
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Curso de Especialização em Neurociências e suas Interfaces

**AÇÃO DO BDNF NA VIA DOPAMINÉRGICA MESOLÍMBICA E SEU PAPEL NA
AQUISIÇÃO DA MEMÓRIA EM MODELOS DE ANIMAIS SOB ESTRESSE**

TARCÍSIO DYMAS SOARES DE LIMA

Belo Horizonte, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
Curso de Especialização em Neurociências e suas Interfaces

**AÇÃO DO BDNF NA VIA DOPAMINÉRGICA MESOLÍMBICA E SEU PAPEL NA
AQUISIÇÃO DA MEMÓRIA EM MODELOS DE ANIMAIS SOB ESTRESSE**

Trabalho de conclusão do Curso de Especialização em Neurociência e suas Interfaces, do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais.

TARCÍSIO DYMAS SOARES DE LIMA
Autor

ANDRÉ RICARDO MASSENSINI
Orientador

Belo Horizonte, 2015

043

Lima, Tarcísio Dymas Soares de.

Ação do BDNF na via dopaminérgica mesolímbica e seu papel na aquisição da memória em modelos de animais sob estresse [manuscrito] / Tarcísio Dymas Soares de Lima. - 2015.

32f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: André Ricardo Massensini.

Trabalho de conclusão do Curso de Especialização em Neurociência e suas Interfaces, do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais.

1. Fator neurotrófico derivado do encéfalo. 2. Memória - Teses. 3. Via dopaminérgica. 4. Stress (Fisiologia) - Teses. 5. Neurociências - Teses. I. Massensini, André Ricardo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDA	Transtorno de Déficit de Atenção
SNAP – IV	do inglês, Swanson, Nolan e Pelham – IV
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística IV edição
ECC	Eletrochoque Convulsivo
NMDA	Aminoácido Excitatório Agonista do Neurotransmissor
EC	Estímulo Condicionado
EI	Estímulo Incondicionado
LTP	Potenciação de Longo Prazo
NPY	Neuropeptídeo Y
CUS	do inglês, Chronic Unpredictable Stress
Pro-BDNF	Forma imatura do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
PSD-95	do inglês, Postsynaptic Density Protein 95
NGF	Fator de Crescimento do Nervo
NT-3	Neurotrofina-3
NT-4/5	Neurotrofina -4/5
NT-6	Neurotrofina -6
NT-7	Neurotrofina -7
Ras	do inglês, Ras proximate
Rap-1	do inglês, Ras-related protein 1
Cdc-42-Rac-Rho	Família de sinalização da proteína G

MAPK	do inglês, Mitogen Activated Protein Kinases
PI-3-Kinase	do inglês, Fosfatidilinositol quinases 3
PLC-γ	do inglês, Phospholipase-C-C- γ
CA1	do inglês, Carbonic anhydrases 1
TrK	Tirosina Quinases
p75^{NTR}	Neurotrofina p75
CREB	do inglês cAMP response elemento binding protein
CPF	Córtex Pré-Frontal
Li	Lítio
VTP	Ácido Valpróico
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
TB	Transtorno Bipolar
VTA-NAc	Área Tegmental Ventral e Núcleo Accumbens
SNC	Sistema Nervoso Central

RESUMO

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) desempenha papel fundamental na plasticidade neuronal e memória. O BDNF parece mediar os principais processos dependentes de estímulos externo, isto é, aprendizado, experiências, memórias. Assim, suas características o tornam um potencial mediador neurobiológico dos efeitos das experiências de vida. Estudos têm apontado para uma variação no nível do BDNF na região hipocampal relacionada a fatores estressantes, no qual os fatores de estresse agudo diminuem a potenciação de longo prazo (LTP) em sua região dorsal, no entanto aumentando seletivamente níveis de monoaminas e a LTP na região ventral. Esses dados sugerem que o hipocampo desempenha um duplo papel na resposta ao estresse, com a porção dorsal submetida à plasticidade adaptativa, talvez para facilitar o escape ou evitar o estressor, e a porção ventral envolvida nas facetas afetivas da experiência. Estudos já demonstraram que o aumento do BDNF na via dopaminérgica promove o reforço de aprendizagem-memória, no fenômeno comportamento associativo, porém um estudo recente demonstrou que o aumento crônico generalizado da expressão do BDNF no SNC levou a uma série de deficiências de aprendizado e prejuízo na memória de curto prazo. Um estudo que avalie o nível de BDNF na região hipocampal ventral, assim como, os níveis do seu precursor pro-BDNF, pode levar a elucidar algumas deficiências no processo de consolidação da memória. **Objetivo:** fazer a correlação do nível do BDNF com a memória explícita, no intuito de verificar se o estresse de imobilização influencia esta relação. **Metodologia** Levantamento bibliográfico no portal CAPES de artigos científicos relacionados ao nível do BDNF, em relação a memória explícita e ao estresse por imobilização.

Palavras chave: BDNF, memória, via dopaminérgica, estresse.

ABSTRACT

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a key role in neuronal plasticity and memory. It has been described that BDNF mediates important processes, such as learning and memory, which make it a potential mediator of neurobiological effects of life experiences. Studies have pointed to a change in hippocampal BDNF level related to stress. Wherein acute stress factors reduce long-term potentiation (LTP) in the dorsal hippocampus, and selectively increase monoamine levels and LTP in the sub ventral region. These data suggest that hippocampus plays a dual role in stress response, with dorsal portion subjected to adaptive plasticity, perhaps to facilitate escape or avoid stressor, and ventral portion involved in affective aspects of experience. Studies have shown that increasing BDNF promotes dopaminergic pathway-enhancing learning memory behavior in the associative phenomenon, although a recent study showed that chronic generalized increase in BDNF expression in the central nervous system has led to a number of learning disabilities and loss in short term memory. A study to assess the level of BDNF in the ventral hippocampal region and the levels of its precursor pro-BDNF, can elucidate some shortcomings in memory consolidation process. **Objective:** to correlate the level of BDNF with explicit memory in order to verify that the stress of immobilization influence this relationship. **Methodology:** Bibliographic survey in CAPES portal of scientific papers related to the level of BDNF in relation to explicit memory and stress by immobilization.

Keywords: BDNF, memory, the dopaminergic pathway, stress.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
1.1	MEMÓRIA	9
1.2	ESTRESSE.....	13
1.2.1	<i>Agente Estressor.....</i>	<i>14</i>
1.2.2	<i>Fases do Estresse</i>	<i>15</i>
1.2.3	<i>O Estresse e a memória.....</i>	<i>16</i>
1.3	NEUROTROFINAS	17
1.3.1	<i>BDNF.....</i>	<i>19</i>
1.4	AS VIAS DOPAMINÉRGICAS	21
1.4.1	<i>Via Mesolímbica.....</i>	<i>21</i>
1.4.2	<i>Via Nigro-Estriatal.....</i>	<i>22</i>
1.4.3	<i>Via Mesocortical</i>	<i>23</i>
1.4.4	<i>Via Tuberoinfundibular.....</i>	<i>23</i>
2	DISCUSSÃO	24
3	CONCLUSÃO.....	27
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho tem por objetivo fazer a correlação do nível do BDNF (na região do hipocampo - em modelos animais expostos a estresse de imobilização) com a memória explícita, no intuito de verificar se o estresse de imobilização influencia esta relação. A opção de fazer o trabalho sobre esse tema é a busca de um maior embasamento teórico para a influência do estresse no processo de consolidação da memória, onde os fatores estressantes e o nível de BDNF ainda geram dúvidas na sua correlação com os processos de aquisição de memória. Nesse sentido é necessário um maior conhecimento da área de neurociências, principalmente, por parte dos educadores e demais profissionais da área de educação, onde no processo ensino-aprendizado podem ser percebidos os efeitos do estresse na consolidação da memória e no processo de aprendizado. Para a realização dos objetivos propostos, o trabalho foi dividido em partes. Primeiramente é definido o que é memória e sua classificação. Em seguida o estresse, os agentes estressores, e sua relação com a memória. Por fim, é discutido o papel das neurotrofinas, principalmente do BDNF, no processo de consolidação da memória.

1.1 MEMÓRIA

Pode-se definir memória como o registro da representação de informações adquiridas através de experiências (Spear & Mueller, 1984). Apesar do nosso organismo estar constantemente recebendo informações através de nossos sentidos, apenas uma pequena fração será retida de forma duradoura. A intensidade e a duração da memória são determinadas pela importância da informação e o grau de atenção e emoção envolvidos no momento da aquisição da memória. Uma vez retida, a informação pode ser evocada. A memória pode ser classificada de acordo com o tempo de retenção e quanto ao conteúdo da

informação, ilustrado resumidamente na Tabela I, e quanto a sua natureza, ilustrada na tabela II.

Tão importante quanto armazenar informações é a nossa capacidade de esquecer, pois além de não sobrecarregar nosso sistema com memórias que deixaram de ser relevantes, nos permite fazer generalizações e abstrações.

A formação de uma memória não ocorre instantaneamente, logo após o aprendizado, ocorrem modificações moleculares e celulares requeridas para que essa memória seja formada. Durante esse período, chamado de consolidação (McGaugh, 1996), a informação pode ser alterada por eletrochoque convulsivo (ECC), traumas, hipotermia ou tratamentos farmacológicos, antes de se estabilizar. Passada essa “janela temporal”, esses tratamentos não são mais efetivos (Duncan, 1949; McGaugh, 1996, 2000; Sara, 2000). O termo “consolidação” foi cunhado por Muller e Pizeker em 1900 através de experimentos com humanos, mostrando que um aprendizado pode interferir sobre outro se o intervalo entre eles for curto. Estudos com modelos animais de amnésia retrógrada foram demonstrados a partir de 1949 por Duncan, mostrando que o tratamento com ECC logo após o treinamento prejudicava a consolidação da memória em animais, porém esse fenômeno não ocorria se o ECC fosse apresentado depois de transcorrido um intervalo maior de tempo em relação ao treino. Ou seja, a memória parece possuir uma fase lábil e, portanto, sujeita a modulações, após a aquisição. Entretanto, depois de consolidada, seria armazenada em um estado estável.

Tabela I: classificação da memória quanto a sua duração

Tipo	Duração	Características
Memória de trabalho (operacional)	Segundos a poucos minutos	Não produz “arquivos” duradouros. Mantém a informação on line, através da atividade de neurônios do córtex pré-frontal enquanto estamos executando determinada tarefa.
Curta duração	Até cerca de 6 horas após o aprendizado	Mantém a informação enquanto a memória de longa duração está sendo formada. Não

		requer síntese de novas proteínas.
Longa Duração	Dias, anos, toda a vida	Garante o registro do passado autobiográfico, conhecimento e habilidades do indivíduo.

Tabela II: Classificação da Memória quanto a Natureza de seu conteúdo

Tipo	Características	Principais estruturas encefálicas envolvidas
Declarativa ou explícita	Podem ser subdivididos em episódicas, que se refere a eventos autobiográficos, e semânticas, que se refere a fatos e conceitos	Formação hipocampal, amígdala, diencéfalo e neocórtex.
Não declarativa ou implícita (de procedimentos)	Hábitos e habilidade motora	Núcleos da base e cerebelo.

Nota – Apesar da conceituação e da classificação da memória ser um método didaticamente válido, ele não é totalmente preciso. Muitas memórias possuem componentes implícitos e explícitos, dificilmente dissociados, que podem agir da maneira sinérgica ou competitiva. Além disso, não existe consenso entre as classificações, tanto quanto à duração como ao conteúdo, havendo uma grande divergência entre os autores.

No final da década de 60, foi demonstrado que a memória poderia retornar para um estado lábil após a evocação (Missanin et al.,1968). O grupo do Dr. Lewis demonstrou que o tratamento com ECC após a evocação (usualmente chamada de reativação e no jargão de pesquisadores de reconsolidação) prejudicava a memória.

Interessantemente, se o ECC fosse apresentado na ausência da reativação, tal prejuízo não ocorria. Portanto, o ECC só afetava a memória se ocorresse logo após a evocação, mostrando que a memória se relativiza quando evocada. Esse fenômeno foi chamado posteriormente de reconsolidação (Nader et al., 2000a; 2000b). Esse tema voltou à tona vigorosamente em 2000, quando um trabalho do laboratório do Dr. Joseph LeDoux, foi publicado na revista Nature (Nader et al.,2000). Nesse estudo, a infusão do inibidor de síntese proteica, anisiomicina, na amígdala lateral, imediatamente após a reativação, inibiu a reconsolidação da memória. Assim como nos trabalhos de Lewis, a memória tinha que ser reativada para tornar-se sensível ao tratamento.

Durante a evocação, portanto, a memória pode tornar-se lábil novamente, necessitando de processos moleculares e celulares, como transcrição e transdução gênica, ativação de receptores NMDA, entre muitos outros mecanismos necessários para manter-se e/ou atualizar-se (Nader et al.,2000; Lee et al.,2006, Da Silva et al.,2008). Além disso, a reativação da memória por um período prolongado, pode desencadear um outro processo, de conteúdo oposto ao da memória original: a extinção.

O fisiologista russo Ivan Pavlov descreveu que quando um estímulo condicionado (EC), o qual inicialmente não produz uma resposta comportamental significativa, é pareado com um estímulo incondicionado (EI) (biologicamente significativo, que produz invariavelmente uma resposta), o mesmo passa a produzir uma resposta condicionada. Ou seja, ocorre uma associação entre os dois estímulos. Essa associação foi chamada de condicionamento pavloviano ou clássico. Se o EC for repetidamente apresentado sem o EI, o animal tenderá a produzir uma nova associação: EC sem EI, diminuindo a resposta condicionada, processo chamado de extinção (Da silva et al., 2007).

Apesar de Pavlov ter demonstrado esse condicionamento em cães, hoje em dia, o mesmo princípio é amplamente utilizado no estudo da neurobiologia da memória em roedores. Nesse caso, o EC é comumente um determinado contexto, e o EI, um choque nas patas. Após a associação entre o EC e o EI, a exposição ao contexto provoca uma resposta condicionada, usualmente quantificada pela resposta estereotipada de medo, chamada de congelamento. A reexposição prologada ao contexto sem o EI produz a extinção, diminuindo, portanto, a resposta condicionada.

Dois processos antagônicos, portanto, podem derivar da evocação da memória (dependendo do “valor” atribuído à informação): se a informação é importante, essa memória vai ser reconsolidada e mantida, caso contrário ela tenderá a ser extinta. Ou seja, a evocação da memória não é um processo passivo, ela recruta diversas cascatas bioquímicas para

“definir” o rumo dessa memória recém-evocada. O sentido biológico da reconsolidação da memória é manter e acrescentar novas informações à memória antiga, enquanto o da extinção é de formar uma nova memória com significado distinto da memória original, como demonstrado na figura I abaixo.

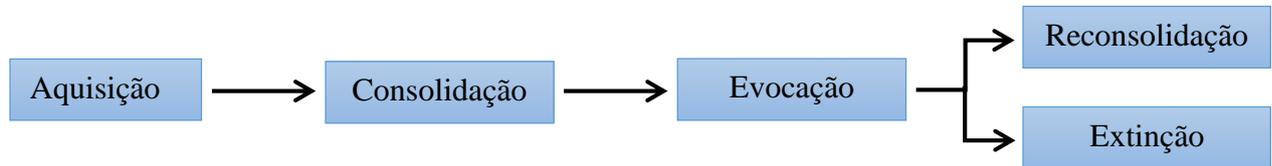


Figura I - Processo de reconsolidação e extinção da memória. (Lent, 2004)

1.2 ESTRESSE

O estresse é um conjunto de condições bioquímicas do organismo humano, refletindo a tentativa do corpo de fazer o ajuste às exigências do meio (Albrecht, 1988). Para Ramos (1992) as consequências do estresse incidem nas instituições organizacionais e põem em situação de risco a motivação, o desempenho, a produtividade, a autoestima e a saúde de seus membros. Da mesma forma, Lipp (1996) destaca que o termo estresse pode ser utilizado em dois sentidos, tanto para descrever uma situação de muita tensão, quanto para definir a nossa reação a tal situação. O estresse pode ser descrito como “uma força, tensão, pressão, compressão” ou, ainda, como um estado físico ou psíquico “carregado de energia deformante” (Molina, 1996). É percebido como uma situação de tensão aguda ou crônica, que produz uma mudança no comportamento físico e no estado emocional do indivíduo, é uma resposta de adaptação psicofisiológica que pode ser negativa ou positiva no organismo (Molina, 1996:18). Existem diversas definições sobre o estresse. Percebemos que uma relação particular entre a pessoa e o ambiente poderá ser avaliada como algo que excede seus recursos e ameaça seu bem-estar físico e mental. Isto ocorre pelo fato de ser a conduta humana canalizada, psicologicamente, através do modo pelo qual o indivíduo antecipa os

eventos, ou ainda, que o significado de um evento para a pessoa dá forma à sua emoção e à sua resposta comportamental (Lazarus e Folkman, 1984 e Guimarães, 2000). Podemos dizer então que o estresse é um estado que ocorre quando somos incapazes de resolver problemas, concordando, assim, com as concepções de Perkins (1995). A definição de estresse, apontada por Cardoso (2000), é concebida como uma relação de desequilíbrio entre exigências ambientais e recursos pessoais, em que os indivíduos percebem exigências que esgotam ou excedem os recursos de que julgam dispor, frente a uma situação que avaliam como ameaçadora do seu equilíbrio. Assim, consideramos importante ressaltar o significado de um agente estressor. Ao analisarmos os inúmeros conceitos de estresse e partindo do princípio de que este fenômeno se encontra presente nos discursos médicos e científicos da sociedade atual, consideramos importante dissertar sobre os agentes estressores.

1.2.1 AGENTE ESTRESSOR

Para alguns autores, dentre eles Lipp (1996), “tudo o que cause uma quebra da homeostase interna que exija alguma adaptação pode ser chamado de estressor” e o estressor é considerado, ainda, “qualquer evento que amedronte, confunda ou excite a pessoa (ibid.)”. Sendo assim, podemos chamar de estressor qualquer situação provocadora de um estado emocional forte que conduza a uma quebra do equilíbrio interno e externo no qual exija da pessoa um ajustamento ao ambiente. Os eventos estressores no ponto de vista de Lipp e Malagris (1998) e Lipp (1996, 2000 e 2002) são classificados em eventos externos e internos. Os estressores externos são eventos tais como acidentes, morte, brigas, a situação político-econômica do país, promoção, dificuldade financeira, nascimento de filhos, dentre outros. Os estressores internos são considerados como todas as situações que fazem parte do mundo interno, das cognições do indivíduo, do seu modo de ver o mundo, seu nível de assertividade, suas crenças, seus valores, suas características pessoais, seu padrão de comportamento, suas vulnerabilidades, sua ansiedade e seu esquema de reação à vida. A partir das análises

efetuadas sobre os agentes estressores, podemos dizer que todos os estímulos que o organismo julga como uma ameaça à sua preservação ou à satisfação de suas necessidades físicas e psicológicas poderão ser considerados fatores estressantes. Como exemplos na área física, podemos mencionar a nutrição, a sexualidade e o repouso. Na psicológica, enfatizamos as necessidades de realização, autoestima, prazer, etc. A ausência de lazer, o sedentarismo, o excesso de uso do cigarro e bebidas alcoólicas, são situações que prejudicam o indivíduo e poderão conduzi-lo a situações de estresse (Baccaro, 1997). Ao considerarmos que o estresse e seus agentes poderão ser benéficos ou maléficos às necessidades físicas e psicológicas do ser humano, exigindo deste ajustamento em sua homeostase, buscamos descrever as fases que permeiam a dinâmica do estresse.

1.2.2 FASES DO ESTRESSE

Entendemos por fases do estresse aquelas que contemplam o alerta, a resistência, a quase exaustão e a exaustão e que se encontram caracterizadas por um conjunto (Lipp 2000 e 2002).

O estresse provoca transformações químicas no corpo produzindo sintomas de diversas ordens. O sistema nervoso central é considerado na literatura como a área responsável por essas transformações. Assim, Carvalho e Serafim (1995) fazem menção às transformações químicas no corpo. Enfatizam que o corpo sob estresse sofre transformações químicas e o sistema nervoso central é responsável por estas transformações, reconhecendo a qualidade de cada mensagem captada e enviada até ele por terminações nervosas. Por meio da sensibilidade do corpo, os centros nervosos são informados sobre as alterações que ocorrem no meio externo e interno. Essas alterações sensitivas atingem a glândula suprarrenal, onde ocorre a produção da adrenalina. Bernardes (1997) faz notar que numa situação estressante, se as reações químicas acontecerem em excesso, poderão prejudicar o organismo. No cérebro, por exemplo, são produzidas várias substâncias conhecidas como

opiáceos, que são responsáveis pela sensação de bem-estar, e serotonina, que faz o corpo relaxar. Quando submetido ao estresse, o cérebro diminui a produção destas duas substâncias. Como consequência, a pessoa torna-se irritável e, às vezes, insone. A pessoa estressada costuma ranger os dentes, o que pode desgastá-los e deslocar a mandíbula a ponto de pressionar os nervos da face. Isso produz zumbidos nos ouvidos e até tonturas. Com base em França e Rodrigues (1999), apresentamos as manifestações químicas do estresse no corpo, de acordo com a ilustração que se segue, Figura II.

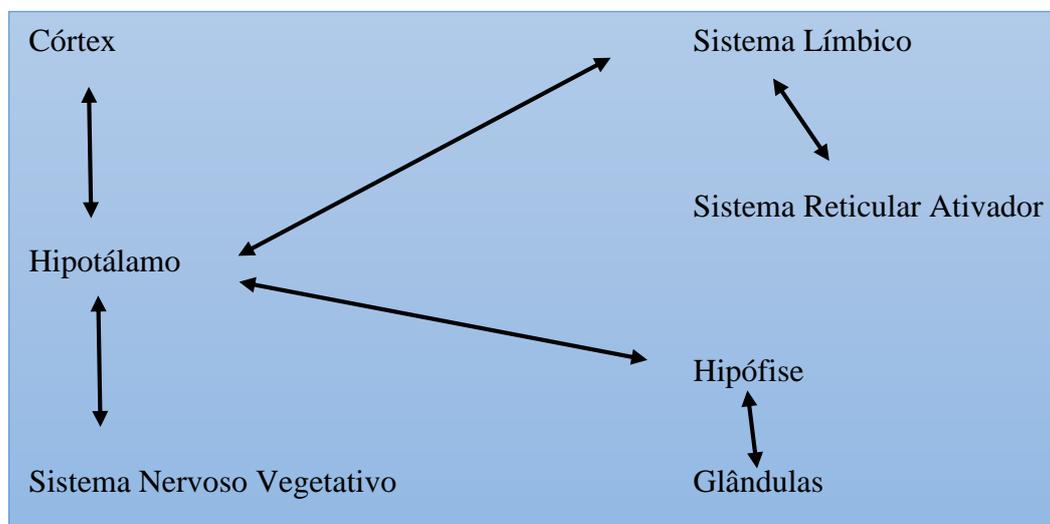


Figura II - Principais Estruturas do Sistema Nervoso envolvidas na Resposta ao Stress. Fonte: França & Rodrigues (1999: 29)

1.2.3 O ESTRESSE E A MEMÓRIA

O hipocampo é uma área do cérebro funcionalmente complexa, que desempenha um papel em comportamentos tão diversos como a navegação espacial e emoção. A porção dorsal (septo) tem sido associada à navegação espacial, enquanto que a porção ventral (temporal) tem sido associada com as respostas sensíveis aos estímulos excitantes. O hipocampo é também particularmente sensível ao estresse, mas parece que as duas sub-regiões respondem diferentemente a experiências de estresses. Por exemplo, fatores de estresse agudo diminuem a potenciação de longo prazo (LTP) no hipocampo dorsal, mas aumentam seletivamente níveis de monoaminas e a potenciação de longo prazo (LTP) na sub-

região ventral. Estressores crônicos também produzem respostas específicas nestas sub-regiões.

Estes dados sugerem que o hipocampo desempenha um duplo papel na resposta ao estresse, com a porção dorsal submetida à plasticidade adaptativa, talvez para facilitar o escape ou evitar o estressor, e a porção ventral envolvida nas facetas afetivas da experiência.

O estudo de Hawley DF, Morch K (2012) avaliou alterações específicas das sub-regiões na expressão de proteínas associadas com a plasticidade, incluindo o BDNF, sua forma imatura, pro-BDNF e pós sináptica da densidade-95 (PSD-95).

1.3 NEUROTROFINAS

Em 1953 foi identificada a primeira neurotrofina, o Fator de Crescimento do Nervo (Nerve Growth Factor – NGF). Esta descoberta ampliou o horizonte da neurobiologia para a identificação e elucidação das funções celulares.

Quase trinta anos após a identificação do NGF, o protótipo das neurotrofinas para os neurônios do sistema nervoso autônomo, foi isolado em 1982, em neurônios de porcos, um homólogo do NGF que foi chamado de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF). A partir de então, quatro membros adicionais da família das neurotrofinas foram identificados: Neurotrofina-3 (Neurotrophin-3-NT-3) em 1990, neurotrofina 4/5 (Neurotrophin-4/5-NT-4/5) em 1991, neurotrofina -6 (Neurotrophin-6-NT-6) em 1994 e neurotrofina-7 (Neurotrophin-7-NT-7) em 1998 (Lessmann et al.,2003).

A descoberta dos receptores das neurotrofinas ocorreu várias décadas após a identificação do NGF, e, sem dúvida, foi um avanço gigantesco na neurobiologia, especialmente porque forneceu ferramentas para a busca das rotas controladas pelas neurotrofinas [Ras, Rap-1, Cdc-42-Rac-Rho, como também MAPK, PI-3-Kinase e Phospholipase-C-C- γ (PLC- γ)]. Estas vias de sinalização intracelular moduladas pelas neurotrofinas estão envolvidas não apenas em mecanismos patológicos relacionados a

eventos de doenças, como também na modulação de plasticidade fisiológica. Como exemplo, cita-se a facilitação da memória em roedores e ativação de MAPK na região do CA1 pelo NGF (Walz et al.,2000).

A família dos receptores tirosina-quinases – Trk – é composta por três receptores que podem ser ativados por um ou mais neurotrofinas: NGF, BDNF, NT-3 E NT-4/5. A presença de TrkA, TrkB ou TrkC confere responsividade, respectivamente, ao NGF, BDNF ou NT-4/5 e NT-3. A presença de cadeias curtas de aminoácidos na região de cada receptor tem demonstrado regular a especificidade da resposta ao receptor Trk.

O receptor pan-neurotrofina, p75^{NTR}, também regula a resposta aos receptores Trk. Na presença de p75^{NTR}, o NT-3 é muito menos efetivo em ativar a TrkA, e o NT-3 e o NT-4/5 são muito menos efetivos em ativar o TrkB. Em outras palavras, a presença de p75^{NTR} aumenta a especificidade do TrkA e do TrkB aos seus ligantes primários, NGF e BDNF, respectivamente (Huang e Reichardt, 2003).

Estudos sobre as relações entre as neurotrofinas, seus receptores e seus efeitos ainda estão em andamento e muito precisa ser compreendido, justamente devido à grande complexidade dessas relações, além das cascatas específicas que ativam. Nos estudos sobre modelos de depressão, os antidepressivos aumentam a sinalização do TrkB, sendo estas dependentes da concentração do BDNF (Saarelainen et al.,2003). Além disto, uma das vias que sabidamente previne contra a apoptose é a cascata de sinalização promovida pela ligação do BDNF ao seu receptor TrkB (BDNF/TrkB) (Barde, 1994). Atualmente, também se sabe que o plexo coroide apresenta um importante papel na produção das neurotrofinas, principalmente quando o cérebro é exposto a algum tipo de insulto.

Diversos estudos têm sugerido que a indução do BDNF/TrkB é um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos terapêuticos dos estabilizadores de humor e dos antidepressivos (Coyle e Duman, 2003; Nibuya et al.,1995). Por exemplo, tem sido demonstrado que o uso do

lítio modula a fosforilação do receptor TrkB e do CREB (Einat et al., 2003; Rantamäki et al., 2006).

Nestas breves observações, podemos ver que as neurotrofinas promovem um jogo excepcionalmente variado de respostas que requerem, por sua vez, um mecanismo altamente regulado de transdução de sinal (Schramm et al., 2005), onde o antagonismo pode desempenhar um papel importante na biologia das neurotrofinas (Brodski et al., 2000).

1.3.1 BDNF

O BDNF foi descoberto em 1982 (Barde et al., 1982) como a segunda de uma família de moléculas com atividade neurotrófica cuja primeira a ser identificada foi o NGF (Levi-Montalcini e Hamburger, 1951).

O BDNF é considerado a principal neurotrofina do cérebro, sendo produzido principalmente pela glia e pelos núcleos neuronais. O BDNF tem grande expressão no hipocampo, neocortex, amígdala e cerebelo (Shimizu et al., 2003). O BDNF faz a modulação de diversas funções sinápticas, induzindo estímulo à maturação, nutrição, crescimento e integridade neuronal.

As neurotrofinas, em especial o BDNF, parecem estar implicadas na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Evidências clínicas e pré-clínicas indicam que o BDNF desempenha papel fundamental na plasticidade neuronal e memória. O BDNF parece mediar os principais processos dependentes de estímulos externo, isto é, aprendizado, experiências, memórias, ou seja, as suas características o tornam um potencial mediador neurobiológicos dos efeitos das experiências de vida. Os antidepressivos e os estabilizadores de humor são capazes de aumentar os níveis séricos de BDNF (Frey et al., 2006). A administração crônica de antidepressivos aumenta a expressão de BDNF no hipocampo, bem como no CPF (Duman et al., 2000). Também tem sido demonstrado que o

tratamento crônico com lítio ou VTP aumenta a expressão de BDNF em cérebro de ratos (Fukumoto et al.,2001).

Os antidepressivos ISRS inibem a receptação de serotonina em poucas horas, mas os efeitos antidepressivos só ocorrem, em geral, após duas semanas. Este fato sugere que os antidepressivos podem atuar através de mudanças adaptativas na transdução de sinal intracelular (Nestler et al.,2002; Gonul et al.,2005). A serotonina tem efeitos protetores neuronais através da ativação do AMPc e CREB, que levam à expressão do BDNF (Zuccato e Cattaneo, 2007).

Existe um crescente número de evidências sugerindo que a via de sinalização do BDNF/TrkB parece estar envolvida na fisiopatologia do transtorno do humor, bem como na ação dos antidepressivos e dos estabilizadores de humor (Hashimoto et al.,2004).

O tratamento farmacológico do TB visa prevenir novos episódios de mania de depressão. Os estabilizadores de humor especialmente o lítio e o VTP, são tidos como fármacos de primeira linha no tratamento agudo e crônico do TB (Yatham LN et al., 2005). Estudos mostram que as características neuroprotetoras do lítio e VTP podem ser as responsáveis pelos seus efeitos terapêuticos e um dos mecanismos implicados seria o da liberação de neurotrofinas (Rosa et al.,2006; Cunha et al., 2006; Laeng et al., 2004).

O tratamento crônico do lítio ou VTP produz efeitos protetores contra excitotoxicidade e morte celular induzidas pelo glutamato (Shao et al., 2005). Em relação ao BDNF, existem muitas evidências quanto ao seu papel a longo prazo na plasticidade sináptica no hipocampo e no neocórtex. A aplicação de BDNF exógeno realça a eficácia pré-sináptica aumentando a liberação do glutamato em sinapses excitatórias (Lessmann et al.,2003).

Especificamente sobre o Li, sabe-se que ele proporciona uma regulação positiva na sobrevivência celular. Além de prevenir a apoptose e o retardo da neurogênese após danos agudos no cérebro (Wada et al., 2005).

1.4 AS VIAS DOPAMINÉRGICAS

As quatro maiores vias dopaminérgicas bem desenvolvidas no cérebro, são: Via mesolímbica, via mesocortical, via nigroestriatal e a via tuberoinfundibular.

A dopamina é um neurotransmissor monoaminérgico da família das catecolaminas, produzido pela descarboxilação de dihidroxifenilalanina (DOPA). É produzida principalmente pela substância nigra e na área tegmental ventral (VTA). Está envolvida no controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição, sono e memória.

É precursor natural da adrenalina e da noradrenalina, outras catecolaminas com função estimulante do sistema nervoso central;

1.4.1 VIA MESOLÍMBICA

Esta via conecta a área tegmental ventral (VTA) ao córtex pré-frontal e ao sistema límbico através das amígdalas, do hipocampo e do núcleo accumbens. Esta via está envolvida em muitos comportamentos, como sensações prazerosas, a poderosa euforia das drogas de abuso, bem como delírios e alucinações da psicose (considerados sintomas positivos);

A ação do BDNF na via dopaminérgica mesolímbica em modelos animais de estresse pode ser um caminho para compreender seu papel na aquisição disfuncional da memória traumática característica do TEPT (transtorno de estresse pós-traumático) como demonstrado no trabalho de Simone Hauck – “ Alteração dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro no transtorno de estresse pós-traumático” – Em um modelo denominado “social defeat stress”, ratos expostos à agressão repetida por pares desenvolvem uma aversão duradora ao contato social, que pode ser parcialmente revertida por administração continuada de antidepressivos. Utilizando uma linhagem de ratos com Knockdown do gene do BDNF especificamente na via dopaminérgica mesolímbica, Berton e cols, demonstraram que o BDNF é necessário para o desenvolvimento da aversão social nesse modelo. O perfil genético

no núcleo accumbens (NAc) indica que o Knockdown do gene do BDNF nessa via oblitera o efeito da agressão repetida na expressão gênica nesse circuito, efeito similar ao observado com o uso continuado de antidepressivo. Esses achados estabelecem um papel essencial do BDNF, intermediando as modificações neuronais duradoras e a plasticidade de comportamento em resposta a experiências sociais aversivas.

Krishnan e cols., ao propor um modelo baseado em parâmetros moleculares e eletrofisiológicos para avaliar as características associadas à resiliência no modelo de “social defeat stress”, encontraram que ratos em que não ocorria aumento da expressão do BDNF no NAc eram mais resilientes aos efeitos deletérios do estresse como evitação social, estilo de coping passivo e anedonia (Krishnan, Han et al. 2007).

Em um modelo de depressão em ratos, que utilizou como parâmetro o tempo decorrido até a imobilidade em um teste de estresse de natação, Eisch e cols, evidenciaram um papel pró-depressivo do BDNF na via mesolímbica VTA-Nac. A da injeção de BDNF na VTA foi associada à latência até imobilização 57% mais curta; enquanto a inoculação da forma truncada do receptor TrkB (de efeitos dominantes negativos) resultou em uma latência até 5 vezes superior comparada a inoculação da forma longa (Eisch, Bolanos et al. 2003). Em conjunto, essas evidências sugerem que tanto estressores quanto antidepressivos parecem exercer papéis opostos no hipocampo e na VTA-NAc.

1.4.2 VIA NIGRO-ESTRIATAL

Inicia-se na área tegmentar ventral (ATV), pertencente à formação reticular e à substância negra do mesencéfalo. Na substância negra origina-se a via nigro-estriada ou nigroestriatal, que termina no corpo estriado, sendo muito importante para o controle da atividade motora somática.

As lesões dessa área dão origem à Doença de Parkinson. Medicamentos que diminuem ou inibem a atividade esta área causam sintomas de Parkinsonismo, que é composto por Rigidez muscular (sinal da roda denteadada), bradicinesia e instabilidade postural

1.4.3 VIA MESOCORTICAL

A via mesocortical é uma via neuronal que conecta a área tegmental ventral ao córtex cerebral, em particular aos lobos frontais. É uma das quatro maiores vias dopaminérgicas do cérebro. É essencial para a função normal cognitiva do córtex pré-frontal dorsolateral e pensa-se estar envolvida em aspectos de motivação e resposta emocional.

Esta via pode estar associada ao sistema cerebral que funciona anormalmente no caso das psicoses, como na esquizofrenia. Pensa-se estar associada aos sintomas negativos da esquizofrenia que incluem a avolição, alogia e embotamento afetivo. Esta via está amplamente associada com a via mesolímbica.

1.4.4 VIA TUBEROINFUNDIBULAR

A via tuberoinfundibular refere-se a uma população de neurónios dopaminérgicos no núcleo arcuado do hipotálamo médio-basal que se projetam até à eminência média. É uma das quatro principais vias dopaminérgicas do cérebro.

A dopamina libertada neste local regula a secreção da prolactina a partir da glândula adenoipófise.

Algumas drogas antipsicóticas bloqueiam a dopamina na via tuberoinfundibular, o que pode causar um aumento dos níveis de prolactina no sangue (hiperprolactinemia). Isto pode provocar lactação anormal, mesmo em homens, desregulações do ciclo menstrual em mulheres, problemas visuais, dores de cabeça e disfunções sexuais.

2 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados em alguns artigos científicos, como: Hawley e Morch (2012); Simone Hauck (2010); Nooshinfar, Meisami e Baghban (2011); Ward, Summers, Vickers (2014), dentre outros, tem demonstrado a influência do BDNF e do estresse na consolidação da memória.

Vários estudos têm demonstrado que o BDNF está diretamente ligado ao processo de aprendizado e formação da memória, como uma das principais neurotrofinas da via dopaminérgica mesolímbica.

A expressão do BDNF no hipocampo parece mediar os principais processos dependentes de estímulos externo, isto é, aprendizado.

Estudos tem demonstrado que o nível de BDNF aumenta dependendo do nível de estresse e que a consolidação da memória diminui, sugerindo que o nível de BDNF é inversamente proporcional em relação a consolidação da memória em animais sob estresse.

O estudo de Nooshinfar, Meisami e Baghban (2011); mostrou que o estresse por imobilização aumenta rapidamente a expressão do gene BDNF no hipocampo para um estresse de curto prazo, enquanto que, para um estresse por imobilização de longo prazo ocorre o declínio do BDNF.

Já o artigo de Simone Hauck (2010) demonstrou que o estresse crônico provoca o aumento da expressão do BDNF na região hipocampal, através de estudos eletrofisiológicos.

Alguns estudos, Hawley e Morch (2012), têm demonstrado que o estresse interfere de forma diferente na região do hipocampo dorsal e ventral, sendo relacionado a navegação espacial e a respostas emocionais a estímulos excitantes, respectivamente.

O aumento do BDNF na via dopaminérgica VTA-NAc (área tegmental ventral e núcleo accumbens) já foi implicado nos processos de sensibilização comportamental, dependente do contexto ambiental, induzidos por cocaína (Sorg and Kalivas 1991),

reforçando o papel crucial do BDNF sobre o aprendizado-memória, no fenômeno comportamental associativo.

Por outro lado, um estudo demonstrou que o aumento crônico generalizado da expressão do BDNF no SNC levou a uma série de deficiências de aprendizado e prejuízo na memória de curto prazo (Cunha, Angelucci et al, 2009). Nesse mesmo sentido, alguns autores sugerem que o aumento do BDNF observado nos quadros epilépticos poderia refletir um efeito neurotóxico e não compensatório nessa patologia, por mecanismos de excitação neuronal excessiva (Tapia-Arancibia, Rage et al. 2004).

O artigo de Ward, Summers, Vickers (2014) concluiu que o polimorfismo da proteína Val66Met, que influencia a secreção do gene BDNF, afeta o envelhecimento de vários tipos de memória.

Um estudo que avalie o nível de BDNF na região do hipocampo ventral, assim como os níveis do seu precursor proBDNF, pode levar a elucidar algumas deficiências da consolidação da memória de longo prazo.

O alto estresse provocado em algumas situações de aprendizado pode advir a aquisição disfuncional da memória e aprendizado o que justifica a necessidade de mais estudos sobre as bases neurobiológicas relacionadas à interferência do BDNF nesse processo.

O envolvimento do mecanismo de formação da memória e aprendizado; o acúmulo de evidências, em modelos animais, do envolvimento do BDNF nos processos de memória (relacionado ao hipocampo de ambas as partes – ventral e dorsal) e a escassez de estudos que avaliem o BDNF nas diferentes sub-regiões do hipocampo, principalmente a ventral, fazem do BDNF um importante candidato em pesquisas que objetivem ampliar o estudo do papel estressante na região hipocampo ventral.

Este estudo contribuirá significativamente para possíveis abordagens na compreensão do efeito do BDNF na consolidação da memória e a interferência que os fatores estressantes podem ocasionar.

3 CONCLUSÃO

É certo o papel crucial do BDNF em relação a consolidação da memória, porém como demonstrado neste trabalho, ainda existe divergência com relação ao nível do BDNF em relação a esta consolidação. Por exemplo, o artigo do cientista Nooshinfar e Baghban (2011) demonstrou que o aumento do BDNF em animais sob estresse de imobilização, promove a diminuição da memória explícita, isso em curto prazo. Já o artigo de Vickers (2014) demonstrou que a diminuição do BDNF afetaria a consolidação de alguns tipos de memória.

Outros artigos – Hawley (2012) aposta que o estresse atuaria de forma diferente no hipocampo, assim sendo, o nível do BDNF também seria afetado de forma diferente.

O que este trabalho propõe é que se conseguirmos testar em camundongos a influência do nível do BDNF na influência, tanto positiva, quanto negativa, na consolidação da memória explícita, poríamos fazer uma correlação para os outros tipos de memória.

E após a confirmação sobre até que ponto o nível do BDNF influencia nesta consolidação, entraríamos com outra variável que seria o estresse por imobilização, para verificar se este tipo de estresse afetaria em algum sentido – positivamente ou negativamente – a consolidação da memória.

O fato é que o BDNF é um excelente marcador neurobiológico para a consolidação da memória, agora o que falta é saber até que ponto o seu nível pode afetar ou não nesta consolidação.

E se o estresse afetar de forma negativa nesta consolidação poríamos concluir que levando em conta o fato que o estresse esteja muito presente no cotidiano da vida estudantil, seria ele um fator determinante na formação da memória? E se criássemos ambientes menos estressantes, poríamos melhorar esta consolidação? Enfim, estas são algumas hipóteses que podíamos chegar após analisarmos os níveis do BDNF cerebral, lembrando que para estudos

mais avançados, trabalharíamos com o nível do BDNF periférico e isso também seria outra variável que precisaria de ser feita uma correlação.

Mas, o que podemos concluir aqui; é saber até que ponto o nível do BDNF afeta ou não na consolidação da memória explícita. Para depois avaliar a influência do estresse sobre este nível e aí sim determinar o BDNF como um fator neurobiológico crucial na consolidação da memória. Para quem sabe, criamos um ambiente cada vez mais favorável para uma melhor memória/aprendizado.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRECHT, M., FREYSCHMIDT, J. Clinical aspects, radiology and diferencial diagnosis of stress fracures. Review German, 1998. BACCARO MR., LARSSON MH. Endocardial fibroelastosis in a dog. J Small Anim Pract, 1997.
- BARDE YA., HERZOG KH. Expression of the BDNF gene in the developing visual system of the chick. Development, 1994.
- BAUM, W. *Compreender o Behaviorismo*. Artes Médicas, 1999.
- BERNARDES L., OLIVEIRA M. Collateral circulation can influence the asymptomatic ST segment depression in stress tests performed after percutaneous coronary angioplasty. Ver Port Cardiol, 1997.
- BERTON, O., O. A MCCLUNG, et al. Essencial role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science, 2006.
- BEYER, Hugo Otto. O fazer psicopedagógico: a abordagem de Reuven Feuerstein a partir de Piaget e Vygotsky. Porto Alegre: Mediação, 1996.
- BRODSKY FM., BEATTIE EC. NGF signals through TrkA to increase clathrin at the plasma membrane and enhance clathrin mediated membrane trafficking. J Neurosci, 2000.
- CAHILL, L., and J. L. MCGAUGH. (1996). Modulation of memory storage. *Current Opinion in Neurobiology* 6:237-242
- CARDOSO C., LINNEN AM. Coping style moderates the effect of intranasal oxytocin on the mood response to interpersonal stress. Exp Clin sychopharmacol, 2000 e 2012.
- CARVALHO FA., LAMMOGLIA MA. Breed affects thermoregulation and epithelial morphology in imported and native cattle subjected to heat stress. J Amim Sci, 1995.
- COYLE JT., DUMAN RS. Finding the intracelular signaling pathways affected by mood disorder treatments. Neuron, 2003.
- CUNHA C., ANGELUCCI A. Brain derived neurotrophic factor (BNDF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments. Neurobiol Dis, 2009.
- DA SILVA, W.N., BONINI, J.S., BEVILAQUA, L.R., MEDINA, J.H., IZQUIERDO, I., CAMMAROTA, M. Inhibition of mRNA synthesis in the hippocampus impairs consolidation and reconsolidation of spatial memory. Hippocampus, Vol 18(2008), pp. 29-3
- DUCAN, C.P. (1949) The retroactive of electroshock on learning. J. Comp. Phychol. 42:32-44.

- DUMAN RS., FUJIMAKI K. Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant induction of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 2000.
- EINAT H., YAN P. The role of the extracellular signal regulated Kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci*, 2003.
- EISCH, A. J., C. A. BOLANOS, et al. Brain derived neurotrophic factor in the ventral midbrain nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry*, 2003.
- ESTEVE JM., MOMPO J. Oxidative damage to mitochondrial DNA and glutathione oxidation in apoptosis: studies in vivo and in vitro. *Faseb J*, 1999.
- FREY BN., CUNHA AB. Serum brain derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*, 2006.
- FUKUMOTO T., MORINOBU S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*, 2001.
- FURTADO, O; TEIXEIRA, M.L.T.; BOCK, A.M.B. *Psicologias: uma introdução ao estudo da Psicologia*. São Paulo: Saraiva, 1999
- GOMES, Cristiano Mauro Assis. *Feuerstein e a construção mediada do conhecimento*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- HASHIMOTO E., SAKAI R. Attenuation of brain derived neurotrophic factor (BDNF) by ethanol and cytoprotective effect of exogenous BDNF against ethanol damage in neuronal cells. *J Neural Transm*, 2005.
- HAWLEY DF., MORCH K. Differential response of hippocampal subregions to stress and learning. *Plos One*, 2012.
- HUANG Q., LIU WW. Effect of neurotrophic factors and growth factors on adult human retinal cells in vitro. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2003.
- KRISHNAN, V., H. HAN, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 2007.
- LAZARUS RS. Puzzles in the study of daily hassles. *J Bhav Med*, 1984.
- LEE, A.C.H., BUCKLEY, M.J., GAFFAN, D., EMERY, T., HODGES, J.R., GRAHAM, K.S., 2006. Differentiating the roles of the hippocampus and perirhinal cortex in processes beyond long-term declarative memory: a double dissociation in dementia. *J. Neurosci*. 26, 5198-5203.
- LESSMANN V., GOTTMANN K. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*, 2003.

- LEWIS DJ, MISANIN JR, MILLER RR. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 1968.
- LIPP EJ., Deane D. Cardiovascular disease risks in adolescent males. *Appl Nurs Res*, 1996.
- MALAGRIS. Dietary protein restriction stress in the domestic turkey induces hypofunction and remodeling of adrenal steroidogenic tissue. *Gen Comp Endocrinol*, 1998.
- McGaugh JL, Memory, a Century of Consolidation, *Science*, 2000, 287: 248-253
- McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science*. 153, 1351-1358, 1996.
- MEIER, Marcos; GARCIA, Sandra. *Mediação da aprendizagem: contribuições de Feuerstein e de Vygotsky*. Curitiba: MSV, 2007
- Missanin JR, Miller RR, Lewis DJ 1968. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after activation of a consolidated memory trace. *Science* 160:554-555.
- MOLINA V., ZURITA A. An endogenous opiate mechanism seems to be involved in stress-induced anhedonia. *Eur J Pharmacol*, 1996.
- Nader K, Schafe G.E, Le Doux J.E (2000b) The labile nature of consolidation theory. *Nat. Rev. Neurosci.* 1:216-219.
- Nader K, Schafe G.E, Le Doux J.E, (2000^a) Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 406:722-726.
- NESTLER EJ., AKBARIAN S. Brain derived neurotrophic factor is essential for opiate induced plasticity of noradrenergic neurons. *J Neurosci*, 2002.
- NOOSHINFAR E., AKBARZADEH Baghban A. Effects of increasing durations of immobilization stress on plasma corticosterone level, learning and memory and hippocampal BDNF gene expression in rats. *Neurosci Lett*, 2011.
- PERKINS RJ., ALLEY PG. Sources of stress and satisfaction in crown health enterprise senior medical staff. *N Z Med*, 1995.
- RAMOS FJ., EMANUEL BS. Frequency of the common fragile site at xq27.2 under conditions of thymidylate stress: implications for cytogenetic diagnosis of the fragile syndrome. *Am J Med Genet*, 1992.
- REINHOLD WC., MILLER LD. Transcriptional regulation of mitotic genes by camptothecin-induced DNA damage: microarray analysis of dose and time dependent effects. *Cancer Res*, 2002.
- ROSA AR., CUNHA AB. Serum brain derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*, 2006.

- SAARELANEN T., KOPONEN E. Exacerbated status epilepticus and cell loss, but no changes in epileptogenesis, in mice with increased brain derived neurotrophic factor signaling. *Neuroscience*, 2003.
- Sara SJ, Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning Memory*, 2000, 7: 73–84.
- SCHRAMM A., SCHULTE JH. Biological effects of TrkA and TrkB receptor signaling in neuroblastoma. *Cancer Lett*, 2005.
- SHAO C., ZHANG SX. Pigment epithelium derived factor (PEDF) is an endogenous antiinflammatory factor. *FASEB J*, 2006.
- SHIMIZU E., HASHIMOTO K. Serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neurosci Lett*, 2003.
- SIMONE Hauck., KAPCZINSKI F. Serum brain derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010.
- SORG O., ANTILLE C. Amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. A case report with analysis of cytokine expression. Profile in skin lesions of cutaneous neutrophilic lupus. *L Pharmacol Sci*, 2005.
- SPEAR, N.E.; MUELLER, C.W. Consolidation as a function of retrieval. In: Weingartner, H.; Parker, E.S., eds. *Memory consolidation psychobiology of cognition*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum, 1984. p.111-47.
- STAATS, A.W. Behaviorismo social: uma ciência do homem com liberdade e dignidade. In: *Arquivos brasileiros de psicologia* 32(4): 97-116, 1980
- SUMMERS MJ., WARD DD. APOE and BDNF Val66Met polymorphisms combine to influence episodic memory function in older adults. *Behav Brain Res*, 2014.
- TAPIA Arancibia L., RAGE F. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*, 2004.
- WADA A., YOKOO H. Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Sci*, 2005.
- Walz R., LENZ G. Time dependent enhancement of inhibitory avoidance retention and MAPK activation by post training infusion of nerve growth factor into CA1 region of hippocampus of adult rats. *Eur J Neurosci*, 2000.
- YATHAM LN. Translating knowledge of genetics and pharmacology into improving everyday practice. *Bipolar Disord*, 2005.

ZUCCATO C, De March. Cortical expression. Of brain derived neurotrophic factor and type 1 cannabinoid receptor after striatal excitotoxic lesions. Neuroscience, 2008.