

Claudio Da Cunha

MEMORIAL

Curitiba

2015



Claudio Da Cunha

MEMORIAL

Apresentado à Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para a progressão para a classe de Professor Titular conforme resolução N° 10/14 do CEPE.

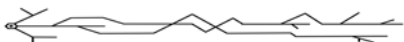
Curitiba

2015



*Dedico esta tese aos alunos e colegas de trabalho
que me ajudaram a driblar as dificuldades e a fazer do nosso
Laboratório de Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso Central
um lugar produtivo;
um marco em nossa vida acadêmica.*

*Sem utopia não há progresso.*¹



¹ Szachi, G. *As Utopias ou a Felicidade Imaginada*, RJ: Ed Paz e Terra, 1972.

SUMÁRIO

1. Apresentação	1
2. Atividades de ensino e orientação	2
2.1. Graduação	2
2.2. Pós-graduação	3
2.3. Atividades de orientação	4
3. Pós-doutorado e experiência internacional	5
4. Produção intelectual.....	6
4.1. Liderança de grupos de pesquisa	6
4.2. Coordenação de projetos de pesquisa.....	10
4.3. Publicações	16
4.3.1. Estudos do papel de neurotransmissores atuando na amígdala e no hipocampo sobre a consolidação da memória	17
4.3.2. Screening de produtos naturais com efeito anti-demência.....	20
4.3.3. Estudos de modelos animais da doença de Parkinson	22
4.3.4. Estudos sobre o papel dos núcleos da base na seleção de ações	31
4.3.5. Outros temas.....	35
4.3.6. Capítulos de livros	40
5. Atividades de extensão, palestras, organização e participação em eventos	41
6. Outras atividades acadêmicas	43
6.1. Participação em bancas de concurso e defesas de tese	43
6.2. Participação em atividades editoriais	43
6.3. Consultoria em órgãos de fomento à pesquisa	44
7. Funções administrativas e de representação	44

7.1. Cargos de Chefia na UFPR.....	44
7.2. Atuação em sociedades científicas	44
8. Projetos em andamento e perspectivas	47

Informações suprimidas em decorrência da Lei
Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD)
- Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018.

Informações suprimidas em decorrência da Lei
Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD)
- Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018.

Iniciei minha vida acadêmica tendo como tema de pesquisa a Neurobiologia da Memória. Dentro desta área, desde 1999 pesquiso o papel da dopamina e dos núcleos da base na aprendizagem e memória. Em função de minhas descobertas e também do que tenho aprendido na literatura desse tema de pesquisa, hoje seria mais apropriado dizer que estudo o papel dos núcleos da base na seleção de ações motoras.

2. Atividades de ensino e orientação

2.1. Graduação

Desde que ingressei como professor no Departamento de Farmacologia da UFPR dedico em média de 8 a 12 horas semanais à docência. Acredito que o meu papel como professor universitário seja o de instigar a curiosidade científica de forma a despertar o interesse dos alunos pelo estudo. Para tanto, procuro ministrar aulas bem fundamentadas e atualizadas, bem como provocar a participação dos alunos com perguntas. Muitos alunos descobrem sua vocação pela Ciência na sala de aula e, principalmente, em estágios de iniciação científica. Na UFPR, orientei mais de 20 estagiários de iniciação científica e monografias de conclusão de curso e muitos desses alunos ingressaram na pós-graduação. Vários dos meus ex-alunos que cursaram medicina decidiram por se especializar em neurologia ou psiquiatria. Alguns alunos de biologia e farmácia decidiram fazer um mestrado. Acredito que minhas aulas tenham contribuído para que esses alunos descobrissem essa vocação. Atualmente, oriento outros 3 alunos de iniciação científica.

Na graduação, já lecionei farmacologia básica, neuropsicofarmacologia e neurociência para alunos dos seguintes cursos universitários:

- Biologia
- Biomedicina
- Medicina

- Odontologia
- Farmácia
- Saúde Ocupacional
- Residência Médica em Psiquiatria
- Medicina Veterinária

2.2. Pós-graduação

Juntamente com meus colegas do Departamento de Farmacologia da UFPR, iniciamos um curso de especialização em farmacologia em 1995. Em 2000 credenciamos nosso Programa de Mestrado em Farmacologia junto à CAPES. Em 2005 credenciamos nosso doutorado (nota 4). Nesse Programa de Pós-Graduação temos uma área de concentração em neurociência onde atuo como orientador de mestrado e doutorado. Estou credenciado também junto ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular da UFPR (nota 6).

Durante os anos de atuação na pós-graduação tenho ofertado de forma alternada de uma a duas das seguintes disciplinas por ano:

- Neurobiologia da Memória
- Drogas com Ação Sobre o Sistema Nervoso Central
- Princípios de Neurociência
- Neuroquímica Básica

2.3. Atividades de orientação

O meu envolvimento com a formação de recursos humanos se iniciou nos primeiros anos na UFPR. Além da orientação de alunos de iniciação científica, dois colegas professores da UFPR, Miriam Angelucci e Anete Ferraz, fizeram seu doutorado sob minha orientação. Nos programas de Pós-graduação de Farmacologia e Bioquímica da UFPR já orientei teses de mestrado e doutorado dos seguintes alunos: Marcelo Machado Ferro; Scheila Maria Graczyk Takayasu; Michele Lima Gregório; Evellyn Cláudia Wietzikoski; Lucélia Mendes dos Santos; Márcio Henrique de Carvalho Silva; Ivana Kouzmine; Roberta Jolly Ferreira Braga; Samantha Wietzikoski; Edmar Miyoshi; Laura Milena Nitola Pulido; Etiéli Mara Wendler; Bernardo Correia de Lima; Suelen Lúcio Boschen; Patrícia Andréia Dombrowski; Mariza Bortolanza. Estiveram sob minha orientação durante seu pós-doutorado Maria Inês Bellissimo, Tadeu de Souza e Patricia Dombrowski. Também orientei 12 alunos de especialização e 11 alunos de iniciação científica. Atualmente, estou orientando 4 alunos de mestrado, 3 alunos de doutorado, um aluno de pós-doutorado e 3 alunos de iniciação científica.

Meu estilo de orientação é baseado nos seguintes princípios: A criatividade e o estilo dos alunos precisam ser valorizados e respeitados; cabe ao orientador ajudá-los a conduzir seus esforços para um resultado reconhecido pela comunidade científica. Procuro ajudá-los a desenvolver uma formação teórica sólida e a auto-suficiência e independência no laboratório. Além do acompanhamento diário e informal de suas atividades teóricas e práticas, mantemos seminários semanais de atualização da literatura científica.

3. Pós-doutorado e experiência internacional

Além dos dois anos em que trabalhei na Argentina, com bolsa de doutorado sanduíche, em 1996 tive uma experiência como *post-doc* no laboratório do Dr. James McGaugh no Centro de Memória na Universidade da Califórnia em Irvine, EUA. Nesta ocasião, realizamos um estudo que mostrou que o núcleo basolateral (mas não o central) da amígdala é responsável pela mediação dos efeitos do antagonista benzodiazepínico flumazenil na melhora de memórias aversivas. Em 2001 atuei como pesquisador visitante na Universidade de Bath (Inglaterra) onde trabalhei com a Dra. Susan Wonnacott em uma pesquisa sobre a liberação de dopamina de estriossomas do estriado de rato modulada pela cafeína.

Sempre que possível tenho aproveitado minhas viagens a congressos internacionais para visitar pesquisadores da minha área, apresentar seminários aos pares e discutir meus resultados e projetos. Já visitei os seguintes pesquisadores: Lynn Nadel, Bruce McNaughton, Carol Barnes e Michael Frank (*University of Arizona, Tucson, EUA*), Mark Packard (*Texas A&M University, College Station, EUA*), Ignacio Morgado e Margarita Nicolovius (*Universidad Autónoma de Barcelona, Espanha*), Philip Winn (*University of St. Andrews, St. Andrews, Escócia*), Sara Cruz Morales (*Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Cidade do México*), Roberto Prado Alcalá e Gina Quirarte (*UNAM, Querétaro, México*), Almira Vazdarjanova (*Medical College of Georgia, Alberta, EUA*), Marise Parent (*Georgia State University, Atlanta, EUA*), Rainer

Schwarting (*Philipps-University of Marburg, Alemanha*), Joseph Huston (*University of Duesseldorf, Alemanha*), Serge Ferré (*National Institute of Drug Abuse, Baltimore, EUA*), Norman White (*McGill University, Montreal, Canadá*). Kendal Lee (*Mayo Clinic, Rochester, MN, EUA*), Donita L. Robinson (*University of North Carolina, Chapel Hill, USA*).

Entre setembro de 2012 e agosto de 2013 atuei como pesquisador visitante no laboratório do Dr. Charles D. Blaha com uma bolsa de Pesquisador Sênior da CAPES. Esse foi um investimento de tempo com ótimo retorno. O que aprendi com essa experiência tem sido de grande ajuda para implantar em meu laboratório as técnicas de eletroquímica *in vivo* e de registro eletrofisiológico em animais acordados. Para aprender a última técnica permaneci nos últimos 3 meses desse período no laboratório de eletrofisiologia do Dr. Detlef Heck na University of Tennessee.

4. Produção intelectual

4.1. Liderança de grupos de pesquisa

Em 1992, antes mesmo de concluir meu doutorado, fui admitido por concurso público como professor no Departamento de Farmacologia da UFPR. Meus colegas me concederam, em caráter extraordinário, uma licença de 6 meses para terminar meus experimentos em Buenos Aires.

Iniciar um laboratório de neurobiologia da memória em um departamento sem pós-graduação e sem tradição em pesquisa foi uma experiência dura. Associei-me a colegas que se valeram da experiência de pós-graduação para

montar um laboratório de comportamento. Eram eles o Prof. Romeu Schultz (um ex-aluno de doutorado do Dr. Izquierdo), a Profa. Maria Tereza Schultz, a Profa. Roseli Lacerda, a Profa. Estela Muñoz, a Profa. Miriam Angelucci e a Profa. Anete Ferraz. Graças a eles pude contar com um laboratório equipado com bancadas, um pequeno biotério, um labirinto em cruz elevado e um campo aberto. Consegui mais uma sala para guardar a vidraria que consegui juntar para chamá-lo de laboratório de neuroquímica. Neste momento, foi de grande valia os dois princípios que aprendi com o Dr. Izquierdo:

1. Pode-se fazer Ciência de qualidade com criatividade e um mínimo de estrutura.
2. O que não se pode fazer no próprio laboratório, pode ser feito em colaboração.

Com esse grupo de pesquisadores em 1998 fundei e desde então sou o líder do grupo de pesquisa do CNPq intitulado “Laboratório de Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso Central” (www.dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6042205347578528). Nos anos que se seguiram pude equipar os laboratórios do meu grupo de pesquisa de forma bem mais adequada e pouco a pouco a dependência da infra-estrutura de outros laboratórios foi substituída por uma estrutura de meu próprio laboratório (sempre em parceria com meus colegas de grupo de pesquisa). Mantemos ainda muitas parcerias, mas hoje elas se baseiam mais no interesse científico de ambas as partes e, em muitos casos, em conciliar esses interesses com a missão de ajudar outros grupos de pesquisa com menor infra-estrutura que a temos hoje.

Hoje o nosso grupo de pesquisa do CNPq conta com 15 docentes pesquisadores e cerca de 60 alunos, sendo a infra-estrutura de laboratórios e equipamentos:

- (1) Duas salas climatizadas e com ciclo controlado de claro e escuro para a manutenção dos animais (ratos e camundongos) durante os experimentos.
- (2) Uma sala cirúrgica equipada com 3 estereotáxicos para pequenos animais (David Kopf), 3 bombas de infusão de alta precisão e instrumentação cirúrgica.
- (3) Três laboratórios para testes comportamentais com várias salas climatizadas e equipadas com circuito fechado de vídeo, adequadas para a realização de experimentos comportamentais com ratos e camundongos que conta, entre outros equipamentos; um sistema de análise de imagens com software que coleta automaticamente parâmetros comportamentais de diversos testes comportamentais (Anymaze); um sistema de monitoramento automatizado de comportamento rotatório de ratos (Columbus) – um teste para drogas anti- parkinsonianas; campo aberto para ratos e camundongos – um teste para ansiolíticos; labirinto em cruz elevado (ratos e camundongos) – outro teste para ansiolíticos; caixa monitorada de transição claro-escuro – outro teste para ansiolíticos e drogas de abuso; 6 caixas automatizadas para monitoramento de comportamento exploratório de camundongos – teste usado no estudo de ansiolíticos e psicoestimulantes; 4 tanques monitorados para o teste de natação forçada – um teste para anti-depressivos; 3 caixas automatizadas para condicionamentos de ratos nas tarefas de esquiva ativa e inibitória (Insight) – modelos de aprendizagem e memória com motivação aversiva;

um labirinto aquático de Morris com sistema de processamento de imagens (AVS-System) – um modelo de memória espacial; labirinto em T para ratos – teste de memória de trabalho; 3 caixas de condicionamento operante (Med Associates).

- (4) Um laboratório de neuroquímica que dispõe dos equipamentos básicos necessários para as dosagens de neurotransmissores e microdiálise in vivo: HPLC analítico com (Shimadzu) com detector eletroquímico (ESA); um equipamento de eletroforese capilar com detector de fluorescência induzida por laser (Beckman); sistema de microdiálise in vivo composto por cubas, bombas de micro-infusão, braço de contra-peso (Insight) e swivel (BAS) e instrumentação para confecção de sondas de microdiálise; ultrasonicador; pHmetro; micro-centrífuga refrigerada; vidraria, guilhotina para pequenos animais; freezers a -80°C e -20°C ; equipamentos para estudos de binding de receptores: homogeneizador Potter, suporte de filtros para membranas biológicas (Micropore), microcentrífuga refrigerada, vidraria e bateria de reagentes.
- (5) Um laboratório de eletroquímica com um estereotáxico para pequenos animais com 4 braços (David Kopf) com micro-manipuladores de eletrodos, um braço acoplado a uma broca de trepanação e outros acessórios necessários para o implante de eletrodos, um neuroestimulador, um sistema de registro amperométrico de alta precisão com 4 canais (Picostado E-corder 410 / eDAQ); 2 sistemas de voltametria cíclica de varredura rápida para registro de alterações de neurotransmissores em animais (WINCS, Mayo Clinic) acoplados a neuro-estimulador por cabo óptico (MINCS, Mayo Clinic); neuro-estimulador com 8 canais com

isolamento óptico (Master-8 cp / Isoflex , A.M.P.i), instrumentação para a construção de eletrodos com seletividade eletroquímica por neurotransmissores específicos; caixa de condicionamento instrumental (Med Associates) interfaciado com o sistema de eletroquímica WINCS.

- (6) Um laboratório de eletrofisiologia com um setup de registro eletrofisiológico de campo e de unidades isoladas em animais acordados (Omniplex – Plexon) interfaciado com um roteador montado sobre um labirinto radial e também a uma caixa de condicionamento instrumental (Med Associates) e a um sistema de vídeo (Cineplex, Plexon); neuroestimulador (Master-9 / Isoflex, A.M.P.i) e uma estação de preparação de microelétrodos.
- (7) Um laboratório de histologia equipado para histoquímica e imunohistoquímica com um setup de perfusão intra-cardíaca, vibrátomo (Leica), agitador de lâminas, criostato (Leica), lupa (Leica), microscópio óptico com sistema de fotodocumentação digital (Leica) e um microscópio de fluorescência com sistema de fotodocumentação digital (Olympus).

4.2. Coordenação de projetos de pesquisa

Os anos 1990 foram muito difíceis em termos de financiamento para a pesquisa. Quase não havia editais para projetos de pesquisa e a taxa de sucesso era baixíssima. Nas universidades federais não contávamos com um programa de infra-estrutura como o CT-INFRA. Faltava dinheiro até para consertar os equipamentos que estragavam. Para não parar de trabalhar com pesquisa precisei da ajuda de colegas do Departamento de Bioquímica da

UFPR (Profs. Fábio Pedroza, Emanuel de Souza, Leda Chubadzu, Berenicie Stefens, Glaci Zancan, Fany Reicher) e dos meus ex-orientadores de doutorado. Com o Dr. Izquierdo (UFRS) e com o Dr. Medina (Universidade de Buenos Aires) publiquei um estudo sobre o papel do óxido nítrico na consolidação da memória e outro estudo sobre a relação entre memória e ansiedade. Os professores da Bioquímica que trabalhavam em temas de pesquisa bem diferentes do meu me ajudaram de forma desinteressada, sem receber nada em troca além de se alegrarem com a sobrevivência científica de um egresso de seu programa de doutorado. Quando alguns dos colegas incrédulos me perguntavam – o que eles ganham com isso? – respondia com convicção: a satisfação de fazer a Ciência Brasileira progredir. Minha gratidão por eles é enorme.

O primeiro projeto de pesquisa que consegui financiamento foi financiado pela *International Foundation for Science* (IFS). Na época, a IFS havia definido “produtos naturais” como área prioritária para o financiamento de projetos na América Latina. Consegui financiamento para estes estudos também do CNPq, da Fundação Araucária e da Fundación Andes. Para conciliar esse tema com meus interesses propus a purificação de compostos que melhorassem a consolidação de memória a partir de plantas que causam convulsão no gado. Parti do princípio de que antagonistas GABAérgicos e agonistas glutamatérgicos em pequenas doses melhoram a consolidação da memória e em doses altas causam convulsões. Daí deduzi que plantas que causam convulsão no gado poderiam ser uma fonte desses compostos.

No final da década de 1990 iniciei uma nova linha de pesquisa sobre alterações cognitivas em modelos animais da doença de Parkinson. Para esses

estudos era crucial que, ao final dos experimentos, fosse feito um rigoroso controle neuroquímico e histológico das lesões: dosagens de dopamina estriatal e imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase, enzima encontrada em neurônios dopaminérgicos nigro-estriatais. Pude suprir a falta de condições técnicas do meu laboratório, associando-me a colegas da USP e da UNIFESP. As dosagens de catecolaminas foram feitas, inicialmente, em colaboração com o Dr. Éspér Cavalheiro e Dra. Maria da Graça Naffah- Mazzacoratti da UNIFESP-EPM. Depois com o Dr. Rodolfo Silveira, que trabalhava no laboratório do Dr. Marcus L. Brandão e, posteriormente, no laboratório da Dra. Janete Franci, da USP/RP. Os experimentos de imuno-histoquímica foram feitos em colaboração com o Dr. Newton Canteras na USP/SP. Hoje, ambas as técnicas são feitas de retina no meu laboratório. Além disso, agora oferecemos a mesma ajuda que tive no passado a outros colegas que não têm um HPLC em seus laboratórios. Já dosamos catecolaminas em amostras de tecido nervoso para os colegas Prof. Reinaldo Takahashi (UFSC), Profa. Ângela Wyse (UFRS), Prof. Rui Prediger, entre outros, além de disponibilizar o uso dessa técnica para outros colegas da UFPR.

Mais recentemente o foco dos meus estudos se voltou para a descoberta de mecanismos neurais usados por neurônios do estriado para selecionar ações motoras. Esses estudos demandam o uso de técnicas com maior resolução temporal para medir variações na liberação de neurotransmissores em uma escala de milissegundos e também de registro eletrofisiológico de unidades isoladas. Vários projetos submetidos ao CNPq, pró-Equipamentos CAPES, Fundação Araucária e CT-INFRA propiciaram o

estabelecimento dessas técnicas no meu laboratório e a sua aplicação nesses estudos.

Relação de projetos aprovados:

- 1992, International Foundation for Science" (IFS). Coordenador do projeto "Purification, biochemical and pharmacological characterization of memory enhancer compounds from the Brazilian plant *Mascagnia cordifolia*", U\$ 12,000.
- 1993, Fundação de Amparo à Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (FUNPAR). Coordenador do projeto "Curso temporal do efeito de benzodiazepinas sobre a memória", U\$ 2,000.
- 1996, Fundación Andes. Coordenador do Projeto "*Síntesis y caracterización farmacológica de algunos de algunos flavonoides relacionados con la sorbarina*", U\$ 6,000.
- Coordenei os seguintes projetos financiados pelo CNPq:
 - 1994, "O papel das benzodiazepinas endógenas e do GABA na modulação da memória e do aprendizado", R\$ 12.000,00.
 - 1995, "Caracterização de compostos com ação sobre o sistema nervoso central purificados de plantas tóxicas brasileiras", U\$ 46,000.
 - 1997, "Estudo das alterações comportamentais e neuroquímicas em modelos animais de memória e depressão em ratos tratados com MPTP: Um modelo experimental de parkinsonismo".

- 2002, “Estratégias farmacológicas e comportamentais para o tratamento da demência associada à doença de Parkinson”, U\$ 37,000
 - 2003, “Efeito da Cafeína e outros Antagonistas de Receptores da Adenosina na Reversão de Sinais de Parkinsonismo”, U\$ 7,000
 - 2005, “Estudo anátomo-funcional de evidências de uma organização somatotópica da substancia negra pars compacta de ratos”, U\$ 13,000.
 - 2008. “Estudo da liberação de dopamina no estriado de ratos durante o aprendizado da esquiva ativa de duas vias”, U\$ 17,000.
 - 2010, “Estudo do papel da dopamina estriatal no aprendizado”, U\$ 20,000.
 - 2013, “Estudo do papel das vias dopaminérgicas meso-estriatais na seleção de respostas motoras com consequências apetitivas e aversivas”, U\$ 52,000.
 - 2014, “Registro e estimulação elétrica das células place-to-go no estriado dorsomedial e núcleo accumbens de rato”, U\$ 12,000.
-
- Coordenei os seguintes projetos financiados pela Fundação Araucária:
 - 2004, “Estudo dos efeitos da cafeína, um antagonistas de receptores da adenosina sobre modelos animais de sintomas motores e cognitivos da doença de Parkinson”, U\$ 3,500.
 - 2006, “Estudo dos efeitos da cafeína e outros antagonista específicos do receptor A2A e da adenosina em modelos animais da doença de Parkinson”, U\$ 19.000,00.

- 2011, “Estudo do papel das vias dopaminérgicas espiraladas no controle de respostas motoras emocionais, cognitivas e de hábito”, U\$ 26,000.
- Participei como colaborador dos seguintes projetos:
 - 2006, MCT/CNPq, Instituto do Milênio Melhoramento da Produtividade Agrícola Brasileira via Fixação Biológica de Nitrogênio e Transgenia, PI: Fábio Pedrosa, coordenador do subprojeto “Purificação de aminas biogênicas de um banco metagenômico do solo da mata atlântica”, U\$ 52.000.
 - 2008, PRONEX CNPq/Fundação Araucária, “Prospecção da biodiversidade microbiana e identificação de moléculas bioativas pela metagenômica”, U\$ 60,000.
- Recursos aprovados para a compra de equipamentos:
 - 2009 CT-INFRA UFPR, área da saúde: Sistema de Registro eletrofisiológico para animais acordados (Omniplex) acoplado com sistema de imagem por vídeo (Cineplex) da Plexon, U\$ 174,602.
 - 2009, Pró-Equipamentos CAPES:
 - Criostato Leika: 14,466 Euros
 - Microscópio de campo claro Leica: 15,743 Euros
 - Microscópio de Fluorescência Olympus: U\$ 75,000.00
 - Freezer -80 oC : U\$ 11,410.00
 - 2011, REUNI/MEC, Estereotáxico de 4 braços Kopf, 35,130 Euros

- 2011, CT-INFRA UFPR, área da saúde, U\$ 277,815. Equipamentos:
 - Caixa automatizada de comportamento operante com interface para o sistema Plexon de registro eletrofisiológico (Med Associates)
 - Caixa automatizada de comportamento operante adaptada para registro eletroquímico (Med Associates)
 - Puller para preparação de eletrodos
 - Sistema de Fenotipagem comportamental (Noldus)
 - Sistema de registro e análise comportamental Observer (Noldus)
 - Sistema de análise de caminhada Cat-Walk (Noldus)

4.3. Publicações

Publiquei até o momento 97 artigos (85 catalogados pelo Institute of Scientific Information, ISI) e 5 capítulos de livro. Esses trabalhos já foram citados mais de 2000 vezes, sendo que 25 deles já foram citados mais de 25 vezes cada; sou o primeiro ou último autor de 20 desses 25 papers. Um entre os papers em que sou o autor-correspondente já foi citado mais de 90 vezes. Essas publicações podem ser classificadas da seguinte forma:

4.3.1. Estudos do papel de neurotransmissores atuando na amígdala e no hipocampo sobre a consolidação da memória

Nos papers relacionados abaixo contribuimos para o estabelecimento do conceito de que a liberação de neurotransmissores excitatórios (e.g. glutamato) na amígdala, no septo medial e no hipocampo melhora a consolidação da memória, enquanto a liberação de neurotransmissores inibitórios (e.g. GABA) dificultam a consolidação da memória. O efeito dos neuromoduladores da transmissão sináptica no sistema nervoso centrais (e.g. as monoaminas e a acetilcolina) também seguem o mesmo princípio: eles melhoram a consolidação da memória atuando em receptores excitatórios e pioram quando se ligam a receptores inibitórios. Mostramos ainda que situações ansiogênicas promovem a liberação de benzodiazepinas endógenas nessas estruturas cerebrais causando amnésia por inibir a aquisição de memórias aprendidas sob motivação aversiva (e.g. esquiva).

Izquierdo, I., Da Cunha, C., Huang, C.H., Walz, R., Wolfman, C., Medina, J.H.

Post-training down-regulation of memory consolidation by a GABA-A mechanism in the amygdala modulated by endogenous benzodiazepines. *Behavioral and Neural Biology*. 54, 105-109, 1990.

Ribeiro, R.L., Andreatini, R., Wolfman, C., Viola, H., Medina, J.H., Da Cunha, C.

The "Anxiety state" and its relation with rat models of memory and habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*. 72, 78-94, 1999.

Da Cunha, C., Huang, C.H., Walz, R., Dias, M., Koya, R., Bianchin, M., Pereira, M.E., Izquierdo, I., Medina, J.H. Memory facilitation by post-training

- intraperitoneal, intracerebroventricular and intraamygdala injection of Ro 5-4864. *Brain Research*. 544, 133-136, 1991.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Medina, J.H. Endogenous benzodiazepine modulation of memory processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 14, 419-424, 1990.
- Da Cunha, C., Roozendaal, B., Vazdarjanova, A., McGaugh, J.L. Microinfusions of flumazenil into the basolateral but not the central nucleus of the amygdala enhance memory consolidation in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 72, 1-7, 1999.
- Da Cunha, C., Wolfman, C., Huang, C.H., Walz, R., Koya, R., Bianchin, M., Medina, J.H., Izquierdo, I. Effect of post-training injections of flumazenil into the amygdala, hippocampus and septum on retention of habituation and of inhibitory avoidance in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 24, 301-306, 1991.
- Fin, C., Da Cunha, C., Bromberg, E., Schmitz, P.K., Bianchin, M., Medina, J.H., Izquierdo, I. Experiments suggesting a role for nitric-oxide in the hippocampus in memory processes. *Neurobiology of Learning and Memory*. 63, 113-115, 1995.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Huang, C.H., Walz, R., Wolfman, C., Medina, J.H. Post-training down-regulation of memory consolidation by a GABA-A mechanism in the amygdala modulated by endogenous benzodiazepines. *Behavioral and Neural Biology*. 54, 105-109, 1990.
- Wolfman, C., Dacunha, C., Jerusalinsky, D., Destein, M.L., Viola, H., Izquierdo, I., Medina, J.H. Habituation and inhibitory avoidance training alter brain

- regional levels of benzodiazepine-like molecules and are affected by intracerebral flumazenil microinjection. *Brain Research*. 548, 74-80, 1991.
- Izquierdo, I., Medina, J.H., Dacunha, C., Wolfman, C., Jerusalinsky, D., Ferreira, M.B.C. Memory modulation by brain benzodiazepines. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 24, 865-881, 1991.
- Medina, J.H., Pena, C., Piva, M., Wolfman, C., Destein, M.L., Wasowski, C., Da Cunha, C., Izquierdo, I., Paladini, A.C. Benzodiazepines in the brain - their origin and possible biological roles. *Molecular Neurobiology*. 6, 377-386, 1992.
- Izquierdo, I., Pereira, M.E., Da Cunha, C., Wolfman, C., Medina, J.H. Benzodiazepine receptor ligand influences on learning - an endogenous modulatory mechanism mediated by benzodiazepines possibly of alimentary origin. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 86, 169-171, 1991.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Medina, J.H., Jerusalinsky, D. Role of benzodiazepine/GABA-A receptors, and their interaction with other neurotransmitter systems. *Reviews in the Neurosciences*. 3, 11-24, 1992.
- Da Cunha, C., Ferreira, M.B.C., Jerusalinsky, D., Walz, R., Bianchin, M., Huang, C., Koya, R., Zanata, M., Medina, J.H., Izquierdo, I. Evidence that similar neurotransmitter mechanisms in amygdala, hippocampus and septum regulate memory consolidation of avoidance behavior in rats. *Ciência e Cultura* 43, 312-315, 1991.
- Izquierdo, I., Fin, C., Da Cunha, C., Medina, J.H. Synaptic messengers substances in memory processes. *Ciência e Cultura*. 47, 252-256, 1995.

- Da Cunha, C., Paula, L., Medina, J.H., Izquierdo, I. The amnestic effect of intraamygdala muscimol administration. *Comunicaciones Biologicas*. 9, 219-255, 1991.
- Vargas, K.M., Da Cunha, C., Andreatini, R. Amphetamine and pentylenetetrazole given post-trial 1 enhance one-trial tolerance to the anxiolytic effect of diazepam in the elevated plus-maze in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 30, 1394-1402, 2006.
- Baddeley, A., Bueno, O., Cahill, L., Fuster, J.M., Izquierdo, I., McGaugh, J.L., Morris, R.G.M., Nadel, L., Rottenberg, A., Xavier, G., Da Cunha, C. The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 33, 993-1002, 2000.

4.3.2. Screening de produtos naturais com efeito anti-demência

Estes trabalhos resultaram na purificação de um convulsivante (ricinina) e de compostos com perfil farmacológico semelhantes à cafeína (antagonistas do receptor A2A da adenosina), drogas que em pequenas doses melhoram a memória.

- Ferraz, A.C., Angelucci, M.E.M., Da Costa, M.L., Batista, I.R., De Oliveira, B.H., Da Cunha, C. Pharmacological evaluation of ricinine, a central nervous system stimulant isolated from *ricinus communis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 63, 367-375, 1999.
- Ferraz, A.C., Anselmo-Franci, J.A., Perosa, S.R., de Castro-Neto, E.F., Bellissimo, M.I., de Oliveira, B.H., Cavalheiro, E.A., Naffah-Mazzacoratti,

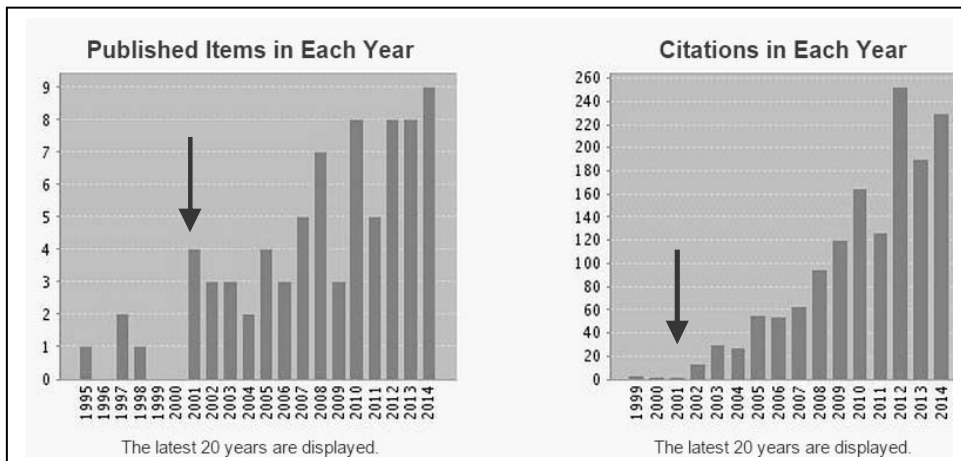
- M.D.G., Da Cunha, C.C.P.s. Amino acid and monoamine alterations in the cerebral cortex and hippocampus of mice submitted to ricinine-induced seizures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 72, 779-786, 2002.
- Ferraz, A.C., Pereira, L.F., Ribeiro, R.L., Wolfman, C., Medina, J.H., Scorza, F.A., Santos, N.F., Cavalheiro, E.A., Da Cunha, C. Ricinine-elicited seizures: A novel chemical model of convulsive seizures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 65, 577-583, 2000.
- Angelucci, M.E.M., Vital, M., Cesario, C., Zadusky, C.R., Rosalen, P.L., Da Cunha, C. The effect of caffeine in animal models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*. 373, 135-140, 1999.
- Angelucci, M.E.M., Cesario, C., Hiroi, R.H., Rosalen, P.L., Da Cunha, C. Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 35, 1201-1208, 2002.
- Schültz, R., Schültz, M.T.B., Angelucci, M.E., Muñoz, E.M., Da Cunha, C. The central nervous system stimulant effects of the ethanolic extract from the toxic brazilian plant *Pseudocalymma elegans*. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 33, 182-188, 1996.
- Slomp, H., Seniski, G., da Cunha, C., Audi, E.A., Andreatini, R. The combination of *passiflora alata* and *valeriana officinalis* on memory tasks in mice: Comparison with diazepam. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 53, 1343-1350, 2010.

4.3.3. Estudos de modelos animais da doença de Parkinson

Comecei a trabalhar nesse tema em 2000, juntamente com dois colegas do Departamento de Farmacologia – Dra. Maria Aparecida Vital e Dr. Roberto Andreatini. A maior parte da comunidade médica e de neurociência da época acreditava que estruturas afetadas na doença de Parkinson, tais como a substância negra e o estriado, faziam parte do sistema motor e não tinham nenhuma participação em processos cognitivos. Havia ceticismo quanto à possibilidade de se estudar aprendizado e memória em um modelo animal da doença de Parkinson. A argumentação era de que quaisquer déficits destes animais nos escores de testes de memória deveriam ser atribuídos a dificuldades motoras.

Já haviam, porém, evidências de déficits cognitivos que surgem nos primeiros estágios da doença de Parkinson, quando os problemas motores mal podem ser diagnosticados. Motivados por esses estudos, desenvolvemos um modelo da fase inicial dessa doença em ratos. Usamos MPTP, uma neurotoxina que produz uma perda severa de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNc) de primatas, mas que é menos tóxica para ratos. Nessa época os poucos estudos com ratos tratados com MPTP diziam que esse não era um modelo válido de parkinsonismo. Fomos os primeiros a mostrar que ratos tratados com uma infusão intra-nigral dessa toxina são um excelente modelo para o estudo de sintomas não-motores observados na fase inicial da doença de Parkinson. Precisamos fazer muitos experimentos controle para convencer os consultores do nosso primeiro paper nesse tema que foi publicado em 2001. A partir de então vários outros

pesquisadores brasileiros passaram a trabalhar nesse tema. Isso se reflete nos dados dos gráficos abaixo que mostram o número de trabalhos catalogados pelo ISI onde aparecem as palavras: MPTP, rat e Brazil.



Sou autor de 30 dos 74 papers dos gráficos acima. Oito entre os 10 mais citados são de minha autoria. Pesquisadores estrangeiros também passaram a usar nosso modelo para o *screening* de drogas para tratar déficits cognitivos da doença de Parkinson.

Nossos estudos mostraram que, três semanas após a infusão de uma alta dose de MPTP na substância negra de ratos, eles já não apresentam nenhuma alteração motora que possa interferir nos testes de memória. Porém, eles apresentam déficits severos de aprendizagem em tarefas específicas de memória de procedimentos e memória operacional. Porém, esses animais mantêm a capacidade de aprender tarefas de memória declarativa (tarefas espaciais). Mostramos também que esses animais apresentam comportamentos do “tipo depressivo”, “tipo ansiedade” e alterações de sono que simulam sintomas não-motores da doença de Parkinson. Estudamos o efeito de vários tratamentos farmacológicos visando atenuar esses déficits. Algumas drogas se mostraram promissoras: antagonistas de receptores A2A

da adenosina, drogas anti-inflamatórias e drogas anti-oxidantes. Usamos também esse modelo para estudar mecanismos de neurotoxicidade que levam à morte de neurônios dopaminérgicos da SNc e drogas que atenuam esse efeito tóxico.

Para validar o modelo do MPTP em ratos precisamos compará-lo com outros modelos bem estabelecidos da doença de Parkinson em ratos, tais como os modelos da neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) e rotenona. Nos pareceu curioso que ratos com lesão unilateral com MPTP apresentam rotações ipsilaterais à lesão quando desafiados com agonistas dopaminérgicos (e.g. apomorfina), enquanto que ratos com lesão unilateral de 6-OHDA apresentam rotações contra-laterais. Após muitos experimentos conseguimos explicar a razão dos efeitos opostos da lesão da SNc com 6-OHDA ou MPTP. A resposta é simples: os animais giram para o lado contralateral ao hemiestriado com maior estimulação de receptores dopaminérgicos. Ou seja, o comportamento de virar para a esquerda ou para a direita é modulado pela ativação de receptores dopaminérgicos no estriado.

A maior parte da minha produção científica foi sobre esse tema. Os papers que resultaram desse trabalho estão relacionados abaixo.

- Da Cunha, C., Gevaerd, M.S., Vital, M., Miyoshi, E., Andreatini, R., Silveira, R., Takahashi, R.N., Canteras, N.S. Memory disruption in rats with nigral lesions induced by MPTP: A model for early Parkinson's disease amnesia. *Behavioural Brain Research*. 124, 9-18, 2001.
- Ferro, M.M., Bellissimo, M.I., Anselmo-Franci, J.A., Angellucci, M.E.M., Canteras, N.S., Da Cunha, C. Comparison of bilaterally 6-OHDA- and MPTP-

lesioned rats as models of the early phase of Parkinson's disease: Histological, neurochemical, motor and memory alterations. *Journal of Neuroscience Methods*. 148, 78-87, 2005.

Miyoshi, E., Wietzikoski, S., Camplessei, M., Silveira, R., Takahashi, R.N., Da Cunha, C. Impaired learning in a spatial working memory version and in a cued version of the water maze in rats with MPTP-induced mesencephalic dopaminergic lesions. *Brain Research Bulletin*. 58, 41-7, 2002.

Da Cunha, C., Wietzikoski, S., Wietzikoski, E.C., Miyoshi, E., Ferro, M.M., Anselmo-Franci, J.A., Canteras, N.S. Evidence for the substantia nigra pars compacta as an essential component of a memory system independent of the hippocampal memory system. *Neurobiology of Learning and Memory*. 79, 236-242, 2003.

Da Cunha, C., Angelucci, M.E.M., Canteras, N.S., Wonnacott, S., Takahashi, R.N. The lesion of the rat substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons as a model for Parkinson's disease memory disabilities. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 22, 227-237, 2002.

Braga, R., Kouzmine, I., Canteras, N.S., Da Cunha, C. Lesion of the substantia nigra, pars compacta impairs delayed alternation in a y-maze in rats. *Experimental Neurology*. 192, 134-141, 2005.

Bellissimo, M.I., Kouzmine, I., Ferro, M.M., de Oliveira, L.H., Canteras, N.S., Da Cunha, C. Is the unilateral lesion of the left substantia nigra pars compacta sufficient to induce working memory impairment in rats? *Neurobiology of Learning and Memory*. 82, 150-158, 2004.

Gevaerd, M.S., Miyoshi, E., Silveira, R., Canteras, N.S., Takahashi, R.N., Da Cunha, C. L-dopa restores striatal dopamine level but fails to reverse MPTP-

- induced memory deficits in rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 4, 361-370, 2001.
- Gevaerd, M.S., Takahashi, R.N., Silveira, R., Da Cunha, C. Caffeine reverses the memory disruption induced by intra-nigral MPTP-injection in rats. *Brain Research Bulletin*. 55, 101-106, 2001.
- Ferro, M.M., Bellissimo, M.I., Anselmo-Franci, J.A., Angellucci, M.E.M., Canteras, N.S., Da Cunha, C. Comparison of bilaterally 6-OHDA- and MPTP-lesioned rats as models of the early phase of Parkinson's disease: Histological, neurochemical, motor and memory alterations. *Journal of Neuroscience Methods*. 148, 78-87, 2005.
- Da Cunha, C., Wietzikoski, E.C., Ferro, M.M., Martinez, G.R., Vital, M., Hipolide, D., Tufik, S., Canteras, N.S. Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behavioural Brain Research*. 189, 364-372, 2008.
- Da Cunha, C., Silva, M.H.C., Wietzikoski, S., Wietzikoski, E.C., Ferro, M.M., Kouzmine, I., Canteras, N.S. Place learning strategy of substantia nigra pars compacta-lesioned rats. *Behavioral Neuroscience*. 120, 1279-1284, 2006.
- Da Cunha, C., Wietzikoski, S., Wietzikoski, E.C., Silva, M.H.C., Chandler, J., Ferro, M.M., Andreatini, R., Canteras, N.S. Pre-training to find a hidden platform in the Morris water maze can compensate for a deficit to find a cued platform in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*. 87, 451-463, 2007.
- Dombrowski, P.A., Carvalho, M.C., Miyoshi, E., Correia, D., Bortolanza, M., dos Santos, L.M., Wietzikoski, E.C., Eckart, M.T., Schwarting, R.K.W., Brandao, M.L., Da Cunha, C. Microdialysis study of striatal dopamine in MPTP-

- hemilesioned rats challenged with apomorphine and amphetamine. *Behavioural Brain Research*. 215, 63-70, 2010.
- Gregorio, M.L., Wietzikoski, E.C., Ferro, M.M., Silveira, J.L.M., Vital, M.A.B.F., Da Cunha, C. Nicotine induces sensitization of turning behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neurotoxicity Research*. 15, 359-366, 2009.
- Ferraz, A.C., Xavier, L.L., Hernandes, S., Sulzbach, M., Viola, G.G., Anselmo-Franci, J.A., Achaval, M., Da Cunha, C. Failure of estrogen to protect the substantia nigra pars compacta of female rats from lesion induced by 6-hydroxydopamine. *Brain Research*. 986, 200-205, 2003.
- Tadaiesky, M.T., Dombrowski, P.A., Figueiredo, C.P., Cargnin-Ferreira, E., Da Cunha, C., Takahashi, R.N. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 156, 830-840, 2008.
- Xavier, L.L., Viola, G.G., Ferraz, A.C., Da Cunha, C., Deonizio, J.M.D., Netto, C.A., Achaval, M. A simple and fast densitometric method for the analysis of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area. *Brain Research Protocols*. 16, 58-64, 2005.
- Reksidler, A.B., Lima, M.M.S., Zanata, S.M., Machado, H.B., da Cunha, C., Andreatini, R., Tufik, S., Vital, M. The COX-2 inhibitor parecoxib produces neuroprotective effects in MPTP-lesioned rats. *European Journal of Pharmacology*. 560, 163-175, 2007.
- Prediger, R.D.S., Da Cunha, C., Takahashi, R.N. Antagonistic interaction between adenosine A(2A) and dopamine D-2 receptors modulates the social

- recognition memory in reserpine-treated rats. *Behavioural Pharmacology*. 16, 209-218, 2005.
- Perry, J.C., Da Cunha, C., Anselmo-Franci, J., Andreatini, R., Miyoshi, E., Tufik, S., Vital, M. Behavioural and neurochemical effects of phosphatidylserine in MPTP lesion of the substantia nigra of rats. *European Journal of Pharmacology*. 484, 225-233, 2004.
- Perry, J.C., Hipolide, D.C., Tufik, S., Martins, R.D., Da Cunha, C., Andreatini, R., Vital, M. Intra-nigral MPTP lesion in rats: Behavioral and autoradiography studies. *Experimental Neurology*. 195, 322-329, 2005.
- Ariza, D., Lima, M.M.S., Moreira, C.G., Dombrowski, P.A., Avila, T.V., Allemand, A., Mendes, D., Da Cunha, C., Vital, M. Intranigral Ips administration produces dopamine, glutathione but not behavioral impairment in comparison to MPTP and 6-OHDA neurotoxin models of Parkinson's disease. *Neurochemical Research*. 35, 1620-1627, 2010.
- Skalisz, L.L., Beijamini, V., Joca, S.L., Vital, M., Da Cunha, C., Andreatini, R.C.P.s. Evaluation of the face validity of reserpine administration as an animal model of depression-Parkinson's disease association. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 26, 879-883, 2002.
- Moreira, C.G., Barbiero, J.K., Ariza, D., Dombrowski, P.A., Sabioni, P., Bortolanza, M., Da Cunha, C., Vital, M., Lima, M.M.S. Behavioral, neurochemical and histological alterations promoted by bilateral intranigral rotenone administration: A new approach for an old neurotoxin. *Neurotoxicity Research*. 21, 291-301, 2012.

- Alves, C.S.D., Aldreatini, R., da Cunha, C., Tufik, S., Vital, M. Phosphatidylserine reverses reserpine-induced amnesia. *European Journal of Pharmacology*. 404, 161-167, 2000.
- Bavaresco, C.S., Chiarani, F., Duringon, E., Ferro, M.M., Da Cunha, C., Netto, C.A., Wyse, A.T.D. Intrastratial injection of hypoxanthine reduces striatal serotonin content and impairs spatial memory performance in rats. *Metabolic Brain Disease*. 22, 67-76, 2007.
- Dos Santos, A.C.D., Castro, M.A.V., Jose, E.A.K., Delattre, A.M., Dombrowski, P.A., Da Cunha, C., Ferraz, A.C., Lima, M.M.S. Rem sleep deprivation generates cognitive and neurochemical disruptions in the intranigral rotenone model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*. 91, 1508-1516, 2013.
- Barbiero, J.K., Santiago, R., Tonin, F.S., Boschen, S., da Silva, L.M., Werner, M.F.D., da Cunha, C., Lima, M.M.S., Vital, M. Ppar-alpha. Agonist fenofibrate protects against the damaging effects of MPTP in a rat model of Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 53, 35-44, 2014.
- Tadaiesky, M.T., Dombrowski, P.A., Da Cunha, C., Takahashi, R.N.C.U. Effects of sr141716a on cognitive and depression-related behavior in an animal model of premotor Parkinson's disease. *Parkinsons Disease*. Article ID 238491, 2010.
- Delattre, A.M., Carabelli, B., Mori, M.A., Pudell, C., da Silva, D., Menezes, I., Kempe, P.R.G., Staziaki, P.V., Dombrowski, P.A., da Cunha, C., Lima, M.M.S., Ferraz, A.C. Multiple intranigral unilateral ips infusion protocol generates a persistent cognitive impairment without cumulative dopaminergic

impairment. *Cns & Neurological Disorders-Drug Targets*. 12, 1002-1010, 2013.

Rodrigues, L.S., Targa, A.D.S., Nosedá, A.C.D., Aurich, M.F., Da Cunha, C., Lima, M.M.S. Olfactory impairment in the rotenone model of Parkinson's disease is associated with bulbar dopaminergic D2 activity after rem sleep deprivation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 8, 2014.

Bassani, T.B., Gradowski, R.W., Zaminelli, T., Barbiero, J.K., Santiago, R.M., Boschen, S.L., da Cunha, C., Lima, M.M.S., Andreatini, R., Vital, M. Neuroprotective and antidepressant-like effects of melatonin in a rotenone-induced Parkinson's disease model in rats. *Brain Research*. 1593, 95-105, 2014.

Barbiero, J.K., Santiago, R.M., Persike, D.S., da Silva Fernandes, M.J., Tonin, F.S., da Cunha, C., Boschen, S.L., Lima, M.M.S., Vital, M.A.B.F. Neuroprotective effects of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma agonists in model of parkinsonism induced by intranigral 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Behavioural Brain Research*. 274, 390-399, 2014.

Barbiero, J.K., Santiago, R., Tonin, F.S., Boschen, S., da Silva, L.M., Werner, M.F.D., da Cunha, C., Lima, M.M.S., Vital, M. Ppar-alpha. Agonist fenofibrate protects against the damaging effects of MPTP in a rat model of Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 53, 35-44, 2014.

Proença, M.B., Dombrowski, P.A., Da Cunha, C., Fischer, L., Ferraz, A.C., Lima, M.M.S. Dopaminergic D2 receptor is a key player in the substantia

nigra pars compacta neuronal activation mediated by rem sleep deprivation. *Neuropharmacology*. 76, 118-126, 2014.

Da Cunha, C., Prediger, R.D.S., Miyoshi, E., Takahashi, R.N. A rat model of the cognitive impairments in Parkinson's disease. *Mexican Journal of Behavior Analysis*. 32, 199-220, 2006.

Santiago, R.M., Barbiero, J., Gradowski, R.W., Bochen, S., Lima, M.M.S., Da Cunha, C., Andreatini, R., Vital, M. Induction of depressive-like behavior by intranigral 6-OHDA is directly correlated with deficits in striatal dopamine and hippocampal serotonin. *Behavioural Brain Research*. 259, 70-77, 2014.

Santiago, R.M., Barbiero, J., Tonin, F., Zaminelli, T., Boschen, S.L., Andreatini, R., Da Cunha, C., Lima, M.M.S., Vital, M.A.B.F. The nonsteroidal antiinflammatory drug piroxicam reverses the onset of depressive-like behavior in 6-OHDA animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, in press, 2015.

4.3.4. Estudos sobre o papel dos núcleos da base na seleção de ações

Quando iniciei os trabalhos com modelos animais de déficits cognitivos da doença de Parkinson meu objetivo principal era descobrir que tipos de memória estavam mais afetados e se era possível reverter esses déficits. Porém, à medida que explorava a literatura sobre como a dopamina modula os núcleos da base, meu interesse passou a ser o entendimento de como os núcleos da base selecionam e iniciam as respostas motoras usados para a expressão de memórias. Na literatura de aprendizagem e memória dava-se ênfase ao estriado na aquisição e armazenamento de memórias de

procedimento – em especial os hábitos estímulo-resposta. Na literatura dos da fisiopatologia dos núcleos da base a ênfase era o seu papel na execução de ações motoras. Havia ainda uma vasta literatura sobre o papel do estriado ventral no abuso de drogas. Juntar as descobertas dessas áreas me pareceu um desafio atrativo. O que elas têm em comum é o papel dos núcleos da base na seleção de respostas motoras, fossem elas hábitos, ações voluntárias ou o consumo drogas. Nos últimos 5 anos se avolumaram as evidências de que os núcleos da base têm como principal função a seleção de ações motoras.

Minha principal contribuição nessa área foi a proposta de que neurônios espinhosos médios do estriado dorsolateral (putamen) atuam como “*body-part-go cells*” e que neurônios espinhosos médios do núcleo *accumbens* atuam como “*place-to-go cells*”. Nesse modelo a seleção de uma ação de uma parte do corpo (mão, pé, etc.) direcionada a um objeto equivale à ativação de uma *body-part-go cell* específica. Ainda de acordo com esse modelo, a ação de se locomover para um lugar específico é deflagrada pela ativação de uma *place-to-go cell*. O fortalecimento de sinapses entre neurônios do córtex sensório-motor e uma *body-part-go cell* é o que forma um traço de memória do tipo hábito estímulo-resposta. Já o fortalecimento de uma sinapse entre uma *place-cell* hipocampal e uma *place-to-go cell* do núcleo *accumbens* forma o traço de memória que, quando ativado, promove o deslocamento de animal para um lugar onde ele recebeu um reforço. Em seres humanos isso inclui a ação de voltar a lugares onde o indivíduo foi gratificado com estímulos prazerosos tais como sexo, drogas, comida ou água. Há fortes evidências de que a liberação de dopamina no estriado ocorre quando uma ação resulta em uma consequência melhor que o esperada. Evidências sugere também que esse é

um fator crítico para o fortalecimento dessas sinapses. Nossos trabalhos mostraram que a liberação de dopamina no estriado é crítica para a consolidação dessas memórias não apenas em tarefas com reforço positivo, mas também em tarefas de esquiva, onde o animal evita uma situação aversiva. Além da doença de Parkinson, esses estudos têm também implicações importantes para o tratamento das psicoses. Mostramos que os antipsicóticos antagonistas de receptores D2 da dopamina atuam no núcleo accumbens inibindo a aquisição e a expressão de memórias em tarefas de condicionamento Pavloviano de medo e também atuam no estriado dorso-lateral de ratos (equivalente ao putamen de primatas) inibindo a consolidação da memória para respostas condicionadas de esquiva. Nessas e em outras situações aversivas, mostramos também que a dopamina é liberada no estriado quando algo ruim é esperado mas não acontece. A liberação de dopamina nessas situações é crítica para o aprendizado de iniciar ações que resultaram na esquiva de eventos aversivos. Mostramos ainda que a SNc e o núcleo pedúnculo-pontino tegmental atuam como se estivessem ligados em série na aprendizagem dessas tarefas aversivas. Por fim, mostramos que a seleção da sequência de movimentos que compõem o comportamento de predação de insetos por ratos depende da integridade do estriado ventro-lateral.

Estão listados abaixo os papers onde contribuimos com estas hipóteses e evidências:

Da Cunha, C., Wietzikoski, E.C., Dombrowski, P., Santos, L.M., Bortolanza, M., Boschen, S.L., Miyoshi, E. Learning processing in the basal ganglia: A mosaic of broken mirrors. *Behavioural Brain Research*. 199, 156-169, 2009.

- Da Cunha, C., Gomes, A., Blaha, C.D. The role of the basal ganglia in motivated behavior. *Reviews in Neurosciences*. 23, 747-767, 2012.
- Miyoshi, E., Wietzikoski, E.C., Bortolanza, M., Boschen, S.L., Canteras, N.S., Izquierdo, I., Da Cunha, C. Both the dorsal hippocampus and the dorsolateral striatum are needed for rat navigation in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research*. 226, 171-178, 2012.
- Wendler, E., Gaspar, J.C.C., Ferreira, T.L., Barbiero, J.K., Andreatini, R., Vital, M., Blaha, C.D., Winn, P., Da Cunha, C. The roles of the nucleus accumbens core, dorsomedial striatum, and dorsolateral striatum in learning: Performance and extinction of Pavlovian fear-conditioned responses and instrumental avoidance responses. *Neurobiology of Learning and Memory*. 109, 27-36, 2014.
- Wietzikoski, E.C., Boschen, S.L., Miyoshi, E., Bortolanza, M., Santos, L.M., Frank, M., Brandão, M.L., Winn, P., Da Cunha, C. Roles of D1-like dopamine receptors in the nucleus accumbens and dorsolateral striatum in conditioned avoidance responses. *Psychopharmacology*. 219, 159-169, 2012.
- Boschen, S.L., Wietzikoski, E.C., Winn, P., Da Cunha, C. The role of nucleus accumbens and dorsolateral striatal D2 receptors in active avoidance conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*. 96, 254-262, 2011.
- Boschen, S.L., Andreatini, R., Da Cunha, C. Activation of postsynaptic D2 dopamine receptors in the rat dorsolateral striatum prevents the amnestic effect of systemically administered neuroleptics. *Behavioural Brain Research*. 281, 283-289, 2015.
- Da Cunha, C., Boschen, S.L., Gomez, A., Ross, E.K., Gibson, W.S.J., Min, H.K., Lee, K.H., Blaha, C.D. Toward sophisticated basal ganglia

neuromodulation: Review on basal ganglia deep brain stimulation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. in press 2015.

Dombrowski, P., Maia, T.V., Boschen, S.L., Bortolanza, M., Wendler, E., Schwarting, R.K.W., Brandao, M.L., Winn, P., Blaha, C.D., Da Cunha, C. Evidence that conditioned avoidance responses are reinforced by positive prediction errors signaled by tonic striatal dopamine. *Behavioural Brain Research*. 241, 112-119, 2013.

Bortolanza, M., Wietzikoski, E.C., Boschen, S.L., Dombrowski, P., Latimer, M., MacLaren, D.A.A., Winn, P., Da Cunha, C. Functional disconnection of the substantia nigra pars compacta from the pedunculopontine nucleus impairs learning of a conditioned avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*. 94, 229-239, 2010.

Da Cunha, C., Packard, M.G. Special issue on the role of the basal ganglia in learning and memory. Preface. *Behavioural Brain Research*. 199, 1-2, 2009.

Dos Santos, L.M., Ferro, M.M., Mota-Ortiz, S.R., Baldo, M.V., Da Cunha, C., Canteras, N.S. Effects of ventrolateral striatal inactivation on predatory hunting. *Physiology & Behavior*. 90, 669-673, 2007.

Dos Santos, L.M., Boschen, S.L., Bortolanza, M., de Oliveira, W.F., Furigo, I.C., Mota-Ortiz, S.R., Da Cunha, C., Canteras, N.S. The role of the ventrolateral caudoputamen in predatory hunting. *Physiology & Behavior*. 105, 893-898, 2012.

4.3.5. Outros temas

Participei também como colaborador em diversos trabalhos de colegas da UFPR e de outras universidades. Minha principal contribuição na maioria

desses estudos foi a determinação de níveis teciduais de monoaminas, uma técnica que padronizei em meu laboratório em função da necessidade de dosar dopamina em estudos com modelos animais da doença de Parkinson. A maioria dos estudos envolveram áreas próximas do meu tema de estudo. Esses papers têm como objeto os seguintes temas:

Modelos animais de depressão:

Santiago, R.M., Zaminelli, T., Bassani, T.B., Boschen, S.L., Lima, M.M.S., Da Cunha, C., Andreatini, R., Vital, M.A.B.F. The mechanism of antidepressant-like effects of piroxicam in rats. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 6, 7, 2015.

Maturana, M.J., Pudell, C., Targa, A.D.S., Rodrigues, L.S., Nosedá, A.C.D., Fortes, M.H., dos Santos, P., Da Cunha, C., Zanata, S.M., Ferraz, A.C., Lima, M.M.S. REM sleep deprivation reverses neurochemical and other depressive-like alterations induced by olfactory bulbectomy. *Molecular Neurobiology*. 51, 349-360, 2015.

Nosedá, A.C.D., Rodrigues, L.S., Targa, A.D.S., Aurich, M.F., Vital, M., Da Cunha, C., Lima, M.M.S. Putative role of monoamines in the antidepressant-like mechanism induced by striatal MT2 blockade. *Behavioural Brain Research*. 275, 136-145, 2014.

Santiago, R.M., Barbiero, J., Martynhak, B.J., Boschen, S.L., da Silva, L.M., Werner, M.F.P., Da Cunha, C., Andreatini, R., Lima, M.M.S., Vital, M. Antidepressant-like effect of celecoxib piroxicam in rat models of depression. *Journal of Neural Transmission*. 121, 671-682, 2014.

Villarinho, J.G., Fachinetto, R., Pinheiro, F.D., Sant'Anna, G.D., Machado, P., Dombrowski, P.A., da Cunha, C., Cabrini, D.D., Martins, M.A.P., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., Rubin, M.A., Ferreira, J. Antidepressant-like effect of the novel mao inhibitor 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-1h-imidazole (2-DMPI) in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 39, 31-39, 2012.

Modelos animais de estresse e ansiedade

Ninomiya, E.M., Martynhak, B.J., Zanoveli, J.M., Correia, D., da Cunha, C., Andreatini, R. Spironolactone and low-dose dexamethasone enhance extinction of contextual fear conditioning. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 34, 1229-1235, 2010.

Blanchard, C., Blanchard, R., Fellous, J.M., Guimaraes, F.S., Irwin, W., LeDoux, J.E., McGaugh, J.L., Rosen, J.B., Schenberg, L.C., Volchan, E., Da Cunha, C. The brain decade in debate: III. Neurobiology of emotion. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 34, 283-293, 2001.

Andreatini, R., Blanchard, C., Blanchard, R., Brandao, M.L., Carobrez, A.P., Griebel, G., Guimaraes, F.S., Handley, S.L., Jenck, F., Leite, J.R., Rodgers, J., Schenberg, L.C., Da Cunha, C., Graeff, F.G. The brain decade in debate: II. Panic or anxiety? From animal models to a neurobiological basis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 34, 145-154, 2001.

Frussa-Filho, R., Barbosa-Junior, H., Silva, R.H., Da Cunha, C., Mello, C.F. Naltrexone potentiates the anxiolytic effects of chlordiazepoxide in rats exposed to novel environments. *Psychopharmacology*. 147, 168-173, 1999.

Modelos animais da doença de Alzheimer

Pazini, A.M., Gomes, G.M., Villarinho, J.G., da Cunha, C., Pinheiro, F., Ferreira, A.P.O., Mello, C.F., Ferreira, J., Rubin, M.A. Selegiline reverses a beta(25-35)-induced cognitive deficit in male mice. *Neurochemical Research*. 38, 2287-2294, 2013.

Efeitos do flúor sobre a aprendizagem e memória

Chioca, L.R., Raupp, I.M., Da Cunha, C., Losso, E.M., Andreatini, R. Subchronic fluoride intake induces impairment in habituation and active avoidance tasks in rats. *European Journal of Pharmacology*. 579, 196-201, 2008.

Pereira, M., Dombrowski, P.A., Losso, E.M., Chioca, L.R., Da Cunha, C., Andreatini, R. Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotoxicity Research*. 19, 55-62, 2011.

Andreatini, R., Blanchard, C., Blanchard, R., Brandao, M.L., Carobrez, A.P., Griebel, G., Guimaraes, F.S., Handley, S.L., Jenck, F., Leite, J.R., Rodgers, J., Schenberg, L.C., Da Cunha, C., Graeff, F.G. The brain decade in debate: li. Panic or anxiety? From animal models to a neurobiological basis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 34, 145-154, 2001.

Frussa-Filho, R., Barbosa-Junior, H., Silva, R.H., Da Cunha, C., Mello, C.F.
Naltrexone potentiates the anxiolytic effects of chlordiazepoxide in rats
exposed to novel environments. *Psychopharmacology*. 147, 168-173, 1999.

O papel de proteínas priônicas no sistema nervoso central

Rial, D., Pamplona, F.A., Moreira, E.L.G., Moreira, K.M., Hipolide, D.,
Rodrigues, D.I., Dombrowski, P.A., Da Cunha, C., Agostinho, P., Takahashi,
R.N., Walz, R., Cunha, R.A., Prediger, R.D. Cellular prion protein is present
in dopaminergic neurons and modulates the dopaminergic system. *European
Journal of Neuroscience*. 40, 2479-2486, 2014.

Rial, D., Pandolfo, P., Bitencourt, R.M., Pamplona, F.A., Moreira, K.M.,
Hipolide, D., Dombrowski, P.A., Da Cunha, C., Walz, R., Cunha, R.A.,
Takahashi, R.N., Prediger, R.D. Cellular prion protein (PRPC) modulates
ethanol-induced behavioral adaptive changes in mice. *Behavioural Brain
Research*. 271, 325-332, 2014.

Inflamação e dor

Oliveira, S.M., Drewes, C.C., Silva, C.R., Trevisan, G., Boschen, S.L., Moreira,
C.G., Cabrini, D.D., Da Cunha, C., Ferreira, J. Involvement of mast cells in a
mouse model of postoperative pain. *European Journal of Pharmacology*.
672, 88-95, 2011.

Toxicologia ambiental

Rossi, S.C., Mela, M., Boschen, S.L., da Cunha, C., Neto, F.F., Ribeiro, C.A.O., Neves, A.P.P., de Assis, H.C.S. Modulatory effect of nano tio₂ on pb in hoplias malabaricus trophically exposed. Environmental Toxicology and Pharmacology. 38, 71-78, 2014.

Contribuí também nos seguintes papers para o desenvolvimento de softwares e hardwares desenvolvidos pelo grupo de **Engenharia Biomédica** da UTFPR:

Lucas, L.A., Gamba, H.R., Andreatini, R., Da Cunha, C., Centenho, T.M., Maia, J.M., Gewehr, P.M., Stelle, A.L. Sistema de imagem para análise de experimentos realizados com o labirinto aquático: Wap-watermaze analysis programme. Revista Brasileira de Engenharia Biomédica. 21, 45-59, 2005.

Araujo, C.E., Abatti, P.J., Da Cunha, C., Gomez-A, A., Dombrowski, P.A. In vitro evaluation of a closed-loop feedback system for dopamine concentration control. Research on Biomedical Engineering. 31, 1, 2015.

4.3.6. Capítulos de livros

Da Cunha, Boschen S. C. Transtornos dos núcleos da base. In: F. Graeff; M.L.Brandão. Neurobiologia das Doenças Mentais. Rio de Janeiro: Ed. Lemos, pp. 1-31, 2014.

- Da Cunha, C; Wietzikoski, EC; Bortolanza, M; Dombrowski, PA; Santos, LM; Boschen, SL; Miyoshi, E, Vital, MABF; Boergen-Lacerda, R; Andreatini, R. Non-motor function of the midbrain dopaminergic neurons. In: G. Di Giovanni, V. Di Matteo, and E. Esposito, and (Editors) Birth, Life and Death of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra. NY: Springer-Verlag/Wien. ISSN 03036975., 2009
- Da Cunha, C. Control neural del movimiento. In: I. Morgado, Master Internacional en Psicología y Neurociencia Cognitiva. Barcelona: Viguera Editores SL. pp. 321-356, 2007.
- Da Cunha, C. Cognitive disorders in Parkinson's disease. In: M.L. Brandão & Graeff F., Neurobiology of Mental Disorders. New York: Nova Publishers, pp. 221-140. 2006.
- Da Cunha, C.: Wolfman, C.: Izquierdo, I.; Medina, J.H. 1993. Anxiety and brain benzodiazepine-like molecules, In: J. Medina & I. Izquierdo, Naturally Occurring Benzodiazepines - Structure, Distribution and Function, Chichester: Ellis Horwood, 134 pp. 1993.

5. Atividades de extensão, palestras, organização e participação em eventos

Organizei e participei como palestrante de vários eventos de extensão, cursos, mesas redondas, etc. No Brasil elas incluem workshops sobre neurociências ministrados a alunos de graduação, palestras em eventos

científicos e em eventos universitários. As atividades de coordenação de mesas redondas, simpósios e palestras foram desenvolvidos em congressos como os da Federação das Sociedades de Biologia Experimental (FESBE) e da Sociedade Brasileira de Neurociências (SBNeC). As palestras proferidas em universidades que incluem, além da UFPR, várias universidades estaduais no Paraná (Maringá, Londrina, Ponta Grossa), universidades privadas no Paraná (UNIPAR, PUC-PR), Brasília (PUC) e Rio Grande do Sul (PUC-RS), e várias universidades públicas tais como a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade Federal Fluminense, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade de São Paulo (campus de São Paulo e de Ribeirão Preto), Universidade Federal de São Paulo, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade Federal de Minas Gerais, entre outras. Durante o período em que ocupei o cargo de tesoureiro da SBNeC também ajudei a organizar jornadas de palestras sobre neurociências em várias universidades brasileiras e também a organizar a primeira escola da IBRO no Brasil.

Entre os eventos internacionais que participei como palestrante, organizador de simpósios e apresentador de painéis estão congressos organizados pelas seguintes sociedades científicas: Society for Neuroscience (SFN) (San Diego, Washigton DC, Atlanta e New Orleans, EUA); European Brain and Behavior Society (Barcelona, Dublin, Rhodes); International Brain and Behavior Society (Rio de Janeiro, Sardenha, Chicago).

6. Outras atividades acadêmicas

6.1. Participação em bancas de concurso e de defesas de tese

Além das bancas de defesas de tese dos meus alunos participei de um grande número de bancas de defesa de tese de mestrado e doutorado em farmacologia, neurociência e bioquímica, especialmente nas seguintes instituições: UFPR, UFSC, UFRS, UNIFESP, USP-RP. Fui também membro de bancas de concursos públicos para a contratação de docentes no meu próprio Departamento e no Departamento de Bioquímica da UFPR, bem como no Departamento de Farmacologia da UNIFESP.

6.3. Participação em atividades editoriais

Desde o início de minha carreira acadêmica tenho participado como parecerista de várias revistas científicas, entre elas: *Neurobiology of Learning and Memory*; *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; *Behavioural Brain Research*; *Planta Medica* (Stuttgart); *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; *International Journal of Neuropsychopharmacology*; *Physiology and Behavior*; *Brain Research Bulletin*; *Neuroscience*; *European Journal of Neuroscience*; *Neuroscience Letters*; *Behavioral Neuroscience*; *Revista Mexicana de Psicología*; *Hippocampus*; *Neurological Sciences*; *Neurochemical Research*; *Frontiers in Bioscience*.

6.4. Consultoria em órgão de fomentos à pesquisa

Tenho atuado regularmente como consultor de órgãos de fomento à pesquisa, principalmente no CNPq e na Fundação Araucária.

7. Funções administrativas e de representação

7.1. Cargos de chefia da UFPR

Nos anos de 1995 a 1996 exerci o cargo de Suplente do Chefe do Departamento de Farmacologia e nos anos de 2006 a 2008 exerci o cargo de Chefe do Departamento de Farmacologia da UFPR.

7.2. Atuação em sociedades Científicas

No período em que fiz meu doutorado-sanduiche na Argentina, meu orientador e outros pesquisadores sul-americanos haviam recém-fundado a *Latin American Networ of Bioactive Natural Compounds* (LANBIO) . Nesse período, me filiei à LANBIO e participei de três congressos organizados por ela, um em Montevideo, outro em Buenos Aires (Argentina) e o último em Assunção (Paraguai). Nesse último, ministrei um curso sobre compostos que melhoram a memória. Mais tarde, como deixei de trabalhar com produtos naturais, deixei, também, de atuar nessa Sociedade.

Desde o início do meu doutorado, sou filiado à Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (SBNec) , uma das sociedades da Federação das Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE). Desde então, passei a freqüentar o congresso da FeSBE e contribuí com pôsteres, cursos, palestras e organização de simpósios. Em quatro desses simpósios, pesquisadores estrangeiros de renome participaram como meus convidados (veja detalhes no item 6).

Ocupei o cargo de tesoureiro da SBNeC na gestão 1999-2002. Essa diretoria trabalhou de forma bastante cooperativa, cada um extrapolando as funções do seu cargo e se envolvendo de forma colaborativa na gestão da Sociedade. Com este espírito, propus e ajudei a organizar cursos itinerantes de neurociências, nos quais pesquisadores brasileiros apresentaram palestras nas cidades de Curitiba, Florianópolis e Porto Alegre, na forma de rodízio. Essa experiência foi repetida nas cidades de Fortaleza, Recife, Natal e Vitória. Ajudei a organizar outros ciclos de palestra que aconteceram no Nordeste e em São Paulo. Por minha iniciativa, a SBNeC organizou discussões entre renomados pesquisadores brasileiros e estrangeiros, usando a sala de bate-papo do CNPq. No ano de 2000, a SBNeC recebeu a visita da diretoria da *International Brain Research Organization* (IBRO). Conseguimos sensibilizá-los para a necessidade do Brasil sediar uma de suas escolas internacionais de neurociência. Essa decisão foi tomada no próximo encontro do seu comitê latinoamericano (LARC), que aconteceu em Cancún, México . Nessa ocasião, representei o Brasil (a pedido do representante oficial, Dr. Éspér Cavalheiro). A primeira versão da escola da IBRO no Brasil, a 1ª ISBRA, aconteceu em 2001, em Ribeirão Preto e atendeu a trinta alunos de doutorado da América Latina,

com palestras realizadas por um grande número de renomados neurocientistas brasileiros e do exterior.

A partir de 2001, passei a freqüentar, também a cada dois anos, os congressos da *European Brain and Behaviour Society* (EBBS). Esses congressos têm uma característica diferente dos organizados pela SfN. Participam deles um número menor (400-1000) de pesquisadores, todos interessados em neurociência comportamental. Além dos pôsteres, um grande número de neurocientistas famosos apresentam palestras nesse congresso. Enquanto os congressos da SfN são importantes para a divulgação do meu trabalho a uma grande comunidade de neurocientistas, os da EBBS são, para mim, uma forma de atualização através de palestras.

No ano de 2003, organizei um simpósio no congresso da EBBS, que aconteceu em Barcelona . Dele também participaram colegas de renome internacional na área de núcleos da base e comportamento, o Dr. Trevor Robbins (University of Oxford), o Dr. Norman White (McGill University) e o Dr. Mark Packard (que na época trabalhava na University of Yale).

Em 2004, associei-me à *Society for Neuroscience* (SfN) e passei a freqüentar seus congressos a cada dois anos, fato que tem sido uma experiência interessante de exposição do meu trabalho a um grande número de neurocientistas de todo o mundo. Atendem a esse congresso entre quinze a trinta e cinco mil neurocientistas. Os trabalhos são apresentados, em sua maioria, na forma de pôsteres. No ano passado, porém, apresentei meu trabalho em uma sessão de slides.

Em 2007, filei-me à *International Behavioural Neuroscience Society* (IBNS) , em função do convite do meu colega, Dr. Marcus L. Brandão, para

participar do comitê organizador do congresso que aconteceu no Rio de Janeiro . Na mesma ocasião, um pedido meu de concessão do título de Doutor *Honoris Causa* ao Dr. Ivan Izquierdo foi atendido pelo Conselho Universitário da UFPR. Associamos a entrega desse título a um evento satélite do congresso da IBNS, específico sobre Aprendizagem e Memória, e em homenagem aos 70 anos do Dr. Izquierdo. Por duas ocasiões eu organizei e coordenei simpósios dentro do congresso da IBNS.

8. Projetos em andamento e perspectivas

Meu principal objetivo científico é levantar novas evidências relacionadas à hipótese de que os núcleos da base forma um sistema de seleção de ações. Mais particularmente estamos trabalhando em experimentos que envolvem testes críticos das seguintes hipóteses:

- 1) Existem *body-part-go-cells* no estriado dorsolateral de ratos, ou seja, neurônios com capacidade para iniciar programas motores específicos de uma parte articulada do corpo do animal direcionadas a um objeto.
- 2) Existem *place-to-go-cells* no núcleo accumbens e estriado dorso-medial de ratos, ou seja, neurônios com capacidade para iniciar ações de aproximação direcionadas a um lugar específico
- 3) Memórias de procedimentos relacionadas com a manipulação de objetos e aproximação Pavloviana de um lugar onde o animal recebeu um estímulo apetitivo são formadas pelo fortalecimento de sinapses de neurônios do

córtex sensório-motor, hipocampo ou da amígdala com uma *body-part-go-cell* ou com uma *place-to-go-cell*. Isso ocorre quando se cumprem 3 condições: (i) O neurônio pré-sináptico está ativado; (ii) o neurônio pós-sináptico está ativado; (iii) ocorre uma liberação fásica de dopamina no estriado. A última condição ocorre quando o animal recebe uma recompensa maior que a esperada.

Para testar as hipótese (1) e (2) estou estabelecendo em meu laboratório a técnica de registro eletrofisiológico de unidades isoladas no estriado de ratos e camundongos acordados. O setup de eletrofisiologia já está instalado e estamos agora padronizando a técnica de registro com a participação de um pos-doc que veio da República Tcheca e uma aluna de doutorado.

Para testar a hipótese (1) vamos registrar a ativação de neurônios do estriado dorso-lateral de camundongos e ratos enquanto eles realizam a tarefa de agarrar objetos (*grasping test*). Nessa tarefa os animais precisam usar a pata direita ou esquerda para afastar um objeto entre dois objetos e agarrar um pellet de sacarose que fica escondido sobre um deles. Se as *body-part-to-go-cells* existem esperamos encontrar neurônios que disparam de forma específica o ato de agarrar cada um dos objetos com a pata esquerda ou direita. Vamos também realizar estudos de caracterização farmacológica desses neurônios e esperamos, no futuro, padronizar e utilizar a técnica de optogenética para fazer a estimulação específica dessas unidades.

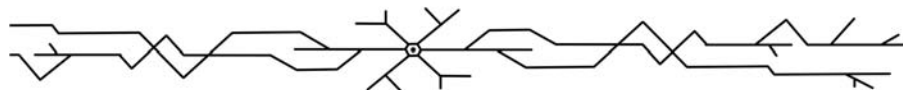
Para testar a hipótese (2) vamos registrar neurônios do estriado dorso-medial e do hipocampo de ratos enquanto eles exploram um labirinto radial de 8 braços. Se as *place-to-go cells* existem esperamos encontrar unidades que são ativadas de forma específica quando o animal entra nos diferente braços.

Esperamos também que, ao contrário das *place cells* hipocampais essa ativação aconteça apenas durante a entrada, mas não durante a saída de um braço. Em outra série de experimentos vamos estudar o comportamento exploratório de ratos mediante a microestimulação elétrica de áreas restritas dessas regiões estriatais. No futuro esperamos também poder usar técnicas optogenéticas para fazer estimulações mais pontuais de *place-to-go cells*.

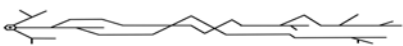
Para testar a hipótese 3 estabeleci em meu laboratório técnicas eletroquímicas de quantificação de dopamina no cérebro de animais anestesiados, acordados e com a cabeça fixa e de animais que podem se mover livremente. Essas técnicas permitem registrar alterações fásicas na liberação de dopamina com uma resolução temporal da ordem de 10^{-1} segundos para animais acordados e 20^{-3} segundos para animais anestesiados. Com o uso dessa técnica e com a ajuda de 1 pós-doc e 3 alunos de doutorado já coletamos dados relacionados à dinâmica da liberação de dopamina frente a estímulos apetitivos (beber sacarose, leite com chocolate ou álcool, estresse de contenção pelo procedimento de *head-fix*) e aversivos (beber quinino e injeções intraplantares de formalina ou capsaisina), bem como de drogas ansiolíticas e amnésicas (e.g. diazepam). Estamos também terminando um estudo onde a liberação fásica de dopamina é registrada durante a aprendizagem e evocação de memórias apetitivas e aversivas nas tarefas de preferência condicionada de lugar e aversão condicionada de lugar. Dois alunos de mestrado estão envolvidos com esses experimentos. Realizamos ainda estudos sobre a dinâmica de liberação fásica de dopamina em diferentes regiões do estriado dorsal e ventral. Esses estudos foram conduzidos por mim no laboratório do Dr. Charles Blaha na University of Memphis. Temos

planejado ainda para esse ano um estudo da liberação fásica de dopamina no núcleo accumbens de camundongos durante o condicionamento Pavloviano onde será associado um estímulo neutro (luz) com um estímulo apetitivo (sacarose) ou aversivo (quinino). Esse é o tema de uma tese de doutorado.

No momento estou orientando 1 pos-doc, 3 alunos de doutorado, 4 alunos de mestrado e 2 alunos de iniciação científica; todos envolvidos com esses projetos. Sou também o coordenador de uma disciplina de neurociências da graduação e de 3 disciplinas da pós-graduação que são ofertadas de forma alternada todos os semestres: Neurobiologia da Memória, Neuroquímica e Neurociência Básica.



Com esta apresentação solicito seja aprovada a minha progressão para o cargo de Professor Titular ressaltando que esta não diminuirá meu ímpeto de trabalhar pelo progresso da Ciência e pela formação de alunos. Espero que esse título resulte para a Universidade Federal do Paraná e para o Departamento de Farmacologia em mais projeção e melhor financiamento para pesquisa.¹



¹Agradeço à Profa. Estela Muñoz pela revisão do texto e a Ariel Morais Da Cunha e Amanda Godoi Barros pelo layout e arte final.