferir na MRS de camundongos Swiss, CD1 e C57BL/6. A partir desse momento, optamos por fazer os seguintes experimentos em animais da linhagem C57BL/6. Nós observamos que o TSC apresentado durante diferentes horários (0h, 3h, 6h ou 12h) ao longo da consolidação da MRS não interferiu nessa memória. No caso de outra memória como estímulo interferente, o aprendizado do RON foi capaz de interferir proativamente no aprendizado da MRS, e o oposto também foi observado. Em contraste, a apresentação do aprendizado do RON após o da MRS não foi capaz de interferir na consolidação dessa memória, sendo o oposto também verificado. Surpreendentemente, não detectamos o aumento da neurogênese uma semana após a administração da memantina, nos impedindo de verificar se o aumento do número de neurônios novos seria capaz de prevenir a interferência proativa observada. Em síntese, o aprendizado de uma memória dependente do HIP é capaz

de interferir na aquisição de outra memória que tem esse substrato neural em comum, sugerindo uma interação entre o processamento dessas memórias. Ademais, futuros experimentos ainda são necessários para esclarecermos a questão de se o aumento da neurogênese é capaz de proteger o traço de memória da interferência observada.

Palavras-chave: Memória declarativa. Memória social. Memória de reconhecimento de objetos. Hipocampo. Interferência. Neurogênese adulta.

ABSTRACT

During all the time we are in contact with new information that can form new memories, modify old ones and interfere in new learning. Memories capable of modeling the external world are named declaratives. Among them, we highlight social recognition memory (SRM), the ability to recognize conspecifics, and object recognition memory (ORM), the ability to remember familiar objects. Both SRM and ORM are hippocampus-dependent processes. Our group has been proving a relationship between SRM and adult neurogenesis. Furthermore, this biological process has been connected to reduction of memory interference. The present study aimed to investigate if dentate gyrus (DG) neurogenesis enhancement can protect an hippocampus-dependent memory from interference. Subjects were Swiss, CD1 and/or C57BL/6 mice. Social recognition test (SR) was used to access SRM, and novel object recognition test (NOR) for ORM. Change of cage, from a enriched environment (EE) or larger cage (LC) to standard environment (SE), tail suspension test (TST) and training for SR and NOR were used as interference stimuli. A single injection of memantine (25 mg/kg, i.p.) one week before training was used as neurogenic stimulus. We verified that cage changing was not able to interfere on Swiss, CD1 and C57BL/6 SRM. Moreover, TST presented in different time points (0h, 3h, 6h or 12h) during consolidation did not interfere on C57BL/6 SRM. In the case of a different learning event as interference stimulus, NOR training interfered proactively on SR learning, the opposite also happened. Surprisingly, we could not identify a neurogenesis enhancement one week after memantine administration, preventing us from investigating if this process would hind proactive interference. Altogether, learning a hippocampus-dependent memory can interfere on acquisition of a different hippocampus-dependent memory trace happening close in time, suggesting an interaction between both memories. In addition, future experiments are necessary in order to clarify if neurogenesis enhancement can protect an hippocampus dependent memory from proactive interference.

Keywords: Declarative memory. Social memory. Object recognition memory. Hippocampus. Interference. Adult neurogenesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Taxonomia dos sistemas de memória de longa duração em mamíferos	15
Figura 2 -	O hipocampo e seu circuito trissináptico	21
Figura 3 -	Esquema simplificado da formação de memórias	24
Figura 4 -	Paradigma clássico da teoria da interferência	25
Figura 5 -	Revisão de trabalhos com memória social e interferência retroativa	27
Figura 6 -	Áreas neurogênicas no cérebro murino adulto	30
Figura 7 -	Tarefa de reconhecimento social	39
Figura 8 -	Desenho esquemático da posição do camundongo durante o TSC	40
Figura 9 -	Tarefa de reconhecimento de objeto novo	42
Figura 10 -	Sequência de métodos para a quantificação da neurogênese	45
Figura 11 -	Análise do número de células DCX+ utilizando o <i>software</i> Fiji	47
Figura 12 -	Camundongos da linhagem Swiss, CD1 e C57BL/6 são capazes de formar a memória social de longo prazo	50
Figura 13 -	A mudança de ambiente, de uma condição enriquecida para uma padrão, não é capaz de interferir na memória social de longa duração	51
Figura 14 -	O teste de suspensão pela cauda não causa interferência retroativa na memória social de camundongos C57BL/6	52
Figura 15 -	A memória social é suscetível à interferência proativa pelo aprendizado no treino do reconhecimento de objeto novo	54
Figura 16 -	A memória de reconhecimento de objeto é suscetível à interferência proativa pelo aprendizado social	56
Figura 17 -	Não é possível detectar aumento da neurogênese 8 dias após a administração da memantina	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE	Ambiente enriquecido
ANOVA	Análise de variância
AP	Ambiente padrão
BrdU	Bromodesoxiuridina
BSA	Albumina de soro bovino
CA	<i>Cornu Ammonis</i>
CE	Córtex entorrinal
CEBIO	Centro de bioterismo
CEUA	Comitê de ética no uso de animais
CG	Caixa grande
D	Direita
DAB	3,3'-Diaminobenzidina
DCX	Doublecortina
DCX+	Doublecortina positivas
DREADD	Receptores ativados exclusivamente por ligantes sintéticos
E	Esquerda
EPM	Erro padrão da média
FA	Formaldeído
GD	Giro denteado
HD	Hipocampo dorsal
HIP	Hipocampo
HV	Hipocampo ventral
IHQ	Imunohistoquímica
IP	Interferência proativa
i.p.	Intraperitoneal
IR	Interferência retroativa
IRS	Índice de Reconhecimento Social
LTM	Memória de longo prazo
MEM	Memantina
MRO	Memória de reconhecimento de objeto
MRS	Memória de reconhecimento social
NMDA	N-metil D-Aspartato

NMDAR	Receptor NMDA
PBS	Tampão fosfato-salina
PBST	PBS adicionado de triton
PR	Córtex perirrinal
RON	Reconhecimento de objeto novo
RS	Reconhecimento social
SAL	Salina
SI	Sem interferência
STM	Memória de curto prazo
TR	Treino
TR RON	Treino no reconhecimento de objeto novo
TR RS	Treino no reconhecimento social
TSC	Teste de suspensão pela cauda
TT	Teste
TT RON	Teste no reconhecimento de objeto novo
TT RS	Teste no reconhecimento social
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Sobre memória.....	13
1.2 O hipocampo.....	20
1.3 Interferências na memória.....	23
1.4 Neurogênese adulta e interferência.....	29
2. JUSTIFICATIVA.....	34
3. OBJETIVOS.....	36
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
4.1 Animais.....	37
4.2 Condições de alojamento diferenciadas.....	37
4.3 Ensaio comportamentais.....	38
<i>4.3.1 Tarefa de reconhecimento social.....</i>	<i>38</i>
<i>4.3.2 Teste de suspensão pela cauda.....</i>	<i>40</i>
<i>4.3.3 Tarefa de reconhecimento de objeto novo.....</i>	<i>40</i>
<i>4.3.4 Caixa locomotora.....</i>	<i>43</i>
4.4 Tratamento com memantina.....	43
4.5 Imunohistoquímica.....	44
4.6 Aquisição das imagens.....	46
4.7 Análise das imagens.....	46
4.8 Análise estatística.....	47

5. RESULTADOS.....	49
5.1 A mudança de ambiente não é capaz de interferir na memória social de longa duração.....	49
5.2 O teste de suspensão pela cauda não causa interferência retroativa na memória social de camundongos C57BL/6.....	51
5.3 A memória social é suscetível à interferência proativa pelo aprendizado no treino do reconhecimento de objeto novo.....	53
5.4 A memória de reconhecimento de objeto é suscetível à interferência proativa pelo aprendizado social.....	55
5.5 Não é possível detectar aumento da neurogênese 8 dias após a administração da memantina.....	57
6. DISCUSSÃO.....	62
7. CONCLUSÃO.....	70
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
ANEXO - Aprovação pelo CEUA.....	88

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sobre memória

“The most critical concept in the science devoted to its analysis, memory, never had the privilege of sailing the tranquil waters of consensus. Behavioral and brain scientists, their sects notwithstanding, can spend memorable evenings in arguing what is it exactly that ‘memory’ means.”

(Yadin Dudai, 2007)

Diferente de outros conceitos científicos (ex: transcrição gênica, gliconeogênese), a memória é usada coloquialmente com uma grande variedade de significados e, no que se refere à ciência da memória, a definição desse termo ainda não é um consenso. Talvez isso se deva à multidisciplinaridade da área, que inclui a psicologia, neurobiologia, ciência computacional, filosofia, entre outras, ou por se referir a um processo complexo que envolve vários níveis da função cerebral e diferentes sistemas de memória (TULVING, 2005; DUDAI; ROEDIGER; TULVING, 2007; MORRIS, 2007). Entretanto, deixar claro o conceito de memória é fundamental para a comunicação na disciplina (DUDAI, 1992; TULVING, 2005).

Discutir e definir o termo memória também é necessário para se entender e buscar as respostas das grandes perguntas que norteiam esse campo de estudo. Como a informação é representada no sistema nervoso? Como essa informação muda em consequência da experiência? Como as mudanças persistem ao longo do tempo ou são esquecidas? (TULVING, 2005; DUDAI, 2007).

Para Dudai (2002, p.157), a memória pode ser definida como “a retenção de representações internas dependentes da experiência ao longo do tempo, ou a capacidade de reativar ou reconstruir tais representações”, sendo essas representações versões do mundo codificadas em neurônios e que podem, potencialmente, guiar o comportamento (DUDAI, 1992, 2002, 2007). Uma outra visão é a de que uma memória é o produto da interação entre o engrama e a evocação (MOSCOVITCH, 2007). Sendo o engrama o traço da memória, ou seja, sua representação física no cérebro, que, quando interage com pistas que levem a evocação, resulta na emergência da memória (DUDAI, 2002; MOSCOVITCH, 2007;

SEMON, 1921). Por fim, outra definição popular é a memória como a capacidade de codificar, armazenar e evocar informações (IZQUIERDO, 2011; SCHACTER, 2007; TULVING, 2005). A partir desses três conceitos podemos construir uma ideia geral de que a memória engloba os processos biológicos pelos quais codificamos, armazenamos e somos capazes de evocar informações representadas internamente na forma do engrama.

Atualmente, é um consenso de que a memória não se trata de um processo único, e sim, abrange diferentes sistemas, que se distinguem com base no tipo de aprendizado e memória que processam e nos mecanismos cerebrais e seus reflexos em nível comportamental (BUCKNER, 2007; ROLLS, 2007; SCHACTER; TULVING, 1994; SQUIRE, 2004, 2007). Esses diferentes sistemas de memória operam independentemente, em paralelo e interagindo entre eles durante o nosso dia-a-dia para modificarmos e formarmos novas memórias, assim como para sermos capazes de executar diversas tarefas (FERBINTEANU, 2019; ROLLS, 2007; SQUIRE, 2004).

Embora seja questionada (FERBINTEANU, 2019), a divisão clássica e mais frequente da memória é em dois grandes grupos: memórias declarativas e memórias não-declarativas (procedurais) (Figura 1) (IZQUIERDO, 2011, 2015; SCHACTER; TULVING, 1994; SQUIRE, 2004, 2007). As memórias declarativas são aquelas que chamamos simplesmente de “memória” na linguagem cotidiana. Elas são uma maneira de modelar o mundo externo e se expressam através das lembranças (SQUIRE, 2004, 2007). Já as memórias não-declarativas são denominadas dessa forma como um termo guarda-chuva e, diferente das declarativas, não se referem a um sistema específico, mas compreendem os demais sistemas de memória que não se encaixam no das memórias declarativas (Figura 1) (SCHACTER; TULVING, 1994; SQUIRE, 2004, 2007).

As memórias declarativas podem ainda ser subdivididas em semânticas, àquelas relacionadas ao conhecimento de fatos sobre o mundo, e episódicas, que se referem ao conhecimento sobre eventos específicos e autobiográficos (Figura 1). Sendo que as memórias episódicas são definidas pela presença dos elementos o que, onde e quando (DUDAI, 2002; IZQUIERDO, 2011, 2015; RIEDEL; BLOKLAND, 2015; SQUIRE, 2004; TULVING, 1983, 2005).

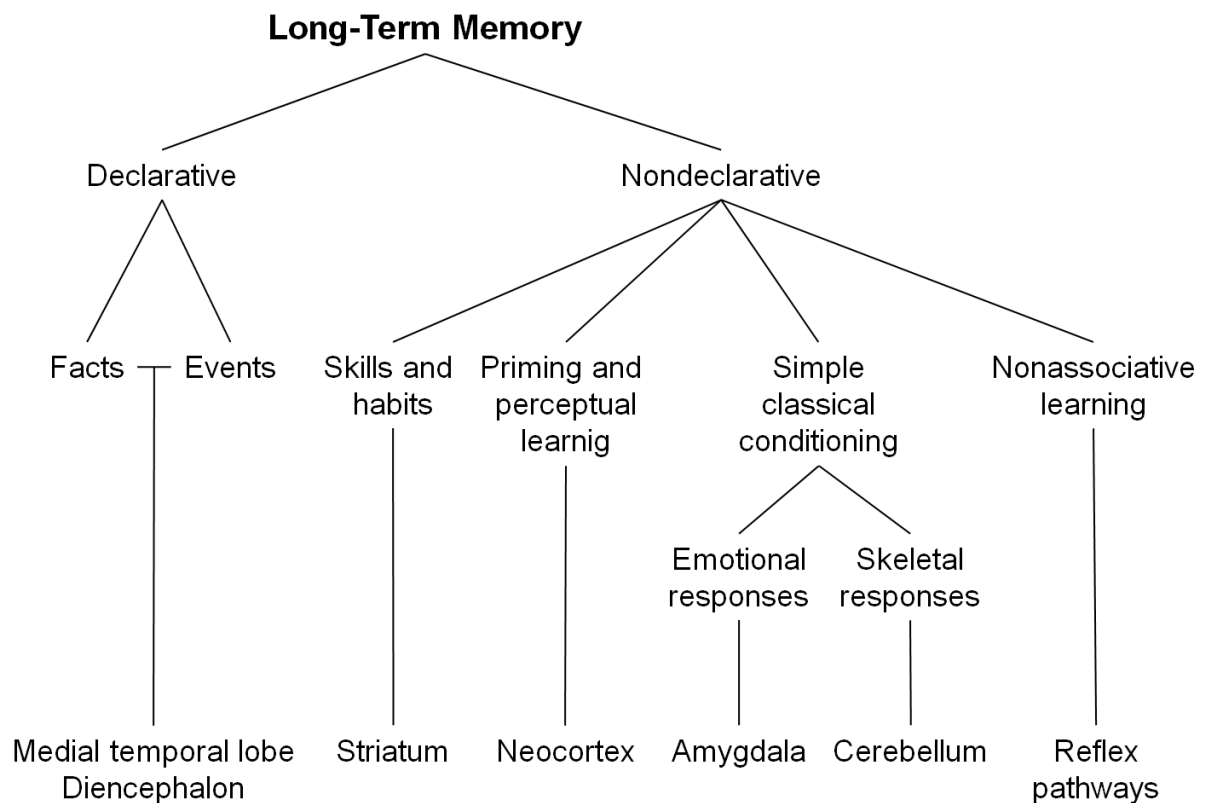


Figura 1 - Taxonomia dos sistemas de memória de longa duração em mamíferos. (Modificado de SQUIRE, 2004). A memória de longa-duração em mamíferos é dividida em dois grandes grupos: declarativas e não-declarativas. A memória declarativa é subdividida em memória para fatos (semântica) e para eventos (episódica), ambas têm como estrutura central para o seu processamento o lobo temporal medial. Compreendem o grupo das demais memórias (não-declarativas), os sistemas de memória para habilidades e hábitos, “priming” e aprendizado perceptual, condicionamento clássico e aprendizado não associativo (SCHACTER; TULVING, 1994; SQUIRE, 2004, 2007). Na parte inferior são mencionados os principais substratos que participam de cada sistema de memória, embora estes também possam participar no processamento de outros tipos de memória.

No que diz respeito aos mamíferos não-humanos, a perspectiva dominante na literatura é de que esses animais não possuem um sistema de memórias episódicas (BINDER; DERE; ZLOMUZICA, 2015; DERE, 2011; DUDAI, 2002; ROBERTS, 2011; SQUIRE, 2004; TULVING, 2005). Entretanto, a definição desse tipo de memória costuma ser antropocêntrica, pois coloca a linguagem como característica central desse processo. Isso pode ser representado pela descrição, segundo Tulving (2005), de quatro características essenciais para que uma memória possa ser considerada episódica: (1) a função dessa memória é a capacidade de viajar mentalmente no tempo ou recordar lembranças; (2) essa memória depende de um “eu” que lembra, ou seja, o indivíduo lembra do passado segundo a sua perspectiva;

(3) essas lembranças são expressas por meio de uma consciência “autonoética”, ou seja, o indivíduo se coloca no tempo, espaço e local no qual a lembrança acontece; e (4) essa memória se relaciona com o tempo percebido subjetivamente ou “cronestesia” (habilidade de viajar no tempo mentalmente) (DUDAI, 2002; TULVING, 2005).

Embora muitos trabalhos afirmem que alguns paradigmas comportamentais são adequados para avaliar memórias episódicas em mamíferos não-humanos (ex: tarefas de reconhecimento em roedores e macacos) (DERE; HUSTON; DE SOUZA SILVA, 2007; MARTIN; BESHEL; KAY, 2007; MCLEAN et al., 2018; RIEDEL; BLOKLAND, 2015; ROY et al., 2016; WANG et al., 2018), de acordo com a definição desse tipo de memória, essas tarefas não são capazes de distinguir entre a lembrança para eventos e para fatos. A maioria destes testes avalia a memória para “o que” e algumas para “onde”, e apesar de alguns grupos terem tentado (revisado por BINDER; DERE; ZLOMUZICA, 2015; DERE, 2011; ROBERTES, 2011) é muito difícil elaborar uma tarefa capaz de testar o “quando” (DUDAI, 2002; SQUIRE, 2004; TULVING, 2005). Portanto, o máximo que podemos dizer quando usamos tais testes em laboratório é que estamos estudando um tipo de memória declarativa.

No caso dos roedores, mais precisamente dos camundongos, podemos destacar as tarefas de reconhecimento como capazes de permitir o acesso à memória declarativa desses animais (BIALA, 2012; BIRD, 2017; CLARKE et al., 2010; ENGELMANN; HÄDICKE; NOACK, 2011). As memórias de reconhecimento em geral, podem ser definidas como processos que permitem aos indivíduos classificarem um estímulo como familiar ou novo (DUDAI, 2002; NORMAN; O'REILLY, 2003; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008). Essas memórias são testadas rotineiramente em diversos laboratórios ao redor do mundo não só para o estudo dos seus mecanismos, mas também para a padronização de modelos animais de doenças e caracterização de novos fármacos (BIALA, 2012; HU et al., 2020; LEMAIRE, 2004; MUMTAZ et al., 2018; PODDAR et al., 2020).

Os testes de reconhecimento em murinos se baseiam em uma característica inata desses animais: a neofilia, ou seja, a preferência em explorar o que é novo. A partir disso, espera-se que ao entrar em contato com um estímulo familiar, o indivíduo o explore menos, pois ele o reconhece como conhecido (BIALA, 2012;

ENGELMANN; WOTJAK; LANDGRAF, 1995; ENNACEUR; DELACOUR, 1988; THOR; HOLLOWAY, 1982). Sobre o processamento fisiológico do reconhecimento, a teoria mais aceita é que ele pode ser dividido em dois processos distintos: a familiaridade e a recordação (BIRD, 2017). A familiaridade sendo o reconhecimento do estímulo como conhecido e a recordação como a lembrança da situação em que o estímulo foi apresentado (BIRD, 2017; COHEN; STACKMAN, 2015; DUDAI, 2002; NORMAN; O'REILLY, 2003; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008).

Dentre as tarefas de reconhecimento, ressaltamos duas: o teste de reconhecimento social (RS) e o teste de reconhecimento de objeto novo (RON) (BIRD, 2017; CAMATS PERNA; ENGELMANN, 2015; ENGELMANN; HÄDICKE; NOACK, 2011). O RS avalia a memória de reconhecimento social (MRS), que se refere à habilidade dos indivíduos de se lembrarem de outros da mesma espécie (THOR; HOLLOWAY, 1982), sendo, portanto, uma memória fundamental para o estabelecimento das relações intraespecíficas (ARAKAWA et al., 2008; FERGUSON; YOUNG; INSEL, 2002; KAVALIERS; CHOLERIS, 2017; SOKOLOWSKI et al., 2010). Já o RON testa a memória de reconhecimento de objetos (MRO). Pensando nas consequências da MRS e da MRO e na formação de uma memória episódica é possível sugerir que essas memórias são fundamentais para o estabelecimento da lembrança de um evento, ao contribuírem com o componente “o que” do episódio (BIRD, 2017; OKUYAMA, 2017).

Dentre os substratos neurais centrais no processamento das memórias de reconhecimento, se destacam as estruturas do lobo temporal medial, como o hipocampo (ALMEIDA-SANTOS et al., 2019; CLARK, 2017; CLARKE et al., 2010; FERBINTEANU, 2019; GUARNIERI et al., 2020; KOGAN; FRANKLAND; SILVA, 2000; NORMAN; O'REILLY, 2003; OPITZ, 2014; PENA et al., 2014; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008). No que diz respeito à MRO, são reconhecidas duas regiões como essenciais para o seu processamento: o hipocampo (HIP) e o córtex perirrinal (PR) (BIALA, 2012; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008; TANIMIZU; KONO; KIDA, 2018; WARBURTON; BROWN, 2015). Historicamente, a participação desses substratos foi demonstrada em diversos trabalhos utilizando lesões em roedores e macacos (BIALA, 2012; COHEN; STACKMAN, 2015; WARBURTON; BROWN, 2015), porém, durante esses estudos emergiram também resultados conflitantes principalmente a respeito da participação do HIP na MRO (BIRD, 2017;

WARBURTON; BROWN, 2015). É comum na literatura uma hipótese que atribui papéis distintos a essas duas regiões. Essa explicação tem como base a teoria de que as memórias declarativas podem ser separadas em dois processos distintos (familiaridade e recordação). Segundo esta hipótese, o córtex perirrinal estaria por trás da percepção de familiaridade do estímulo, enquanto o hipocampo seria essencial apenas para a recordação (BIALA, 2012; BIRD, 2017; OPITZ, 2014; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008; WARBURTON; BROWN, 2015). Baseado nisso, existem argumentos de que tarefas como a do RON não seriam dependentes do hipocampo, pois elas testariam apenas o componente da familiaridade da memória de reconhecimento (WARBURTON; BROWN, 2015).

Todavia, essa hipótese ainda não foi capaz de explicar as evidências antagônicas acerca da participação do hipocampo (BIRD, 2017). Em uma revisão publicada em 2014, Cohen e Stackman Jr. reúnem em uma tabela resultados publicados em artigos que tentaram investigar a participação do HIP na tarefa de RON com o uso de lesões ou inativação desse substrato. Eles discutem que os resultados conflitantes podem derivar da falta de consistência entre os protocolos do RON utilizados, já que qualquer mudança nas condições da tarefa pode alterar seus resultados, além de prejudicar o valor de comparação entre os diferentes estudos (COHEN; STACKMAN, 2015).

Existem outras críticas à hipótese do PR responsável pelos processos de familiaridade e do HIP por trás da recordação. Essa explicação costuma desconsiderar as diferenças entre memórias de curto (STM, do inglês *short term memory*) e longo prazo (LTM do inglês, *long term memory*) (BIALA, 2012; BIRD, 2017; COHEN; STACKMAN, 2015). A hipótese mais favorecida pelas evidências parece ser a de que o hipocampo não é essencial para a STM, mas sim para a LTM (BIALA, 2012; CLARKE et al., 2010; COHEN; STACKMAN, 2015; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008). Desse modo, o PR, onde convergem estímulos visuais, olfatórios e somatossensoriais, seria capaz de manter a memória de reconhecimento por curtos períodos, mas essa representação decairia com o tempo e a memória passaria a ser dependente do HIP, o qual seria capaz de manter a representação dessa memória por um período maior (BIALA, 2012; COHEN; STACKMAN, 2015; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2008).

Evidências que concordam com a dependência hipocampal da MRO podem ser ilustradas por trabalhos nos quais a inativação dessa região por injeções locais de muscimol (agonista GABAérgico) antes e depois da codificação do RON, prejudicaram a LTM (COHEN; MUNCHOW; RIOS, 2013). A injeção de muscimol antes do teste do RON, também foi capaz de prejudicar a evocação da LTM, sendo esse efeito revertido 24 horas depois quando não havia mais a inativação local do HIP (STACKMAN et al., 2016). Ademais, através de registro eletrofisiológico, foram detectados processos plásticos ocorrendo em sinapses no HIP durante a consolidação e após o teste da MRO (CLARKE et al., 2010). Tanimizu, Kono e Kida (2018) também mostraram, através da marcação de c-fos, que CA1, CA3 e o giro denteado estavam mais ativos depois da exposição a objetos novos no RON.

Quanto à MRS, Kogan, Frankland e Silva (2000) foram os primeiros a mostrar que lesões no hipocampo de camundongos prejudicavam, inclusive, a memória social de curto prazo. Tal achado foi corroborado por diversos trabalhos posteriores (CARUANA; ALEXANDER; DUDEK, 2012; HITTI; SIEGELBAUM, 2014; OKUYAMA et al., 2016; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017, 2018). Por exemplo, Tanimizu e colaboradores (2017) mostraram que a expressão de c-fos e Arc em CA1 e CA3 é maior após o encontro com um estímulo social e que a inibição da síntese proteica no hipocampo logo após o treino é capaz de prejudicar a memória social de longo prazo. Concomitante a isso, Lüscher e colaboradores identificaram um aumento na expressão de c-fos no giro denteado após a exposição dos camundongos a um juvenil familiar (reconhecimento). Já Meira e colaboradores (2018), observaram, com o auxílio de DREADD (do inglês *Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drug*) e optogenética, que a inativação de neurônios piramidais de CA2 do hipocampo dorsal, era capaz de prejudicar a aquisição e consolidação da MRS. Em conjunto, estes resultados indicam que o hipocampo é uma região crucial para o processamento dessa memória.

Além do hipocampo, e diferentemente da MRO, a MRS depende das vias olfatórias principal e acessória, já que esse é o sentido principal usado pelos roedores para identificarem seus coespecíficos (CAMATS PERNA; ENGELMANN, 2015; FERGUSON; YOUNG; INSEL, 2002; INSEL; FERNALD, 2004; PENA et al., 2014; VAN DER KOOIJ; SANDI, 2012). Outras regiões cerebrais que também aparecem na literatura como possíveis participantes do circuito neural da MRS são:

córtex entorrinal (LEUNG et al., 2018), núcleo accumbens (OKUYAMA et al., 2016), os núcleos basolateral e medial da amígdala (LÜSCHER DIAS et al., 2016; LI et al., 2017; TANIMIZU et al., 2017) e o córtex pré-frontal medial (LÜSCHER DIAS et al., 2016; TANIMIZU et al., 2017).

Em síntese, o conceito de memória ainda não é um consenso, mas em geral se refere ao processo pelo qual codificamos, armazenamos e evocamos informações. Com essa definição é possível abranger os diferentes sistemas de memória que se distinguem pelo tipo de informação processada e pelos mecanismos subjacentes. Dentre esses sistemas, destacamos as memórias declarativas, que podem ser testadas em laboratório através de tarefas de reconhecimento. No caso dos roedores, salientamos as memórias de reconhecimento social e de objeto, testadas neste trabalho e que possuem substratos neurais em comum, com um destaque para a região da formação hipocampal.

1.2 O hipocampo

“The seahorse won, and established itself quite firmly as a recurrent protagonist in the dreams or nightmares of brain scientists world-wide.”

(Yadin Dudai, 2002)

O hipocampo compreende o sistema funcional chamado formação hipocampal que é constituído por 4 regiões: giro denteado; hipocampo (CA1, CA2 e CA3) (Figura 2.A); complexo subicular (subículo, pré-subículo e para-subículo) e córtex entorrinal (Figura 2) (AMARAL; WITTER, 1989; AMARAL; LAVENEX 2006). Ele apresenta uma estrutura de arquicórtex que se interconecta com áreas corticais e subcorticais. Hoje esse sistema é visto como tendo um papel essencial em certos tipos e fases da memória (DUDAI, 2002).

A estrutura hipocampal se destaca por possuir um circuito trissináptico excitatório bem descrito na literatura. Grande parte da informação neocortical chega ao hipocampo por meio do córtex entorrinal (CE), as células dessa região fazem sinapses com neurônios do giro denteado (GD), sendo o conjunto dessas sinapses denominada via perforante. As células do GD enviam suas projeções para CA3 pelas fibras musgosas. Enquanto as células de CA3 fazem sinapses, através do colateral de Schaffer com CA1. Por fim, CA1 se conecta com o CE de forma direta

ou fazendo sinapses com células do subículo (Figura 2.B) (AMARAL; WITTER, 1989; AMARAL; LAVENEX 2006).

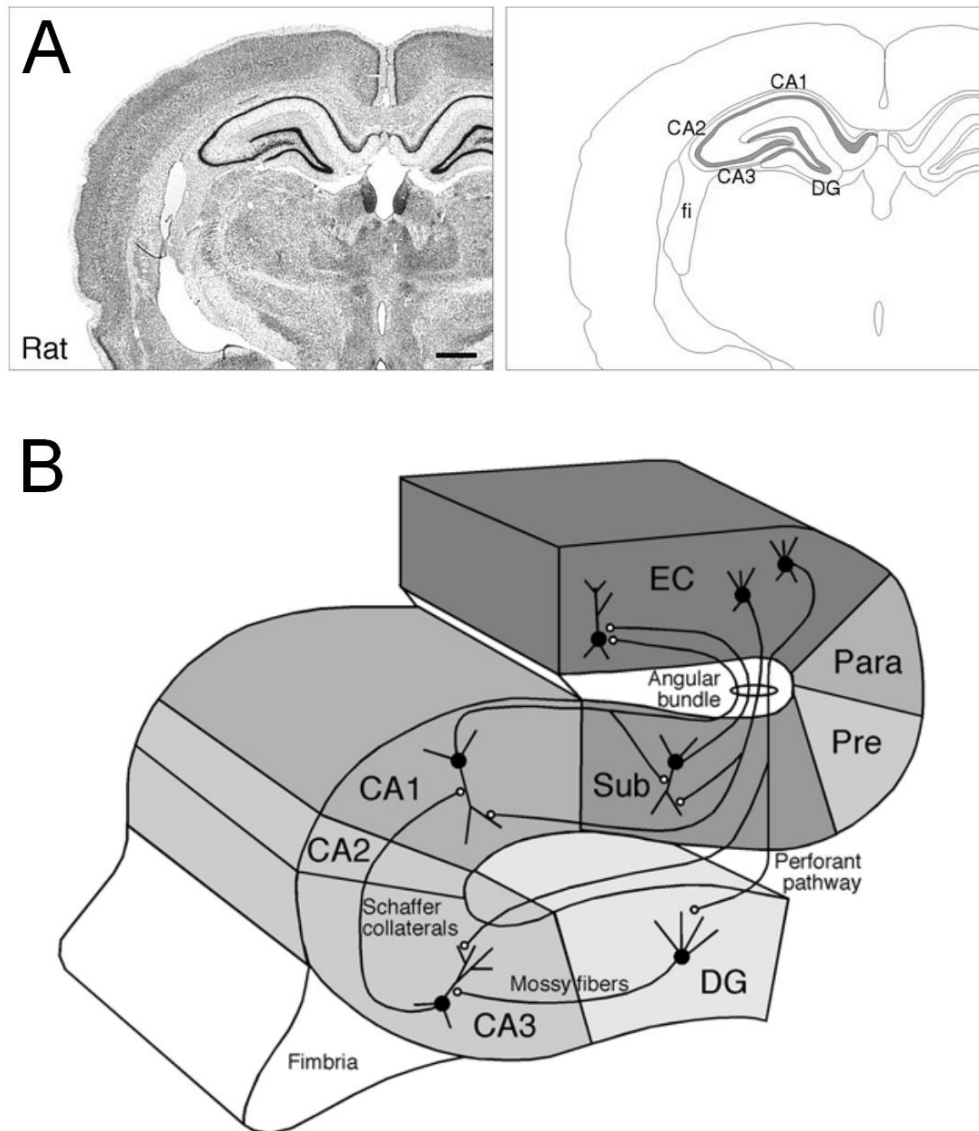


Figura 2 – O hipocampo e seu circuito trissináptico. (A) Fatia transversal do cérebro de um rato marcada com Nissil (esquerda) e ilustração da organização geral das subdivisões do hipocampo (direita). fi: fímbria; DG: giro denteado; escala: 1 mm. (B) O circuito trissináptico clássico da formação hipocampal. EC: córtex entorrinal; Para: para-subículo; Pre: pré-subículo; Sub: subículo. Imagem modificada de AMARAL; LAVENEX, 2006.

Outra divisão comum do hipocampo se dá ao longo do seu eixo rostro-caudal nas zonas: dorsal ou rostral; intermediária, com características das duas porções vizinhas; e ventral ou caudal. Essa segmentação se fundamenta com base nas

diferentes aferências e eferências que essas regiões possuem, além da distinção funcional que essas áreas parecem ter. O hipocampo dorsal (HD) está mais relacionado com o processamento cognitivo, enquanto o hipocampo ventral (HV) está envolvido com a resposta ao estresse e o processamento emocional (FANSELOW; DONG, 2010; KNIERIM, 2015; MORRIS, 2006; MOSER; MOSER, 1998).

No que se refere ao envolvimento do hipocampo com o aprendizado e memória, os estudos procurando compreender essa relação se popularizaram após as evidências decorrentes do estudo do paciente H.M., que depois da remoção bilateral do lobo temporal medial, que inclui o hipocampo, apresentou prejuízo da função mnemônica, incluindo o reconhecimento de figuras e palavras, lembrança de pares de palavras e posição de objetos (MILNER, 1965; MILNER; CORKIN; TEUBER, 1968; SCOVILLE; MILNER, 1957). Essas evidências foram futuramente confirmadas em diversos outros trabalhos, e lesões mais precisas da região hipocampal deram forças para o envolvimento desse substrato com a memória (FERBINTEANU, 2019; MOSER; MOSER, 1998; STRANGE et al., 2014).

Vale a pena ressaltar que o prejuízo mnemônico no paciente H.M. se restringia às memórias declarativas de longo prazo adquiridas próximas ou após a cirurgia, sua memória de trabalho, seu nome e lembranças da infância, habilidades motoras, reflexos simples e condicionamentos podiam ser lembrados (MOSER; MOSER, 1998; SCHACTER; WAGNER, 2013; STRANGE et al., 2014). Essas evidências foram cruciais para o estabelecimento, principalmente, de duas ideias: as memórias podem ser divididas em diferentes sistemas, já que nem todos os tipos de memória estavam prejudicados, e, o hipocampo é importante para a consolidação e, conseqüentemente, formação de memórias de longo prazo, já que as memórias remotas, já consolidadas, permaneceram intactas, mas memórias recém aprendidas eram esquecidas (FERBINTEANU, 2019; POLDRACK; PACKARD, 2003; SCHACTER; TULVING, 1994; SCHACTER; WAGNER, 2013).

Posteriormente, mais evidências salientaram o papel de destaque do hipocampo no processamento de memórias. A potenciação de longo prazo, um dos modelos da base celular da formação de memórias (BLISS; GARDNER-MEDWIN, 1973; KNIERIM, 2015), as *place* e *grid cells* e sua importância para a memória

espacial (MOSER; MOSER, 1998; O'KEEFE; DOSTROVSKY, 1971; STRANGE et al., 2014), o mecanismo de *pattern separation* (HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016; LEUTGEB et al., 2007) e a neurogênese adulta (ALTMAN, 1962a; ERIKSSON et al., 1998) todos são processos que ocorrem no hipocampo e estão envolvidos de alguma forma na memória, dando força para o protagonismo do hipocampo dentre os estudos na ciência da memória. Todavia, ainda não é possível sumarizar a riqueza de dados sobre essa tema em poucas palavras, e nem responder com certeza à pergunta “qual o papel do hipocampo no aprendizado e memória?” (DUDAI, 2002).

1.3 Interferências na memória

“Interference effects are highly correlated with the storage of new traces into memory, and with the modification of existing ones.”

(Michael C. Anderson , 2003)

De forma geral, podemos destacar três fases no processamento das memórias declarativas de longo prazo: a aquisição, a consolidação e a evocação (Figura 3) (SCHACTER; WAGNER, 2013). A aquisição é a fase inicial de formação do traço de memória, ou seja, o processo pelo qual novas informações são adquiridas, codificadas e conectadas com conhecimentos prévios (DUDAI, 2002; SCHACTER; WAGNER, 2013). A consolidação é a transformação do traço de memória ao longo do tempo (MÜLLER; PILZECKER, 1900; DUDAI; KARNI; BORN, 2015). Finalmente, a evocação é o que costumeiramente acontece quando dizemos que lembramos de algo. Ela consiste na reativação ou reconstrução de representações internas a partir de dicas que podem ser externas ou internas ao indivíduo (DUDAI, 2002; IZQUIERDO, 2011; SCHACTER; WAGNER, 2013) (Figura 3).

Se pensarmos nas tarefas realizadas em laboratório para o estudo da memória, podemos traçar um paralelo entre suas fases de processamento com as etapas da tarefa. Durante o treino, o indivíduo tem o primeiro contato com o estímulo, portanto esse momento seria equivalente à aquisição de uma nova informação. A consolidação começaria a acontecer durante o treino, assim que a informação sobre o estímulo é adquirida, e, dependendo da espécie em questão,

duraria por minutos, horas ou dias. Já a evocação seria equivalente a quando o indivíduo é capaz de lembrar durante a sessão de teste (ABEL; LATTAL, 2001). Baseado nisso, para que uma memória de longo prazo seja evocada, tanto numa situação rotineira, quanto de laboratório, o êxito desses processos deve ser garantido. Uma interferência em uma dessas fases, seria capaz de causar o esquecimento (DUDAI, 2002; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013b; ROBERTSON, 2012; WIXTED, 2004).



Figura 3 – Esquema simplificado da formação de memórias. Quando uma nova informação é adquirida seu conteúdo é codificado e conectado com informações prévias durante a aquisição. Essa memória pode passar pela consolidação e ser evocada no futuro. Uma vez que uma memória é evocada, seu traço se torna lábil e novas informações podem ser adicionadas ou modificadas. Posteriormente, essa memória passa pelo processo de reconsolidação.

De fato, a interferência durante as fases da memória é uma das explicações sugeridas para o esquecimento (ALVES; BUENO, 2017; DAVIS; ZHONG, 2017; POLACK; JOZEFOWIEZ; MILLER, 2017; WIXTED, 2004). A teoria da interferência propõe que o esquecimento é causado por informações intervenientes que perturbam a memória-alvo. Desse modo, a interferência pode vir por itens aprendidos anteriormente (interferência proativa – IP) ou posteriormente (interferência retroativa - IR) em relação a memória-alvo (ALVES; BUENO, 2017; ANDERSON; NEELY, 1996; DUDAI, 2002; WIXTED, 2004).

Podemos visualizar esse efeito de forma mais clara tendo em perspectiva o paradigma clássico utilizado para o estudo da teoria da interferência (Figura 4).

Considerando que um indivíduo aprendeu uma informação A seguida pela informação B, a IP se refere a interferência de A sobre B e a IR é a interferência de B sobre A (Figura 4) (ALVES; BUENO, 2017; ANACKER; HEN, 2017; DUDAI, 2002, 2004; LECHNER; SQUIRE; BYRNE, 1999; MÜLLER; PILZECKER, 1900; MILLER; SAHAY, 2019; WIXTED, 2004).

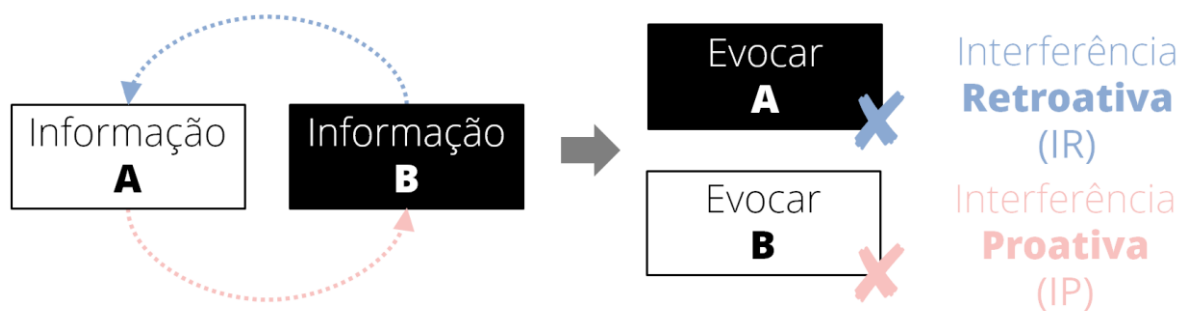


Figura 4 - Paradigma clássico da teoria da interferência.

Esse paradigma sumarizado na figura 4 é um método clássico usado, principalmente pela psicologia, para o estudo dos processos mnemônicos. Müller e Pilzecker (1900), em seu trabalho essencial para a teoria da interferência, usaram o aprendizado de listas de pares de palavras para o estudo da memória. Após o treino com essas listas, um grupo passou pela apresentação de um segundo conjunto de palavras, outro grupo foi exposto a fotos de paisagens e um terceiro não foi submetido a interferências (controle). Como resultado, os grupos que passaram pelas interferências após a aquisição das listas se lembraram de menos palavras durante o teste do que o grupo controle (LECHNER; SQUIRE; BYRNE, 1999). Para explicar esses achados, Müller e Pilzecker sugeriram a teoria da interferência (ALVES; BUENO, 2017; ANDERSON, 2003; LECHNER; SQUIRE; BYRNE, 1999; WIXTED, 2004).

Existem diversas possíveis explicações de como a interferência seria capaz de levar ao esquecimento. Uma delas é a proposta por Müller e Pilzecker, segundo eles, a consolidação, processo que continua acontecendo após o aprendizado no qual a memória ainda está vulnerável a perturbações, permitiria a interferência por outros estímulos (DUDAI, 2004; LECHNER; SQUIRE; BYRNE, 1999; WIXTED, 2004). Outra possibilidade, seria o conflito entre informações muito semelhantes, nesse caso, aferências sensoriais muito parecidas mas que deveriam levar a

evocação de memórias distintas, acabam desencadeando a lembrança de apenas uma das memórias em detrimento da outra (BECKER, 2005; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013b). Uma terceira explicação é de que as informações adquiridas poderiam competir de alguma forma entre si (ALVES; BUENO, 2017; ROBERTSON, 2012). As duas primeiras alternativas são as que aparecem com mais frequência na literatura (ALVES; BUENO, 2017; BECKER, 2017; DUDAI, 2004; ENDRESS; SIDDIQUE, 2016; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; GLICKMAN, 1961; GUISE; SHAPIRO, 2017; HERSZAGE; CENSOR, 2018; KLAPPENBACH; NALLY; LOCATELLI, 2017; LECHNER; SQUIRE; BYRNE, 1999; MCGAUGH, 1966; POLACK; JOZEFOWIEZ; MILLER, 2017; WIXTED, 2004).

Quando buscamos pelos trabalhos originais que pretenderam estudar a interferência na memória e suas implicações, notamos que a maioria dos estudos é focada na IR na consolidação (Revisados por DUDAI, 2004; WIXTED, 2004). Estes podem ser divididos nos que buscam testar a hipótese da interferência como causa do esquecimento (DAVIS; ZHONG, 2017; WIXTED, 2004) e os que tentam compreender a própria consolidação (DUDAI, 2004; ENGELMANN, 2009; ENGELMANN; HÄDICKE; NOACK, 2011; GLICKMAN, 1961; IZQUIERDO et al., 1999; MCGAUGH, 1966; PENA et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; PERNA et al., 2015; RICHTER; WOLF; ENGELMANN, 2005; TANIMIZU et al., 2017; WANISCH; WOTJAK; ENGELMANN, 2008). A maioria dos trabalhos na primeira categoria se tratam de estudos na área da psicologia cognitiva com humanos e que utilizaram tarefas com o aprendizado de listas de palavras (ALVES; BUENO, 2017; DARBY et al., 2018; JACOBS et al., 2015; WIXTED, 2004). Outra característica que vale a pena ser mencionada, é que na maioria das vezes, a memória a ser estudada e o estímulo interferente se tratam de aprendizados semelhantes (WIXTED, 2004). Na categoria dos estudos que tentam compreender a consolidação por meio de interferências, encontramos principalmente trabalhos com animais de laboratório e que utilizam, além de aprendizados, outros estímulos como intervenção na consolidação (DUDAI, 2004; ENGELMANN, 2009; IZQUIERDO et al., 1999; PENA et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; PERNA et al., 2015; RICHTER; WOLF; ENGELMANN, 2005; TANIMIZU et al., 2017; WANISCH; WOTJAK; ENGELMANN, 2008).

Tratando-se da utilização da interferência apenas como uma ferramenta para o estudo da consolidação da memória, alguns estímulos comumente utilizados para as intervenções são: comportamentos, drogas, estresse e lesões anatômicas. Se um estímulo é capaz de interferir em um momento específico após a aquisição, assume-se que aquele tempo pode ser importante para a consolidação da memória em questão (DUDAI, 2004; ROBERTSON, 2012). Isso pode ser observado em diversos estudos sobre a MRS em camundongos (Figura 5). De forma geral, podemos constatar, com base nos resultados sumarizados na figura 5, que os tempos imediatamente, 3h, 6h, 9h, 12h e 15h parecem ser importantes para a consolidação da MRS (ENGELMANN, 2009; ENGELMANN; HÄDICKE; NOACK, 2011; PENA et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; PERNA et al., 2015; RICHTER; WOLF; ENGELMANN, 2005; TANIMIZU et al., 2017; WANISCH; WOTJAK; ENGELMANN, 2008).

Referência	Interferência	Horário da interferência										Linhagem	Modelo
		0h	5 min	3h	6h	9h	12h	15h	18h	22h			
Richter et al., 2005	ANI s.c.	●		●	●					●		C57BL/6jOlaHsd (9-16 s.)	D
Wanisch et al., 2007	ANI s.c.					●	●	●				C57BL/6jOlaHsd (13 s.)	D
Engelmann, 2009	Juvenil desconhecido		●	●	●	●	●	●	●	●	●	C57BL/6jOlaHsd (9-16 s.)	D
Engelmann et al., 2011	Mudança de caixa			●								C57BL/6jOlaHsd	D
Perna et al., 2015	Juvenil desconhecido			●	●						●	C57BL/6jOlaHsd (9-16 s.)	D
	Objeto novo			●	●						●		
	Odor carvone			●	●						●		
	Som			●	●						●		
Tanimizu et al., 2017	ANI hip	●										C57BL/6N(8 s.)	D
	ANI mPFC	●											
	ANI ACC	●											
	ANI amy	●											
Pena et al., 2014	ANI OB	●		●	●					●	Swiss (8-12 s.)	R	
	ANI hip	●		●	●				●				
Pereira-Caixeta et al., 2017	TSC				●						Swiss (8-12 s.)	R	

Memória Social de Longo Prazo

● Déficit da MS

● MS intacta

Figura 5 – Revisão de trabalhos com memória social e interferência retroativa. A primeira coluna da tabela indica o trabalho de origem dos resultados. A segunda coluna mostra o tipo de interferência utilizada. A terceira coluna expõe o horário em que cada intervenção foi feita e se ela foi capaz de prejudicar (em vermelho) ou não (em verde) a memória social de longo prazo. A quarta coluna indica a linhagem de camundongos utilizada e a quinta, a tarefa para acessar a memória social. ANI: anisomicina; hip: hipocampo; mPFC: córtex pré-frontal medial; ACC: córtex cingulado anterior; amy: amígdala; OB: bulbo olfatório; TSC: teste de suspensão de cauda; MS: memória social; s.:semanas; D: discriminação social; R: reconhecimento social.

O hipocampo aparece em destaque nos trabalhos com IR que atribuem a interferência na consolidação como causa do esquecimento. Argumenta-se que independente das memórias serem semelhantes ou não, se elas estiverem passando pela consolidação podem ser capazes de interferir uma na outra porque os recursos disponíveis para consolidar os traços de memória recentes seriam limitados (FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; WIXTED, 2004). Tendo como base as evidências vindas de indivíduos com remoção do lobo temporal medial ou somente do hipocampo, essa proposta coloca o hipocampo como a estrutura na qual a consolidação e, conseqüentemente, a interferência ocorrem (DAVIS; ZHONG, 2017; WIXTED, 2004). A remoção desse substrato neural é conhecida por seus efeitos de amnésia anterógrada (inabilidade de formar novas memórias) e amnésia retrógrada temporária (prejuízo de memórias que se formaram recentemente) (MILNER, 1965; MILNER; CORKIN; TEUBER, 1968; SCOVILLE; MILNER, 1957). Uma das explicações mais aceitas é de que essas implicações são causadas porque as estruturas ausentes são importantes para a consolidação, ou seja, com a remoção do hipocampo, memórias que estavam em processo de consolidação são perdidas (amnésia retrógrada) e novas memórias não persistem porque não são passíveis de serem consolidadas (amnésia anterógrada) (WIXTED, 2004).

No caso dos estudos com a IP, muitos trabalhos com roedores assumem que essa interferência acontece entre diferentes memórias que estão ligadas a aferências sensoriais muito semelhantes, ou seja, no momento da evocação, pistas parecidas que deveriam levar a reativação de traços de memória diferentes, acabam levando a evocação de apenas uma dessas memórias (EPP et al., 2016; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; MILLER; SAHAY, 2019). Outra abordagem comum para estudos com murinos, é atribuir à IP episódios de redução da flexibilidade cognitiva (capacidade de modificar a resposta a um mesmo estímulo) (ANACKER; HEN, 2017; DARBY et al., 2018; GARTHE; BEHR; KEMPERMANN, 2009; GUISE; SHAPIRO, 2017; HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016). Nesse caso, uma memória antiga estaria interferindo em um aprendizado que poderia atualizar esse traço de memória. Por fim, uma perspectiva mais comum em estudos com humanos é se referir à IP como a explicação para situações em que não há a evocação de uma memória-alvo porque uma mesma pista estaria associada a diferentes traços

de memória (DAVIS; ZHONG, 2017; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; WIXTED, 2004).

Em suma, no nosso dia-a-dia estamos expostos a diferentes estímulos capazes de formarem novas memórias e modificar lembranças antigas. No entanto, nós não estamos conscientes dos mecanismos por trás desses processos. Quando nossas memórias são adquiridas e evocadas, elas passam por um processo de consolidação, sendo que os traços se encontram lábeis durante esses períodos. A labilidade das memórias associadas a diferentes estímulos que causam novos aprendizados pode resultar em interferências entre as memórias levando ao esquecimento. Nesse cenário, o hipocampo emerge como uma estrutura central onde tais processos acontecem. Todavia, ainda é desconhecido como ocorre a interação entre memórias e o que determina qual memória será esquecida e qual será lembrada, assim como os mecanismos neurais subjacentes a esses processos.

1.4 Neurogênese adulta e interferência

“While it initially seemed logical that new neurons should be casually related to enhanced learning, the evidence for this causal relationship is still equivocal despite extremely intensive research trying to establish such link”
(Anat Barnea & Vladimir Pravosudov, 2011)

A neurogênese adulta é um evento plástico envolvendo a geração contínua de novos neurônios em duas regiões do cérebro adulto de mamíferos: a zona subventricular dos ventrículos laterais e a zona subgranular do giro denteado do hipocampo (Figura 6) (AGUILAR-ARREDONDO; ZEPEDA, 2018; DREW; FUSI; HEN, 2013; YAU; LI; SO, 2015; ZIEGLER; LEVISON; WOOD, 2015). Apesar das células progenitoras se originarem nessas duas regiões mencionadas, as que se multiplicam na zona subventricular podem migrar, pela via migratória rostral, e chegar ao bulbo olfatório. Desse modo, se reconhecem 4 regiões neurogênicas clássicas no cérebro murino adulto (Figura 6) (DENG; AIMONE; GAGE, 2010; ZHAO; DENG; GAGE, 2008; ZIEGLER; LEVISON; WOOD, 2015).

Embora a discussão sobre a existência de neurogênese adulta, principalmente em humanos, atravesse décadas (ALTMAN, 1962a; ALTMAN; DAS, 1965; BOLDRINI et al., 2018; DREW; FUSI; HEN, 2013; ERIKSSON et al., 1998; LUCASSEN et al., 2019; PAROLISI; COZZI; BONFANTI, 2018; SORRELLS et al.,

2018; TAUPIN, 2006), a quantidade de evidências de que esse processo ocorre em roedores nos permite considerá-lo uma verdade científica (ALTMAN, 1962b, 1962a; ALTMAN; DAS, 1965; GONÇALVES; SCHAFFER; GAGE, 2016; PAROLISI; COZZI; BONFANTI, 2018; ZHAO; DENG; GAGE, 2008).

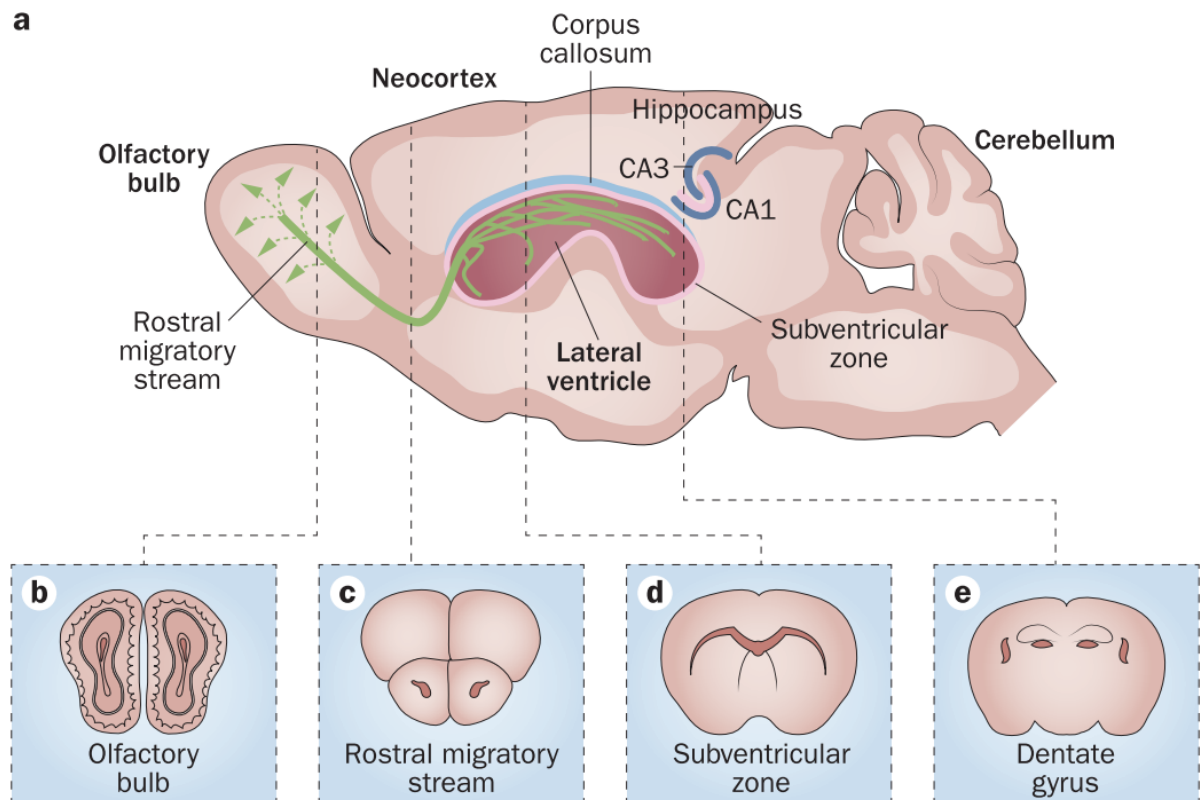


Figura 6 – Áreas neurogênicas no cérebro murino adulto. (a) Vista sagital das áreas onde a neurogênese ocorre. As regiões em rosa escuro indicam as zonas onde encontramos células novas. Neurônios imaturos (verde) gerados na zona subventricular migram ao longo da via migratória rostral para o bulbo olfatório. (b-e) Fatias coronais do bulbo olfatório (b), via migratória rostral (c), zona subventricular (d) e giro denteado (e). Retirada de Ziegler, Levison e Wood (2014).

Entretanto, as funções fisiológicas da neurogênese em mamíferos ainda não são claras a muitos trabalhos se dedicam a tentar compreendê-las (AKERS et al., 2014c; DENG; AIMONE; GAGE, 2010; EPP et al., 2016; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; PEREIRA-CAIXETA et al., 2018; SAHAY et al., 2011; WINOCUR et al., 2012). No que diz respeito ao envolvimento dos neurônios novos na interferência da memória existem duas hipóteses que se destacam na literatura. A primeira se refere ao envolvimento da neurogênese com o processo de *pattern*

separation (FRANÇA et al., 2017; JOHNSTON et al., 2016; MILLER; SAHAY, 2019; TUNCDEMIR; LACEFIELD; HEN, 2019), enquanto a segunda, relaciona os neurônios novos à flexibilidade cognitiva (FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; WEISZ; ARGIBAY, 2012).

O processo de padrão de separação (*pattern separation*) pode ser definido como um mecanismo pelo qual aferências similares são transformados em eferências dissimilares, em outras palavras, os padrões de disparos dos neurônios do *output* são mais distintos uns dos outros do que os padrões de disparos dos neurônios do *input* (DENG; AIMONE; GAGE, 2010; KUHL et al., 2010; MILLER; SAHAY, 2019). Essa função é atribuída ao giro denteado (GD), onde os padrões similares de ativação de neurônios que se sobrepõem no córtex entorrinal passam por uma desambiguação ao fazer sinapse com o GD, isso se reflete em populações distintas de neurônios sendo ativos em CA3 (FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016; LEUTGEB et al., 2007; MILLER; SAHAY, 2019). Pensando na memória, esse mecanismo é crucial para a evocação de diferentes informações que estão associadas a pistas muito semelhantes (ANACKER; HEN, 2017; BECKER, 2017; DENG; AIMONE; GAGE, 2010; LEUTGEB et al., 2007). Essas memórias com características similares e codificadas de formas parecidas geram interferências que levam a falhas futuras na evocação, nesse caso o *pattern separation* emerge como uma função essencial para evitar a interferência entre memórias (DENG; AIMONE; GAGE, 2010; HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016).

A neurogênese nesse contexto é uma facilitadora do processo de *pattern separation* e conseqüentemente modula positivamente a habilidade de formar memórias hipocâmpais distintas (AIMONE; DENG; GAGE, 2011; HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016). As primeiras evidências do envolvimento dos neurônios novos com o *pattern separation* surgiram de modelos computacionais (BECKER, 2017; HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016), posteriormente, experimentos com redução da neurogênese em modelos animais mostraram que essa condição causava prejuízo em tarefas comportamentais que dependem do *pattern separation*, enquanto que o aumento da formação de neurônios novos melhorava o desempenho nessas tarefas (DENG; AIMONE; GAGE, 2010; FRANÇA et al., 2017; JOHNSTON et al., 2016). Em nível neuronal, Niibori e colaboradores (2012) mostraram que a redução da neurogênese levava a aumento na colocalização de neurônios ativos em CA3 em

contextos similares, reforçando a ligação dos neurônios novos com o processo de *pattern separation*. Embora existam muitas hipóteses, os mecanismos pelos quais essas células novas estão envolvidas com o *pattern separation* ainda não são conhecidos (FRANÇA et al., 2017; JOHNSTON et al., 2016; MILLER; SAHAY, 2019; TUNCDEMIR; LACEFIELD; HEN, 2019). Ademais, também existem resultados conflitantes quando à participação da neurogênese no *pattern separation* (BECKER, 2017).

Por outro lado, a flexibilidade cognitiva diz respeito à resposta diferencial a um mesmo estímulo, sendo crucial para a sobrevivência se considerarmos quem o ambiente pode mudar com frequência (DARBY et al., 2018). Os trabalhos que relacionam esse processo à neurogênese propõem que os neurônios novos no hipocampo permitem a desestabilização de lembranças antigas e favorecem a codificação de novas memórias, possibilitando, desse modo, a atualização de informações sobre um mesmo estímulo (ANACKER; HEN, 2017; EPP et al., 2016; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013). Essa hipótese também tem origem em estudos com modelos computacionais, que se amparam em trabalhos que encontraram prejuízo comportamental sob a inibição da neurogênese apenas em condições de conflito que requerem a atualização da informação acerca de um determinado estímulo, como por exemplo, a mudança do local do choque em uma tarefa de *active place avoidance* ou a mudança da posição da plataforma no labirinto aquático de Morris (EPP et al., 2016; GARTHE; BEHR; KEMPERMANN, 2009; HVOSLEF-EIDE; OOMEN, 2016; SAHAY et al., 2011).

No que se refere à memória declarativa, são poucos os trabalhos que procuraram avaliar um possível envolvimento da neurogênese com as memórias de reconhecimento. No caso da MRO, Melani e colaboradores (2017) mostraram que o alojamento de camundongos em ambiente enriquecido, um estímulo conhecido pelo seu efeito pró-neurogênico (BROWN et al., 2003; KEMPERMANN; KUHN; GAGE, 1997; VAN PRAAG; KEMPERMANN; AND GAGE, 1999), era capaz de aumentar a persistência da MRO. Bolz e colaboradores (2016) observaram que camundongos com acesso à roda de corrida, e conseqüente aumento da neurogênese, eram capazes de distinguir entre objetos muito similares na tarefa de RON. Ademais, Jessberger et al. (2009) revelaram que o bloqueio específico da neurogênese do GD em ratos era capaz de prejudicar a MRO desses animais.

Nosso grupo de pesquisa vem mostrando ao longo dos anos que a neurogênese está envolvida no processamento da memória social (GUARNIERI et al., 2020; MONTEIRO et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017, 2018; JAIMES et al., submetido). Manipulações que aumentam a neurogênese e potencializam a maturação dessas células foram capazes de aumentar a persistência da MRS (PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; JAIMES et al., submetido). Em contrapartida, condições capazes de reduzir a neurogênese prejudicaram a MRS de longo-prazo (MONTEIRO et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017, 2018). Em particular, o trabalho de Pereira-Caixeta e colaboradores (2017) mostrou que uma interferência retroativa pelo teste de suspensão pela cauda (TSC) 6h após a aquisição da MRS é capaz de prejudicar a memória social de longa duração. Esse efeito pôde ser revertido pelo alojamento prévio dos animais em ambiente enriquecido. Além disso, o efeito promnésico do ambiente enriquecido é revertido quando a neurogênese é diminuída pela administração intra-cerebral do antimetabólito AraC, dando suporte para a participação dos neurônios novos nesse processo (PEREIRA-CAIXETA et al., 2017).

Em conclusão, novos neurônios nascem todos os dias no cérebro adulto de roedores, mas a função exata dessas novas células, bem como o envolvimento desses neurônios em processos mnemônicos ainda é tema de diversos trabalhos e debates. Uma das funções propostas para os neurônios novos que nascem no giro denteado é a participação em mecanismos capazes de prevenir que uma memória seja capaz de interferir em outra. Além disso, também existem evidências da participação dessas células no processamento de memórias declarativas. Com base nisso, nós levantamos a hipótese de que o aumento da neurogênese no giro denteado seria capaz de proteger uma memória hipocampo dependente da interferência.

2. JUSTIFICATIVA

Na vida cotidiana, passamos por diversos eventos de aprendizado em rápida sucessão, isso proporciona as circunstâncias para que diferentes memórias possam interagir entre si e, conseqüentemente, interferirem uma nas outras. Contudo, ainda desconhecemos como uma memória pode interagir com outra e causar a interferência, assim como o que determina qual memória será esquecida e qual será lembrada.

Na maioria das vezes que nos referimos a memória no dia-a-dia, estamos falando de memórias declarativas, àquelas lembranças capazes de modelar o mundo externo, referentes a conhecimentos do mundo e eventos da nossa vida (SQUIRE, 2004). Essas memórias também são aquelas que estão comprometidas em diversas doenças neurodegenerativas (CHENG et al., 2014; DUDAI, 2002; STANOJLOVIC et al., 2019). Em laboratório, um dos modelos de memórias declarativas mais usados são as memórias de reconhecimento, mais precisamente, de reconhecimento social e de objetos em roedores (BIALA, 2012; BIRD, 2017; CLARKE et al., 2010; ENGELMANN; HÄDICKE; NOACK, 2011). O estudo da neurobiologia dessas memórias permite a compreensão de seu funcionamento em situações fisiológicas, o que permite a investigação de suas modificações durante patologias, e conseqüentemente, o uso desse conhecimento para o desenvolvimento de futuros tratamentos.

Ademais, a memória social constitui uma característica crucial para o estabelecimento de relações intraespecíficas e vida em sociedade (ARAKAWA et al., 2008; KAVALIERS; CHOLERIS, 2017; OKUYAMA, 2017; SOKOLOWSKI et al., 2010), logo, conhecer suas bases contribui para a compreensão dos mecanismos por trás da relação entre indivíduos.

Tanto a memória social, quanto da memória de reconhecimento de objetos estão sujeitas a interferência e fornecem um modelo adequado para que estudemos esse fenômeno em laboratório (ENGELMANN, 2009; ENGELMANN; HÄDICKE; NOACK, 2011; PENA et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; PERNA et al., 2015; RICHTER; WOLF; ENGELMANN, 2005; TANIMIZU et al., 2017; WANISCH; WOTJAK; ENGELMANN, 2008). A interferência é implicada como uma das explicações do esquecimento (ALVES; BUENO, 2017; DAVIS; ZHONG, 2017;

POLACK; JOZEFOWIEZ; MILLER, 2017; WIXTED, 2004), portanto, compreender as bases neurais de como a interferência ocorre, nos da pistas dos mecanismos por trás do esquecimento.

Paralelamente, os neurônios novos que nascem no hipocampo vem sendo propostos como envolvidos nos processos capazes de minimizar a interferência entre memórias e também em mecanismos dos esquecimento (FRANÇA et al., 2017; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013; JOHNSTON et al., 2016; MILLER; SAHAY, 2019; TUNCDEMIR; LACEFIELD; HEN, 2019; WEISZ; ARGIBAY, 2012), apesar de a função dessas células novas ainda não serem bem compreendidas, por conseguinte, ainda são necessários mais estudos afim de desvendar a relação da neurogênese com a interferência entre memórias.

Além disso, nosso grupo de pesquisa vem mostrando ao longo dos anos que a neurogênese está envolvida no processamento da memória social (GUARNIERI et al., 2020; MONTEIRO et al., 2014; PEREIRA-CAIXETA et al., 2017, 2018; JAIMES et al., submetido) mas os mecanismos pelo qual essa relação se dá ainda não são bem compreendidos.

Diante do exposto, o presente trabalho se encaixa de forma a contribuir para o entendimento das bases neurais de memórias declarativas, da interferência entre memórias, da função dos neurônios novos no cérebro adulto e para a relação entre a neurogênese, o processamento de memórias e a interferência entre elas. Assim como para a continuação de uma linha de pesquisa já em andamento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a interferência em memórias dependentes do hipocampo e se esse fenômeno pode ser revertido pela administração de um fármaco capaz de aumentar a neurogênese.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar, em três linhagens diferentes de camundongo, se a mudança de um ambiente enriquecido ou mais espaçoso para um ambiente padrão é capaz de interferir na consolidação da memória social;
- Verificar se o teste de suspensão de cauda é capaz de interferir na consolidação da memória social e se esse efeito é restrito a uma janela de tempo específica em camundongos C57BL/6;
- Verificar se aprendizados dependentes do hipocampo são capazes de causar interferências entre si levando a prejuízos na aquisição ou consolidação dessas memórias em C57BL/6;
- Avaliar se a administração da memantina com o fim de aumentar a neurogênese no giro denteado é capaz de proteger os traços de memória da interferência.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, T.; LATTAL, K. M. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 11, n. 2, p. 180–187, 2001.
- AGUILAR-ARREDONDO, A.; ZEPEDA, A. Memory retrieval-induced activation of adult-born neurons generated in response to damage to the dentate gyrus. **Brain Structure and Function**, v. 223, n. 6, p. 1–19, 2018.
- AIMONE, J. B.; DENG, W.; GAGE, F. H. Perspective : Point / Counterpoint Resolving New Memories : A Critical Look at the Dentate Gyrus , Adult Neurogenesis , and Pattern Separation. **Neuron**, v. 70, n. 4, p. 589–596, 2011.
- AKERS, K. G. et al. Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy. **Science**, v. 344, n. 598, 2014.
- ALAM, S. et al. Classics in Chemical Neuroscience: Memantine. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, n. 9, p. 1823–1829, 2017.
- ALMEIDA-SANTOS, A. F. et al. Social isolation impairs the persistence of social recognition memory by disturbing the glutamatergic tonus and the olfactory bulb-dorsal hippocampus coupling. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2019.
- ALTMAN, J. Autoradiographic Regenerative Cells Study Proliferation with Tritiated of Degenerative of Neuroglia Thymidine. **Experimental Neurology**, v. 318, n. 4, p. 302–318, 1962a.
- ALTMAN, J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? **Science**, v. 135, n. 3509, p. 1127–1128, 1962b.
- ALTMAN, J.; DAS, G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 124, n. 3, p. 319–335, jun. 1965.
- ALVES, M. V. C.; BUENO, O. F. A. Interferência retroativa: o esquecimento como uma interrupção na consolidação da memória. **Temas em Psicologia**, v. 25, n. 3, p. 1043–1054, 2017.

AMARAL, D. G.; WITTER, M. P. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. **Neuroscience**, v. 31, n. 3, p. 571–591, 1989.

AMARAL, David; LAVENEX, Pierre. Hippocampal Neuroanatomy. *In*: ANDERSEN, Per; MORRIS, Richard; AMARAL, David; BLISS, Tim; O'KEEFE, John. **The Hippocampus Book**. Oxford University Press, 2007. p. 37-110.

ANACKER, C.; HEN, R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 6, p. 335–346, 4 jun. 2017.

ANDERSON, M. C. **Rethinking interference theory: Executive control and the mechanisms of forgetting**. [s.l.: s.n.]. v. 49

ANDERSON, M. C.; NEELY, J. H. Interference and Inhibition in Memory Retrieval. **Memory**, p. 237–313, 1996.

ARAKAWA, H. et al. Scent marking behavior as an odorant communication in mice. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 32, n. 7, p. 1236–1248, 2008.

BARNEA, A.; PRAVOSUDOV, V. Birds as a model to study adult neurogenesis: bridging evolutionary, comparative and neuroethological approaches. **European Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 6, p. 884–907, set. 2011.

BECKER, S. A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. **Hippocampus**, v. 15, n. 6, p. 722–738, 2005.

BECKER, S. Neurogenesis and pattern separation: time for a divorce. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science**, v. 8, n. 3, p. 1–15, 2017.

BIALA, M. A. G. The novel object recognition memory : neurobiology , test procedure , and its modifications. p. 93–110, 2012.

BINDER, S.; DERE, E.; ZLOMUZICA, A. A critical appraisal of the what-where-when episodic-like memory test in rodents: Achievements, caveats and future directions. **Progress in Neurobiology**, v. 130, p. 71–85, jul. 2015.

BIRD, C. M. The role of the hippocampus in recognition memory. **Cortex**, v. 93, n. 0,

p. 155–165, 2017.

BLISS, T. V. P.; GARDNER- MEDWIN, A. R. Long- lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **The Journal of Physiology**, v. 232, n. 2, p. 357–374, 1973.

BOLDRINI, M. et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. **Cell Stem Cell**, v. 22, n. 4, p. 589- 599.e5, 2018.

BOLZ, L.; HEIGELE, S.; BISCHOFBERGER, J. Running Improves Pattern Separation during Novel Object Recognition. **Brain Plasticity**, v. 1, n. 1, p. 129–141, 2016.

BROOKS, S. P. et al. Behavioural profiles of inbred mouse strains used as transgenic backgrounds. II: Cognitive tests. **Genes, Brain and Behavior**, v. 4, n. 5, p. 307–317, 2005.

BROWN, J. P. et al. Transient Expression of Doublecortin during Adult Neurogenesis. **Journal of Comparative Neurology**, v. 467, n. 1, p. 1–10, 2003.

BUCKNER, Randy L. Memory systems: An incentive, not an endpoint. *In*: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts**. New York: Oxford University Press, 2007. p. 359-366.

CAMATS PERNA, J.; ENGELMANN, M. Recognizing Others: Rodent's Social Memories. *In*: [s.l: s.n.]. p. 25–45.

CAN, A. et al. The tail suspension test. **Journal of Visualized Experiments**, n. 58, p. 3–7, 2011.

CARUANA, D. A.; ALEXANDER, G. M.; DUDEK, S. M. New insights into the regulation of synaptic plasticity from an unexpected place: Hippocampal area CA2. **Learning & Memory**, v. 19, n. 9, p. 391–400, 2012.

CHENG, D. et al. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in alzheimer's disease transgenic mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 42, n. 4, p. 1383–1396, 2014.

CLARK, R. E. Current Topics Regarding the Function of the Medial Temporal Lobe

Memory System. In: **Brain Imaging in Behavioral Neuroscience**. [s.l: s.n.]. p. 13–42.

CLARKE, J. R. et al. Plastic modifications induced by object recognition memory processing. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 6, p. 2652–2657, 2010.

COHEN, S. J.; MUNCHOW, A. H.; RIOS, L. M. Report The Rodent Hippocampus Is Essential for Nonspatial Object Memory. p. 1–6, 2013.

COHEN, S. J.; STACKMAN, R. W. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. **Behavioural Brain Research**, v. 285, p. 105–117, 2015.

CROSSLEY, M. et al. Proactive and retroactive interference with associative memory consolidation in the snail *Lymnaea* is time and circuit dependent. **Communications Biology**, v. 2, n. 1, p. 1–11, 2019.

D'ISA, R.; BRAMBILLA, R.; FASANO, S. Behavioral Methods for the Study of the Ras–ERK Pathway in Memory Formation and Consolidation: Passive Avoidance and Novel Object Recognition Tests. In: [s.l: s.n.]. v. 1120p. 131–156.

DARBY, K. P. et al. Cognitive flexibility and memory in pigeons, human children, and adults. **Cognition**, v. 177, n. 1, p. 30–40, ago. 2018.

DAVIS, R. L.; ZHONG, Y. *The Biology of Forgetting—A Perspective*. 2017.

DENG, W.; AIMONE, J. B.; GAGE, F. H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? **Nature reviews. Neuroscience**, v. 11, n. 5, p. 339–50, maio 2010.

DERE, E.; HUSTON, J. P.; DE SOUZA SILVA, M. A. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 31, n. 5, p. 673–704, 2007.

DERE, Ekrem, ZLOMUZICA, Armin; HUSTON, Joseph P.; SILVA, Maria A. De Souza. Animal episodic memory. In: DERE, Ekrem; EASTON, Alexander; NADEL, Lynn; HUSTON, Joseph P. **Handbook of Episodic Memory**. Elsevier Science, 2008. p. 155-184.

DREW, L. J.; FUSI, S.; HEN, R. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus? **Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 20, n. 12, p. 710–29, dez. 2013.

DUDAI, Y. **Why Learning and Memory Should be Redefined (Or, An Agenda for Focused Reductionism) Concepts in Neuroscience**, 1992. Disponível em: <isi:A1992JN77800004>

DUDAI, Y. **Memory from A to Z: keywords, concepts and beyond**. Oxford: [s.n.].

DUDAI, Y. THE NEUROBIOLOGY OF CONSOLIDATIONS, OR, HOW STABLE IS THE ENGRAM? **Annu. Rev. Psychol**, v. 55, p. 51–86, 2004.

DUDAI, Y.; KARNI, A.; BORN, J. Perspective The Consolidation and Transformation of Memory. **NEURON**, v. 88, n. 1, p. 20–32, 2015.

DUDAI, Yadin; ROEDIGER III, Henry L.; TULVING, Endel. Memory Concepts. *In*: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts**. New York: Oxford University Press, 2007. p. 1-9.

DUDAI, Yadin. Memory: It's all about representations. *In*: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts**. New York: Oxford University Press, 2007. p. 13-16.

ENDRESS, A. D.; SIDDIQUE, A. The cost of proactive interference is constant across presentation conditions. **Acta Psychologica**, v. 170, p. 186–194, 2016.

ENGELMANN, M. Competition between two memory traces for long-term recognition memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, 2009.

ENGELMANN, M.; HÄDICKE, J.; NOACK, J. Testing declarative memory in laboratory rats and mice using the nonconditioned social discrimination procedure. **Nature Protocols**, v. 6, n. 8, p. 1152–1162, 2011.

ENGELMANN, M.; WOTJAK, C. T.; LANDGRAF, R. Social discrimination procedure: An alternative method to investigate juvenile recognition abilities in rats. **Physiology and Behavior**, 1995.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of

memory in rats. 1: Behavioral data. **Behavioural Brain Research**, v. 31, n. 1, p. 47–59, nov. 1988.

ENNOS, Roland. *Statistical and Data Handling Skills in Biology*. Pearson Education Limited 2012.

EPP, J. R. et al. Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. **Nature Communications**, v. 7, p. 5–12, 2016.

ERIKSSON, P. S. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. **NATURE MEDICINE**, v. 4, n. 11, 1998.

FANSELOW, M. S.; DONG, H.-W. Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? **Neuron**, v. 65, n. 1, p. 7–19, jan. 2010.

FERBINTEANU, J. Memory systems 2018 – Towards a new paradigm. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 157, n. 1, p. 61–78, jan. 2019.

FERGUSON, J. N.; YOUNG, L. J.; INSEL, T. R. The neuroendocrine basis of social recognition. **Front Neuroendocrinol**, v. 23, n. 2, p. 200–224, 2002.

FERNANDEZ, S. M. et al. Estradiol-Induced Enhancement of Object Memory Consolidation Involves Hippocampal Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation and Membrane-Bound Estrogen Receptors. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 35, p. 8660–8667, 27 ago. 2008.

FRANÇA, T. F. A. et al. Hippocampal neurogenesis and pattern separation: A meta-analysis of behavioral data. **Hippocampus**, v. 27, n. 9, p. 937–950, set. 2017.

FRANKLAND, P. W.; KÖHLER, S.; JOSSELYN, S. A. Hippocampal neurogenesis and forgetting. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 9, p. 497–503, set. 2013.

GARTHE, A.; BEHR, J.; KEMPERMANN, G. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. **PLoS ONE**, v. 4, n. 5, 2009.

GLICKMAN, S. E. Perseverative neural processes and consolidation of the memory trace. **Psychological Bulletin**, v. 58, n. 3, p. 218–233, 1961.

GONÇALVES, J. T.; SCHAFER, S. T.; GAGE, F. H. **Adult Neurogenesis in the**

Hippocampus: From Stem Cells to BehaviorCell, 2016.

GRESACK, J. E.; FRICK, K. M. Post-training estrogen enhances spatial and object memory consolidation in female mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 84, n. 1, p. 112–119, 2006.

GUARNIERI, L. O. et al. Pro-neurogenic effect of fluoxetine in the olfactory bulb is concomitant to improvements in social memory and depressive-like behavior of socially isolated mice. **Translational Psychiatry 2020 10:1**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2020.

GUISE, K. G.; SHAPIRO, M. L. Medial Prefrontal Cortex Reduces Memory Interference by Modifying Hippocampal Encoding. **Neuron**, v. 94, n. 1, p. 183–192.e8, abr. 2017.

GUSMÃO, I. D. et al. Odor-enriched environment rescues long-term social memory, but does not improve olfaction in social isolated adult mice. **Behavioural Brain Research**, v. 228, n. 2, p. 440–446, 2012.

HERSZAGE, J.; CENSOR, N. Modulation of Learning and Memory: A Shared Framework for Interference and Generalization. **Neuroscience**, v. 392, n. August, p. 270–280, 2018.

HIRAOKA, K. et al. Pattern of c-Fos expression induced by tail suspension test in the mouse brain. **Heliyon**, v. 3, n. 6, p. e00316, 2017.

HITTI, F. L.; SIEGELBAUM, S. A. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. v. 508, n. 7494, p. 88–92, 2014.

HU, T. et al. Quercetin protects against diabetic encephalopathy via SIRT1 / NLRP3 pathway in db / db mice. n. January, p. 1–11, 2020.

HVOSLEF-EIDE, M.; OOMEN, C. A. Adult neurogenesis and pattern separation in rodents: A critical evaluation of data, tasks and interpretation. **Frontiers in Biology**, v. 11, n. 3, p. 168–181, 2016.

INSEL, T. R.; FERNALD, R. D. HOW THE BRAIN PROCESSES SOCIAL INFORMATION: Searching for the Social Brain. **Annual Review of Neuroscience**, 2004.

ISHIKAWA, R. et al. Time-dependent enhancement of hippocampus-dependent memory after treatment with memantine: Implications for enhanced hippocampal adult neurogenesis. **Hippocampus**, v. 24, n. 7, p. 784–793, 2014.

ISHIKAWA, R. et al. Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. **eLife**, v. 5, n. September, p. 1–17, 2016.

IZQUIERDO, I. et al. Novelty causes time-dependent retrograde amnesia for one-trial avoidance in rats through NMDA receptor- and CaMKII-dependent mechanisms in the hippocampus. **European Journal of Neuroscience**, v. 11, n. 9, p. 3323–3328, set. 1999.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 2ª Edição ed. [s.l.] Artmed, 2011.

IZQUIERDO, I. **The art of forgetting**. [s.l.: s.n.].

JACOBS, H. I. L. et al. Consolidation in older adults depends upon competition between resting-state networks. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, n. JAN, p. 1–16, 2015.

JESSBERGER, S. et al. Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. **Learning and Memory**, v. 16, n. 2, p. 147–154, 2009.

JOHNSON, J. W.; KOTERMANSKI, S. E. Mechanism of action of memantine. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 6, n. 1 SPEC. ISS., p. 61–67, 2006.

JOHNSTON, S. T. et al. Paradox of pattern separation and adult neurogenesis: A dual role for new neurons balancing memory resolution and robustness. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 129, n. November, p. 60–68, 2016.

KAVALIERS, M.; CHOLERIS, E. Social Cognition and the Neurobiology of Rodent Mate Choice. **Integrative and Comparative Biology**, v. 57, n. 4, p. 846–856, 1 out. 2017.

KEMPERMANN, G.; KUHN, H. G.; GAGE, F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. **Nature**, 1997.

KIM, J. W. et al. Comparison of Adult Hippocampal Neurogenesis and Susceptibility to Treadmill Exercise in Nine Mouse Strains. **Neural Plasticity**, v. 2017, 2017.

KLAPPENBACH, M.; NALLY, A.; LOCATELLI, F. F. Parallel memory traces are built after an experience containing aversive and appetitive components in the crab *Neohelice*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 23, p. E4666–E4675, 2017.

KNIERIM, J. J. The hippocampus. **Current Biology**, v. 25, n. 23, p. R1116–R1121, 2015.

KOGAN, J. H.; FRANKLAND, P. W.; SILVA, A. J. Long-Term Memory Underlying Hippocampus-Dependent Social Recognition in Mice. v. 1063, p. 47–56, 2000.

KUHL, B. A. et al. Resistance to forgetting associated with hippocampus-mediated reactivation during new learning. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 501–506, 2010.

LÜSCHER DIAS, T. et al. c-Fos expression predicts long-term social memory retrieval in mice. **Behavioural Brain Research**, 2016.

LECHNER, H. A.; SQUIRE, L. R.; BYRNE, J. H. 100 Years of Consolidation—Remembering Müller and Pilzecker. **Neurobiology of Learning and Memory**, p. 77–87, 1999.

LEMAIRE, M. Social Recognition Task in the Rat. **Current Protocols in Pharmacology**, p. 1–11, 2004.

LEUNG, C. et al. Activation of Entorhinal Cortical Projections to the Dentate Gyrus Underlies Social Memory Retrieval Article Activation of Entorhinal Cortical Projections to the Dentate Gyrus Underlies Social Memory Retrieval. **CellReports**, v. 23, n. 8, p. 2379–2391, 2018.

LEUTGEB, J. K. et al. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. **Science**, v. 315, n. 5814, p. 961–966, 2007.

LI, Y. et al. Neuronal Representation of Social Information in the Medial Amygdala of Awake Behaving Mice. **Cell**, v. 171, n. 5, p. 1176- 1190.e17, 2017.

- LUCASSEN, P. J. et al. Limits to human neurogenesis—really? **Molecular Psychiatry**, p. 1–3, 2019.
- MAEKAWA, M. et al. NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. **Neuroscience Research**, v. 63, n. 4, p. 259–266, 2009.
- MARTIN, C.; BESHEL, J.; KAY, L. M. An Olfacto-Hippocampal Network Is Dynamically Involved in Odor-Discrimination Learning. **Journal of Neurophysiology**, v. 98, n. 4, p. 2196–2205, 2007.
- MCGAUGH, J. L. Time-dependent processes in memory storage. **Science**, v. 153, n. 3742, p. 1351–1358, 1966.
- MCLEAN, F. H. et al. Rapid and reversible impairment of episodic memory by a high-fat diet in mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018.
- MEIRA, T. et al. A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. **Nature Communications**, n. 2018, p. 1–14, 2018.
- MELANI, R. et al. Enriched environment effects on remote object recognition memory. **Neuroscience**, v. 352, n. April, p. 296–305, 2017.
- MILLER, S. M.; SAHAY, A. Functions of adult-born neurons in hippocampal memory interference and indexing. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 10, p. 1565–1575, 2019.
- MILNER, B. Visually-guided maze learning in man: Effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. **Neuropsychologia**, v. 3, n. 4, p. 317–338, 1965.
- MILNER, B.; CORKIN, S.; TEUBER, H. L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. **Neuropsychologia**, v. 6, n. 3, p. 215–234, 1968.
- MONTEIRO, B. M. M. et al. Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. **Hippocampus**, v. 24, n. 2, p. 239–248, 2014.

MOSCOVITCH, Morris. Memory: Why the engram is elusive. *In: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts.*** New York: Oxford University Press, 2007. p. 17-21.

MORRIS, R. G. M. Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: The role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 11, p. 2829–2846, 2006.

MORRIS, Richard G.M. Memory: Distinctions and dilemmas. *In: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts.*** New York: Oxford University Press, 2007. p. 29-34.

MOSER, M. B.; MOSER, E. I. Functional differentiation in the hippocampus. **Hippocampus**, v. 8, n. 6, p. 608–619, 1998.

MÜLLER, G. E.; PILZECKER, A. Experimentelle Beiträge zur Lehre von Gedächtnis. **Z. Psychol. Ergänzungsband**, p. 1-300

MUMTAZ, F. et al. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—A comprehensive review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 105, n. May, p. 1205–1222, 2018.

NAMBA, T. et al. The Alzheimer's disease drug memantine increases the number of radial glia-like progenitor cells in adult hippocampus. **Glia**, v. 57, n. 10, p. 1082–1090, 2009.

NAMBA, T. et al. NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). **Journal of Neurochemistry**, v. 118, n. 1, p. 34–44, 2011.

NETTO, C. A.; DIAS, R. D.; IZQUIERDO, I. Interaction between consecutive learnings: inhibitory avoidance and habituation. **Behavioral and Neural Biology**, v. 44, n. 3, p. 515–520, 1985.

NGUYEN, P. V. et al. Strain-dependent differences in LTP and hippocampus-dependent memory in inbred mice. **Learning and Memory**, v. 7, n. 3, p. 170–179, 2000.

NIIBORI, Y. et al. Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of

similar contexts in hippocampal CA3 region. **Nature Communications**, v. 3, 2012.

NORMAN, K. A.; O'REILLY, R. C. Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: A complementary-learning-systems approach. **Psychological Review**, v. 110, n. 4, p. 611–646, 2003.

O'KEEFE, J.; DOSTROVSKY, J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. **Brain Research**, v. 34, n. 1, p. 171–175, nov. 1971.

OKUYAMA, T. et al. Ventral CA1 neurons store social memory. **Science**, v. 353, n. 6307, p. 1536–1541, 2016.

OKUYAMA, T. Social memory engram in the hippocampus. **Neurosci. Res. Neuroscience Research**, v. xxx, 2017.

OPITZ, B. Memory function and the hippocampus. **The Hippocampus in Clinical Neuroscience**, v. 34, p. 51–59, 2014.

PARMIGIANI, S. et al. Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 23, n. 7, p. 957–970, 1999.

PAROLISI, R.; COZZI, B.; BONFANTI, L. Humans and dolphins: Decline and fall of adult neurogenesis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. JUL, p. 1–8, 2018.

PENA, R. R. et al. Anisomycin administered in the olfactory bulb and dorsal hippocampus impaired social recognition memory consolidation in different time-points. **Brain Research Bulletin**, v. 109, p. 151–157, 2014.

PEREIRA-CAIXETA, A. R. et al. Neurogenesis Inhibition Prevents Enriched Environment to Prolong and Strengthen Social Recognition Memory, But Not to Increase BDNF Expression. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 5, p. 3309–3316, 10 jul. 2017.

PEREIRA-CAIXETA, A. R. et al. Inhibiting constitutive neurogenesis compromises long-term social recognition memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, 2018.

PEREIRA, L. M. et al. Estradiol enhances object recognition memory in Swiss female mice by activating hippocampal estrogen receptor α . **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 114, p. 1–9, 2014.

PERNA, J. C. et al. Timing of presentation and nature of stimuli determine retroactive interference with social recognition memory in mice. **Physiology and Behavior**, v. 143, p. 10–14, 2015.

PLÜMPE, T. et al. Variability of doublecortin-associated dendrite maturation in adult hippocampal neurogenesis is independent of the regulation of precursor cell proliferation. **BMC neuroscience**, v. 7, p. 77, 2006.

PODDAR, I. et al. Chronic oral treatment with risperidone impairs recognition memory and alters brain-derived neurotrophic factor and related signaling molecules in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 189, n. January, p. 172853, 2020.

POLACK, C. W.; JOZEFOWIEZ, J.; MILLER, R. R. Stepping back from 'persistence and relapse' to see the forest: Associative interference. **Behavioural Processes**, v. 141, n. 1, p. 128–136, ago. 2017.

POLDRACK, R. A.; PACKARD, M. G. Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. **Neuropsychologia**, v. 41, n. 3, p. 245–251, jan. 2003.

POULTER, M. O. et al. Plasticity of the GABAA receptor subunit cassette in response to stressors in reactive versus resilient mice. **Neuroscience**, v. 165, n. 4, p. 1039–1051, 2010.

RAO, M. S.; SHETTY, A. K. Efficacy of doublecortin as a marker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. **European Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 234–246, 2004.

RICHTER, K.; WOLF, G.; ENGELMANN, M. Social recognition memory requires two stages of protein synthesis in mice. **Learning and Memory**, v. 12, n. 4, p. 407–413, 2005.

RIEDEL, W. J.; BLOKLAND, A. Declarative Memory. **Handbook of Experimental**

Pharmacology, v. 228, p. 215–236, 2015.

ROBERTS, William A. The current status of cognitive time travel research in animals. *In: DERE, Ekrem; EASTON, Alexander; NADEL, Lynn; HUSTON, Joseph P. **Handbook of Episodic Memory***. Elsevier Science, 2008. p. 135-153.

ROBERTSON, E. M. New Insights in Human Memory Interference and Consolidation. **Current Biology**, v. 22, n. 2, p. R66–R71, jan. 2012.

ROLLS, Edmund T. Memory systems: Multiple systems in the brain and their interactions. *In: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts***. New York: Oxford University Press, 2007. p. 345-352.

ROY, D. S. et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. **Nature**, v. 531, n. 7595, p. 508–512, 2016.

SAHAY, A. et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. **Nature**, v. 472, n. 7344, p. 466–470, 2011.

SAVIGNAC, H. M.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Resistance to early-life stress in mice: Effects of genetic background and stress duration. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 5, n. APRIL, p. 1–12, 2011.

SCHACTER, D. L.; TULVING, E. **Memory Systems**. [s.l.] MIT Press, 1994.

SCHACTER, Daniel L.; WAGNER, Anthony D. Aprendizado e memória. *In: KANDEL, Eric R.; SCHWARTZ, James H.; JESSELL, Thomas M.; SIEGELBAUM, Steven A.; HUDSPETH, A.J.. **Princípios de Neurociências***. Artmed, 2014. p. 1256-1272.

SCHACTER, Daniel L. Memory: Delineating the core. *In: ROEDIGER III, Henry L.; DUDAI, Yadin; FITZPATRICK, Susan M. **Science of Memory: Concepts***. New York: Oxford University Press, 2007. p. 23-27.

SCHIMANSKI, L. A.; NGUYEN, P. V. Multidisciplinary approaches for investigating the mechanisms of hippocampus-dependent memory: A focus on inbred mouse strains. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 28, n. 5, p. 463–483, 2004.

SCHINDELIN, J. et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis.

Nature Methods, v. 9, n. 7, p. 676–682, 28 jul. 2012.

SCHINDELIN, J. et al. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis. **Molecular Reproduction and Development**, v. 82, n. 7–8, p. 518–529, 2015.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nature Methods**, v. 9, n. 7, p. 671–675, 2012.

SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 11–21, 1957.

SEMON, R. **The mneme**. [s.l.] London: Allen & Unwin, 1921.

SOKOLOWSKI, M. B. et al. Social interactions in “simple” model systems. **Neuron**, v. 65, n. 6, p. 780–94, 25 mar. 2010.

SORRELLS, S. F. et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. **Nature**, v. 555, n. 7696, p. 377–381, 7 mar. 2018.

SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, n. 3, p. 171–177, 2004.

SQUIRE, L. R.; WIXTED, J. T.; CLARK, R. E. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. v. 8, n. 11, p. 872–883, 2008.

STACKMAN, R. W. et al. Temporary inactivation reveals that the CA1 region of the mouse dorsal hippocampus plays an equivalent role in the retrieval of long-term object memory and spatial memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 133, p. 118–128, set. 2016.

STANOJLOVIC, M. et al. Early Sociability and Social Memory Impairment in the A53T Mouse Model of Parkinson’s Disease Are Ameliorated by Chemogenetic Modulation of Orexin Neuron Activity. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 12, p. 8435–8450, 2019.

STERU, L. et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367–370, 1985.

STRANGE, B. A. et al. **Functional organization of the hippocampal longitudinal axis** *Nature Reviews Neuroscience*, 2014.

TANIMIZU, T. et al. Functional Connectivity of Multiple Brain Regions Required for the Consolidation of Social Recognition Memory. *The Journal of Neuroscience*, v. 37, n. 15, p. 4103–4116, 2017.

TANIMIZU, T.; KONO, K.; KIDA, S. Brain networks activated to form object recognition memory. *Brain Research Bulletin*, v. 141, n. May 2017, p. 27–34, 2018.

TAUPIN, P. Adult neurogenesis in mammals. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, v. 8, n. 4, p. 345–351, 2006.

THOR, D. H.; HOLLOWAY, W. R. Social memory of the male laboratory rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, v. 96, n. 6, p. 1000–1006, 1982.

TULVING, E. **Elements of episodic memory**. [s.l: s.n.].

TULVING, E. Episodic memory and auto-noesis: Uniquely human? In H. S. Terrace, & J. Metcalfe (Eds.), *The Missing Link in Cognition* (pp. 4-56). New York, NY: Oxford University Press. *Cognition*, p. 4–56, 2005.

TUNCDEMIR, S. N.; LACEFIELD, C. O.; HEN, R. Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations. *Behavioural Brain Research*, v. 374, n. July, 2019.

VAN DER KOOIJ, M. A.; SANDI, C. Social memories in rodents: Methods, mechanisms and modulation by stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 36, n. 7, p. 1763–1772, 2012.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; AND GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, v. 2 (3), p. 266–270, 1999.

WANG, L. et al. Enriched Physical Environment Attenuates Spatial and Social Memory Impairments of Aged Socially Isolated Mice. v. 21, p. 1114–1127, 2018.

WANISCH, K.; WOTJAK, C. T.; ENGELMANN, M. Long-lasting second stage of recognition memory consolidation in mice. *Behavioural Brain Research*, 2008.

- WARBURTON, E. C.; BROWN, M. W. Neural circuitry for rat recognition memory. **Behavioural Brain Research**, v. 285, p. 131–139, 2015.
- WEISZ, V. I.; ARGIBAY, P. F. Neurogenesis interferes with the retrieval of remote memories: Forgetting in neurocomputational terms. **Cognition**, v. 125, n. 1, p. 13–25, 2012.
- WINOCUR, G. et al. Adult hippocampal neurogenesis and memory interference. **Behavioural Brain Research**, v. 227, n. 2, p. 464–469, 2012.
- WIXTED, J. T. The Psychology and Neuroscience of Forgetting. **Annual Review of Psychology**, v. 55, n. 1, p. 235–269, 2004.
- YAU, S. Y.; LI, A.; SO, K. F. Involvement of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Forgetting. **Neural Plasticity**, v. 2015, 2015.
- ZHAO, C.; DENG, W.; GAGE, F. H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. **Cell**, v. 132, n. 4, p. 645–660, 2008.
- ZIEGLER, A. N.; LEVISON, S. W.; WOOD, T. L. Insulin and IGF receptor signalling in neural-stem-cell homeostasis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 3, p. 161–170, 2015.

ANEXO – Aprovação pelo CEUA-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Prezado(a):

Esta é uma mensagem automática do sistema Solicite CEUA que indica mudança na situação de uma solicitação.

Protocolo CEUA: 319/2018

Título do projeto: O papel da neurogênese na consolidação da memória social

Finalidade: Pesquisa

Pesquisador responsável: Grace Schenatto Pereira

Unidade: Instituto de Ciências Biológicas

Departamento: Departamento de Fisiologia e Biofísica

Situação atual: Decisão Final - Aprovado

Aprovado com recomendação na reunião do dia 29/10/2018. Validade: 29/10/2018 à 28/10/2023 Recomendação: O biotério de acomodação e experimentação (Biotério de Experimentação do Departamento de Fisiologia e Biofísica) não está credenciado no sistema CIUCA.

Belo Horizonte, 29/10/2018.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG

https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3409-4516
www.ufmg.br/bioetica/ceua - cetea@prpq.ufmg.br