



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MAESTRIA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)

**“EFECTOS SOBRE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA
PRODUCIDOS POR EL BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE
PROTEÍNAS EN LA CORTEZA INSULAR”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS
(NEUROBIOLOGÍA)**

PRESENTA

TERESITA CONCEPCIÓN HUCHÍN RAMÍREZ

Director de Tesis:

Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá (Tutor)

Campus Juriquilla, Querétaro.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A Dios que siempre me llena de su infinito amor y guía mis pasos cada día

A mi madre (Concepción) por ser el motor que impulsó todo lo que soy ahora y por ayudarme a ser cada día mejor persona, por su amor, paciencia y comprensión.

A mi padre (Vicente) por darme todo su cariño y apoyo en toda esta aventura, por ser la mayor fuerza en mi vida.

A mi hermanita (Nalle) por darme tantas satisfacciones y enorgullecerme con todos sus éxitos. Te quiero mucho mi pequeña.

A mi abue (Quina) por cuidar de mí desde pequeña y por toda su sabiduría.

A Jesús Pretelín por ser mi soporte moral y emocional, por ser un hombre maravilloso y estar a mi lado en las buenas y las malas. Te amo.

Al Doc. Oscar Hernández por que sin su motivación y entusiasmo jamás hubiera continuado en el camino de las Neurociencias, por su amistad sincera y el conocimiento compartido.

A mi gran amiga Judith mi principal alegría y consuelo. Sin su compañerismo, amistad y cariño la maestría no hubiera sido la misma. Por todos tus consejos, mil gracias.

A todos, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS

Al Doc. Roberto Agustín Prado Alcalá por toda la confianza depositada en mí y por todo el respaldo profesional que me ha brindado, por todas las facilidades para la realización de la tesis y permitirme realizar este sueño como miembro de su equipo de trabajo, pero sobre todo por su sincera amistad y por ser el mejor de los tutores.

A la Dra. Gina Lorena Quirarte por los consejos y facilidades brindadas, por todos los buenos momentos y sus enseñanzas.

A Cris por ser una gran amiga y por los consejos que me brindó durante la realización de los experimentos. Por ayudarme en todo incondicionalmente, sin ti la maestría no hubiera sido tan divertida.

A Norma Serafín por todo el apoyo y los buenos momentos que juntas compartimos.

A mis compañeros de laboratorio Vero, Gerardo y Arnulfo por hacer el mundo de la ciencia aun más divertido.

A Don Angel, por ser un gran amigo y cuidar de mis ratitas para que los experimentos dieran buenos frutos.

A los miembros de mi comité tutorial Dra. Maria Isabel Miranda Saucedo y Dr. Efraín Santiago Rodríguez por los consejos y críticas que permitieron mejorar siempre este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Becario No: 200255, y Proyecto 46754Q.

A la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM Becario No: 506009518.

A la DGAPA-PAPIIT, Proyecto IN-208803.

A la Unidad de enseñanza, en especial a Leonor Casanova, por la paciencia que siempre me brindó y su ayuda para realizar a tiempo los trámites necesarios para cumplir con esta meta, por la alegría que siempre nos contagia.

Al personal de la biblioteca del Instituto de Neurobiología, en especial a Pilar Galarza Barrios y Rafael Silva Cruz por su disponibilidad y amabilidad en todo momento.

Al M.V.Z. Martín García Servín y el personal de la Unidad del Bioterio por facilitarnos el material para la realización de esta tesis.

A la Unidad de Cómputo, en especial a los ingenieros Alberto Lara Ruvalcaba y Omar González Hernández.

RESUMEN

EFFECTOS SOBRE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA PRODUCIDOS POR EL BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS EN LA CORTEZA INSULAR

La corteza insular (CI) es una estructura que participa en la consolidación de la memoria de pruebas que involucran la presentación de estímulos gustativos, el reconocimiento de objetos y la evitación inhibitoria. La consolidación es un proceso que depende de la síntesis de proteínas y por lo tanto el objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la inhibición de la síntesis de proteínas en la CI sobre la consolidación de la memoria de un aprendizaje de evitación inhibitoria (EI), así como la duración del proceso de consolidación, dependiente de esta estructura. Se utilizaron ratas canuladas bilateralmente en la CI, a las que se inyectó una de 5 dosis diferentes (7.5, 15.5, 31.25, 62.5 ó 93.7 $\mu\text{g}/0.5\mu\text{l}$ de anisomicina) y se estudió un grupo control tratado con el vehículo del inhibidor. La administración se realizó inmediatamente después del entrenamiento y la retención fue evaluada 48 horas después. Se encontró un efecto amnésico inversamente proporcional a las dosis administradas. En otra serie de experimentos la dosis amnésica óptima de anisomicina (15 $\mu\text{g}/0.5\mu\text{l}$) fue administrada a diversos tiempos post-entrenamiento (inmediatamente, a los 30, 60 ó 90 min). La retención también fue evaluada 48 horas después. Los resultados indicaron que la inhibición de síntesis de proteínas en la CI previene la EI y apoyan la hipótesis de que esta región cerebral participa en la consolidación de la memoria de este tipo de aprendizaje, así como que el proceso de consolidación en la CI se establece entre 60 y 90 minutos post-entrenamiento.

ABSTRACT

EFFECTS ON MEMORY CONSOLIDATION PRODUCED BY BLOCKADE OF PROTEIN SYNTHESIS IN THE INSULAR CORTEX

The insular cortex (IC) participates in memory of gustatory and olfactory stimuli, and in other types of learning. The aim of this work was to determine if inhibition of protein synthesis in the IC produces: 1) a dose-dependent impairment of memory consolidation of inhibitory avoidance learning, and 2) a time-dependent impairment of memory consolidation of inhibitory avoidance learning. Male Wistar rats were trained in a one-trial step-through inhibitory avoidance task and received a bilateral microinjection of anisomycin (at 7.5, 15.5, 31.25, 62.5, or 93.7 μ g/ μ l) or its vehicle into the IC, immediately after training; retention task was measured 48 h later. In another experiment the optimal dose of anisomycin (15 μ g/0.5 μ l) was administered at different times after training (at 0, 30, 60, and 90 minutes after training). Anisomycin produced an amnesic effect which was inversely related to the dose of this drug. These results indicate that IC is sensitive to protein synthesis inhibition and support the hypothesis that this cerebral region participates in memory consolidation of inhibitory avoidance learning. The data demonstrate that the dose of 15 μ g/0.5 μ l, administered in the insular cortex, was the one that produced a greater amnesic effect compared to other doses and that the process of protein synthesis-dependent consolidation in the insular cortex is achieved between 60 and 90 minutes after training.

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

Conceptos Básicos sobre Aprendizaje y Memoria

Consolidación de la Memoria: dos puntos de vista

Modelo Estándar de la Consolidación

Modelo de la Traza Múltiple de Memoria

Consideraciones Anatómicas y Funcionales de la Corteza Insular

Capas y conexiones

Papel de la Corteza Insular en los Procesos de Aprendizaje y Memoria

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

HIPOTESIS

OBJETIVOS

Objetivo General

Objetivos específicos

ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

SUJETOS

CIRUGÍA

MANIPULACION

APARATOS

ENTRENAMIENTO

GRUPOS Y TRATAMIENTOS

VERIFICACIÓN HISTOLÓGICA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

Experimento 1

Experimento 2

Experimento 3

DISCUSIÓN

REFERENCIAS

INDICE DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN

El aprendizaje y la memoria son mecanismos importantes de adaptación a las complejas y cambiantes condiciones ambientales. Como consecuencia de los procesos de aprendizaje y memoria, los animales modifican su conducta al exponerse a estímulos relevantes a los que ya se han enfrentado con anterioridad (Almaguer-Melián y Bregado-Rosado, 2002).

Uno de los principales objetivos de las Neurociencias es entender los mecanismos neuronales que participan en la codificación de la memoria. Qué se modifica, dónde ocurren esas modificaciones y cuáles son los mecanismos involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria son problemas que están todavía lejos de dilucidarse; sin embargo es un hecho bien conocido que el aprendizaje se ve favorecido notablemente cuando existen una fuerte motivación y un estado emocional adecuados.

Para los neurobiólogos, el aprendizaje es el proceso por medio del cual adquirimos nuevos conocimientos acerca de los eventos del mundo, y la memoria se refiere a los procesos mediante los cuales retenemos y evocamos dichos conocimientos (Balderas et al., 2004). Si analizamos introspectivamente nuestra colección de recuerdos, no resulta difícil percatarnos de que cada momento guardado en nuestra memoria personal se vive más y es más rico en detalles si estuvo asociado a un estado emocional intenso.

Junto a las fuerzas selectivas de la evolución, el aprendizaje y la memoria son el medio principal de adaptación de los seres vivos a las modificaciones inciertas de su medio. Es así que la cognición representa una gran plasticidad adaptativa en el ser humano, lo que le ha permitido sobrevivir prácticamente en cualquier ambiente sobre la tierra.

En 1900, Müeller y Pilzecker establecieron un concepto que representa el proceso por el cual la memoria de corto plazo se convierte en memoria de largo plazo. Así pues el término consolidación hace referencia a la fragilidad que caracteriza a la información recientemente adquirida que aun cuando se considera susceptible de bloquearse, se cree que dicha información se puede consolidar y convertirse en una memoria de largo plazo.

En los años treinta Thorndike señaló que ante una situación dada, un individuo responde de una manera determinada y que por lo tanto el aprendizaje se basa en el establecimiento de conexiones. Thorndike formuló la ley del efecto, que se puede sintetizar así: de varias respuestas producidas ante una misma situación, las que en igualdad de circunstancias, van asociadas con

una satisfacción para el animal, están conectadas más firmemente con la situación, de manera que siempre que ésta vuelva a presentarse, será más probable que se originen las mismas respuestas. Las que van asociadas con una molestia para el animal ven debilitadas sus conexiones con la situación de manera que será menos probable que se de la respuesta si se vuelve a producir la situación. Es decir, cuanto mayor sea la satisfacción o la molestia, mayor será la consolidación o el debilitamiento del vínculo. Aún cuando este postulado estuvo vigente durante mucho tiempo, trabajos recientes como el realizado en esta tesis rebaten lo dicho por Thonrdike en décadas pasadas. Actualmente, está claro que la memoria y el aprendizaje son mecanismos que no se rigen sólo por la ley del efecto sino que involucran diversos procesos motivacionales que facilitan la adquisición de una tarea mediante entrenamiento previo en el animal.

La mayor parte del conocimiento neurobiológico con que contamos respecto a la memoria proviene de estudios en animales sometidos al clásico “reflejo condicionado al miedo”, el que está presente en todas las especies estudiadas, desde insectos hasta el hombre. Esto hace pensar que los circuitos neuronales que lo sustentan forman la base sobre la cual se desarrolla toda la vida mnésica en especies más evolucionadas (Prado-Alcalá et al., 2004). Uno de los protocolos utilizados para el análisis experimental de la consolidación de la memoria es el entrenamiento de evitación inhibitoria (EI), también conocido como prevención pasiva, seguido por la administración de tratamientos amnésicos tales como choques electroconvulsivos, hipoxia, inhibidores de síntesis de proteínas y toda una gama de drogas que afectan el funcionamiento del sistema nervioso, particularmente la transmisión sináptica (Prado-Alcalá et al., 2004). Así las técnicas farmacológicas para el bloqueo de algún sistema de neurotransmisión y las técnicas de lesión permitieron el estudio de sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria, tanto deteriorándolos como mejorándolos.

Una tarea de evitación consiste en condicionar la ejecución de una respuesta instrumental en el momento apropiado que le permite al sujeto impedir o posponer por cierto tiempo la aparición de un estímulo aversivo. Este tipo de entrenamiento consta de dos paradigmas diferentes: evitación inhibitoria y evitación activa. La diferencia entre estos tipos de entrenamiento es que en la evitación activa, el sujeto tiene que realizar una respuesta motora específica, como pasar a un compartimiento contiguo, o subir una plataforma, para evitar el estímulo. Mientras que en la evitación inhibitoria, el sujeto tiene que dejar de emitir una respuesta generalmente motora, es decir, inhibir una respuesta dada normalmente en la situación de prueba.

Una vez que se ha establecido el condicionamiento, el organismo inhibe la respuesta antes de que se le presente el estímulo aversivo (Campbell y Church, 1969). Esta conducta se puede adquirir en un sólo ensayo.

En virtud de que el entrenamiento se puede llevar a cabo en una sola sesión de corta duración, se reduce considerablemente la posibilidad de que los resultados experimentales se compliquen por la intervención de factores incontrolables, tales como variaciones ambientales térmicas, de humedad, etc., que en el caso de entrenamientos de larga duración, pueden afectar la ejecución de los sujetos. Ya que el evento que asociará el animal para aprender es un choque eléctrico, se puede asegurar que el factor motivacional es razonablemente constante para todos los animales que sean entrenados.

La tarea de EI corresponde a una de las variedades del aprendizaje asociativo, en este caso el condicionamiento instrumental, en el cual el sujeto aprende la relación entre alguna de sus conductas y las consecuencias que le siguen a la misma, como cuando un niño aprende que sus rabietas consigue captar la atención de los adultos de su entorno. El aprendizaje instrumental permite al animal adquirir conductas que producen consecuencias beneficiosas, sea porque le procuran recompensas como el alimento (contingencias instrumentales de recompensa o refuerzo positivo) o por que le permiten escapar o evitar situaciones peligrosas (contingencias instrumentales de refuerzo negativo) (Aguado-Aguilar, 2001).

Aún cuando el entrenamiento de evitación ha sido relacionado directamente como un condicionamiento instrumental existen estudios que le asocian un componente clásico. A continuación se describe la teoría propuesta por Mowrer en 1948 y que señala detalladamente ambos componentes.

Mowrer (1948) desarrolló una explicación teórica del proceso de reforzamiento en el condicionamiento de prevención; postuló la teoría de los dos factores, en la que propone que para explicar los cambios de conducta que se dan en el condicionamiento de prevención, es necesario tomar en cuenta dos formas de aprendizaje.

- A) Uno que obedece a los procesos involucrados en el condicionamiento clásico.
- B) Otro que obedece a los procesos del condicionamiento instrumental.

Este autor plantea que lo que ocurre primero en el condicionamiento de prevención es un condicionamiento clásico ya que se condiciona el miedo a un estímulo neutro. El organismo

motivado por este miedo, emite gran cantidad de respuestas hasta que ejecuta la respuesta correcta, que lo lleva a la reducción de su motivación de miedo.

Mowrer (1948) considera dos factores de suma importancia en el condicionamiento de prevención, un factor emocional motivante y un factor motor reductor de esta motivación. Describe la respuesta condicionada como mediador motivante. Para este autor, el condicionamiento de prevención se lleva a cabo de la siguiente manera: en primer lugar, se asocia el estímulo condicionado con el estímulo incondicionado. En segundo lugar, la respuesta incondicionada (miedo) que inicialmente es producida por el estímulo incondicional aversivo, aparece en presencia del estímulo condicionado y en tercer lugar, se presenta (prevención activa) o se deja de presentar (prevención pasiva), una respuesta instrumental ante el estímulo condicionado que elimina la respuesta condicionada de miedo.

A continuación se presentarán los antecedentes más relevantes para el trabajo experimental de esta tesis, que versa sobre la participación de la corteza insular en la consolidación de la memoria de un aprendizaje de evitación inhibitoria. Por lo tanto, se hará una breve revisión acerca de los conceptos de aprendizaje y memoria; así como de la anatomía y funciones de la corteza insular, para terminar con una discusión acerca de los conceptos teóricos del proceso de consolidación de la memoria.

II. ANTECEDENTES

A. Conceptos Básicos Sobre Aprendizaje y Memoria

Desde su nacimiento como disciplina independiente, la psicología ha tratado de estudiar la mente humana en condiciones de control riguroso, condiciones que con frecuencia sólo son posibles en el laboratorio. Debido a que no todas las conductas pueden ser provocadas en el laboratorio, se ha tendido a restringir la investigación a aquellas conductas más fáciles de controlar. Son especialmente difíciles de reproducir en el laboratorio los requerimientos de los procesos de memoria que hacen las situaciones más comunes de la vida cotidiana. Esto no significa que no haya excepciones. Hoy en día el campo de la evaluación neuropsicológica de la memoria es uno de los más desarrollados dentro de la neuropsicología, después del lenguaje. No sólo por que hoy disponemos de un arsenal de tests procedentes del laboratorio o elaborados en la clínica a partir de los datos de la investigación básica, sino además porque en la actualidad toda evaluación neuropsicológica incluye una evaluación detallada de la memoria.

Aprendizaje y memoria son dos procesos psicológicos íntimamente relacionados y puede decirse que constituyen, en realidad, dos momentos en la serie de procesos a través de los cuales los organismos manejan y elaboran la información proporcionada por los sentidos. El aprendizaje es un proceso de cambio en el estado de conocimiento del sujeto y por consecuencia, en sus capacidades conductuales: como tal es siempre un proceso de adquisición mediante el cual se incorporan nuevos conocimientos y/o nuevas conductas y formas de reaccionar al ambiente. Puesto que el aprendizaje implica siempre alguna forma de adquisición de información, y por lo tanto, una modificación del estado de la memoria del sujeto, puede decirse que aprendizaje y memoria son fenómenos interdependientes. La capacidad del cerebro para aprender implica su habilidad para recordar y adquirir información.

El aprendizaje puede definirse entonces como un cambio más o menos permanente en la conducta, derivado de cuando menos una experiencia previa, y que no depende de procesos de maduración, fatiga o efectos pasajeros de fármacos (Hilgard and Bower, 1973; Prado-Alcalá y Quirarte, 1998); siendo la memoria un almacén de dicha información es decir, un registro de dichos cambios. Es esta capacidad de aprendizaje la que nos permite interactuar con otras especies de animales.

Ha quedado atrás el concepto de que la memoria era una simple impresión de huellas que se conservaban y se reanimaban o reproducían de acuerdo con la necesidad. Actualmente se sabe que es un sistema funcional complejo, activo por su carácter, que se despliega en el tiempo en una serie de escalones sucesivos y que se organiza en diferentes niveles. La memoria se refiere a las experiencias y la información que recordamos. Como proceso de retención de las experiencias aprendidas, está involucrada en todas las actividades mentales (Casanova-Sotolongo et al., 2004).

En los últimos treinta años nuestro entendimiento sobre la memoria se ha ampliado. Este concepto ya no sólo hace referencia al mantenimiento en el cerebro de la información que no se halla en el ambiente, sino que también hace alusión a la manipulación y transformación de esta información para planificar y ejecutar nuestra conducta.

Desde que la formularon dos estudiosos alemanes, Müller y Pilzecker en el año de 1900, la teoría de la consolidación de la memoria tuvo vigencia incontestada hasta hace muy poco. Se consideraba que, después del proceso de aprendizaje durante el que era lábil (frágil, poco estable), la memoria pasaba a un estado en el que podía decirse que resultaba indestructible. Diversos agentes pueden interrumpir la memoria antes de su consolidación, variando desde simples distractores hasta electrochoques convulsivos o traumatismos craneanos. Esto fue confirmado repetidamente en estudios animales y en seres humanos: por ejemplo, si se somete a una persona a un electrochoque convulsivo durante el lapso que sigue a un aprendizaje, pierde la memoria únicamente de los hechos relativamente cercanos. En cambio, si el electrochoque se aplica pasado un tiempo más prolongado, deja de tener efecto, es decir, la memoria está consolidada.

Se ha propuesto que la información puede almacenarse mediante cambios en la comunicación sináptica (Bliss and Collingridge, 1993). Santiago Ramón y Cajal propuso una teoría del almacenamiento de la información, que postula que la información se almacena en el cerebro mediante cambios anatómicos entre las conexiones de las neuronas (citado en Bailey et al., 2000); siendo el primero en proponer la plasticidad en el número y fuerza de las conexiones neuronales como la base física del aprendizaje y el soporte de la memoria. Asimismo Sherrington, propuso el término plasticidad sináptica para describir los cambios en las propiedades funcionales de una sinapsis como resultado de su actividad (citado en Bailey et al., 2000).

En 1949 Hebb formalizó esta idea, elaborando una teoría basada en una red interconectada de asociaciones de células. Señaló que la estimulación reiterada y sucesiva producía cambios estructurales en la sinapsis (formando protuberancias o botones en el axón) de forma que la primera célula se modifica estructuralmente para inervar a la segunda, esto hace que se formen unidades funcionales entre células más grandes (asociaciones de células) así que cuando se estimula a una, se va estimulando secuencialmente el resto (secuencia de fase) (Hebb, 1949).

Asimismo, Hebb postuló que las conexiones sinápticas pueden fortalecerse cuando las neuronas presináptica y postsináptica tienen una activación temporal coincidente. Este fortalecimiento sináptico se ha determinado como asociativo, por que asocia el disparo de una neurona presináptica con el de una neurona postsináptica (citado en Bailey et al., 2000). En este postulado Hebb manifiesta la necesidad de que ocurran cambios estructurales para el mantenimiento de la memoria formada como consecuencia del aprendizaje.

En los años setenta, Matthies propuso un sugestivo modelo celular para explicar cómo podría ocurrir el proceso de consolidación de la memoria. Para Matthies (1974), el estímulo condicionado produce cambios de transición en las sinapsis activadas, aunque estos resultan demasiado débiles como para provocar una respuesta. Si dentro de una ventana temporal se produce la activación de sinapsis fuertes sobre las mismas neuronas, capaces de producir una respuesta (estímulo condicionado), se produce la activación de la síntesis de nuevas proteínas, que pueden llegar hasta las sinapsis débiles antes activadas e incorporarse a ellas y modificar su eficacia. La repetición de este apareamiento temporal entre estímulo condicionado y estímulo incondicionado conduce al desarrollo de un reflejo condicionado (citado en Almaguer-Melián y Bregado-Rosado, 2002).

Actualmente, explícita o implícitamente, el trabajo de los científicos interesados en el estudio de las bases biológicas de la memoria está centrado en la búsqueda del engrama, término introducido en el campo por el biólogo alemán Richard Semon en 1904. El engrama puede ser definido como el conjunto de cambios en el sistema nervioso que representan a la memoria almacenada (Squire, 1987). Esta búsqueda ha originado dos grandes líneas de investigación: la primera pretende descubrir los mecanismos fisiológicos de los que depende el almacenamiento de la información, mientras que la segunda implica la determinación de las estructuras cerebrales encargadas de dicho almacenamiento.

La investigación en el área de las bases moleculares del aprendizaje y la memoria tuvo un enorme impulso en la década pasada y constituye una de las áreas de investigación más activas de la neurobiología de nuestros días; su estudio se ha enriquecido gracias a la utilización de distintos modelos de memoria y plasticidad neuronal, desarrollados tanto en invertebrados como en vertebrados, y diversos aspectos de este fenómeno sumamente complejo son abordados gracias a esta diversidad de paradigmas. A su vez, el desarrollo de metodologías novedosas en el ámbito de la biología molecular, tales como procedimientos para inhibir distintas vías metabólicas, ha permitido ampliar los conocimientos relacionados con los mecanismos moleculares implicados en estos procesos.

Cuando hablamos de memoria en relación con el sistema nervioso, inevitablemente pensamos en la plasticidad neuronal o cambio persistente de las propiedades funcionales de una neurona o un conjunto de ellas. Está comprobado que la adquisición de nuevos comportamientos implica modificaciones tanto en la actividad neurofisiológica como en la neuroquímica de ciertas estructuras cerebrales y, de forma más concreta en el hipocampo donde se produce una modificación de la señal electroencefalográfica y se modifica la síntesis de ARN como consecuencia de un proceso de aprendizaje (Rosandini et al., 1981).

El fenómeno denominado potenciación a largo plazo (LTP)¹ se ha relacionado con el proceso de memoria. Si suministramos estimulación eléctrica de alta frecuencia de forma continua a las neuronas del hipocampo, se produce un incremento de los potenciales evocados que pueden permanecer durante horas e incluso, durante más tiempo (Bliss and Dolphin, 1982).

Se conocen algunas características de la potenciación a largo plazo; sin embargo, desde que Bliss y Lomo (1973) describieron este proceso por primera vez se ha intentado determinar las condiciones concretas en las que ocurre y si se trata de un efecto pre o postsináptico. Se han manejado dos posibles explicaciones para este fenómeno: la primera, según la cual se produce un incremento persistente en la liberación de neurotransmisores por parte de la neurona presináptica; la segunda afirma que se produciría un aumento del número de receptores en la neurona postsináptica o de la sensibilidad de estos al glutamato, un neurotransmisor importante en este fenómeno (Bliss, 1990). Parece más probable la existencia de un mecanismo postsináptico predominante pero no se puede descartar un componente presináptico pues, de hecho, el proceso

¹ Por sus siglas en inglés Long Term Potentiation, LTP.

se inicia postsinápticamente pero el lugar donde acontece el cambio persistente está todavía por determinar.

Hoy se sabe que un canal iónico postsináptico es el que detecta la contigüidad temporal de la actividad pre y postsináptica y señala esa contigüidad permitiendo la entrada de iones calcio en el elemento postsináptico (Smith, 1987). Por otro lado, la descripción de nuevas formas de potenciación a largo plazo relacionadas con el bloqueo de canales de potasio (Aniksztejn y Ben-Ari, 1991) o la influencia en este fenómeno de otros neurotransmisores como el GABA, proporcionan nuevos puntos de vista a la vez que añaden complejidad al estudio de este fenómeno y su relación con el aprendizaje y la memoria. Posteriormente el estudio de la consolidación de la memoria tuvo un gran apoyo en la bioquímica y en la biología molecular a partir del hallazgo de que inhibidores de la traducción y transcripción producen amnesia cuando se administran en un periodo crítico. Este fenómeno probó ser prácticamente universal para las memorias de largo plazo y muestra una analogía crítica con los periodos del desarrollo. Considerando este aspecto, se definió entonces la consolidación como un periodo durante el cual nuevas proteínas tienen que ser sintetizadas (Goelet et al., 1986). Esto llevó a postular que es necesaria la regulación de la transcripción génica durante la formación de la memoria. Entendiendo ésta desde el punto de vista neuronal como una modificación de las conexiones sinápticas en los circuitos relacionados con la representación de las experiencias. No hay moléculas de la memoria sino mecanismos moleculares que permiten dichas modificaciones.

El *modus operandi* del proceso mnemónico también se probó a nivel experimental. Se demostró, por ejemplo, que si dentro de un cierto tiempo después de la experiencia de aprendizaje se interrumpe la síntesis de proteínas (que consolida las relaciones entre una población de neuronas, que construye, por así decirlo, un recuerdo) hay amnesia (Pedreira et al., 1996); pasado ese período, la memoria se consolida. Durante el proceso de consolidación se activa una serie de mecanismos celulares y moleculares que culminan en una modificación en la expresión génica, y una síntesis *de novo* de proteínas, que participan en la formación de redes neuronales. Es decir, todo indica que la memoria no se desvanece; lo que podía surgir eran dificultades para recordar o evocar un evento.

Existen formas muy diversas de memoria que cumplen funciones muy distintas y que, incluso, pueden formarse de manera independiente. Estas múltiples formas de memoria demandan múltiples sistemas neuronales de memoria en el cerebro. Lejos, pues, de ser un

proceso focalmente localizado o cerebralmente difuso, implica la actividad de numerosas estructuras y sistemas cerebrales (Morgado, 2005).

Atendiendo a un parámetro estrictamente temporal, se puede hacer una primera distinción entre memoria de duración breve o memoria de corto plazo, y la de duración más prolongada o memoria de largo plazo. Esta clasificación dependiente del tiempo fue propuesta por Hermann Ebbinghaus en su libro titulado “Memoria: una contribución de la psicología experimental” (1885); y la formalizó posteriormente William James al publicar los Principios de Psicología (1890), en donde describía entre otras cosas, la distinción entre las memorias primaria y secundaria, que más tarde se vincularían a la organización y función de sistemas cerebrales, haciendo referencia a una memoria que duraba unas cuantas horas y una memoria que duraba días, semanas o incluso años. De forma general se puede obtener una memoria corta con una exposición única a un estímulo, mientras que para obtener una memoria más prolongada generalmente es necesaria la repetición de la tarea.

Sin embargo, hay ocasiones en las que un único estímulo es capaz de generar una memoria prolongada, tanto o más que la repetición de estímulos no significativos. Se trata, lógicamente, de estímulos altamente relevantes para el individuo que por tanto, podrían activar los mecanismos celulares implicados en la generación de memorias de larga duración de forma aguda. Uno de los principales especialistas en esta área, Larry Squire (1987), ha propuesto un sistema de clasificación de las distintas funciones de aprendizaje y memoria de largo plazo, basado en la experiencia de estudios neuropsicológicos. Debido precisamente a la base empírica de esta clasificación, se supone que las diferentes funciones se corresponden con distintos sistemas cerebrales.

La visión que esta clasificación nos ofrece es la de un sistema de memoria distribuida, en el sentido de que, a pesar de que sea posible identificar cada una de las diversas funciones de memoria con determinados substratos neuroanatómicos, no puede hablarse de un sistema de memoria en el cerebro del mismo modo que podemos hablar de la corteza visual o somatosensorial. Por el contrario, es muy probable que la memoria y el aprendizaje sean capacidades que se coordinan en numerosos sistemas cerebrales, corticales y subcorticales, dotados de plasticidad y capaces, por lo tanto, de modificarse en función de la experiencia.

La clasificación propuesta por Squire divide la memoria de largo plazo en dos grandes sistemas: el sistema de memoria explícita y un conjunto de subsistemas de memoria implícita. La

memoria explícita se identifica en gran parte con lo que Tulving denomina “memoria episódica”, es decir, el conocimiento de eventos vividos personalmente y ligados a contextos temporoespaciales específicos. Parece razonablemente demostrado que el hipocampo es necesario para la adquisición de este tipo de información, aunque quizá no lo sea tanto para su conservación a largo plazo.

La hipótesis más aceptada actualmente es que el hipocampo es necesario para la fase inicial de adquisición del conocimiento explícito pero no es, sin embargo, un sistema de almacenamiento de la memoria. El proceso de consolidación de la memoria explícita parece depender del intercambio entre el hipocampo y diversas zonas corticales, a través de sistemas bidireccionales de conexiones córtico-hipocámpales; asimismo, parece que los sistemas de almacenamiento se localizarían a nivel cortical, mientras que los procesos de reactivación y reorganización de la memoria dependerían nuevamente del hipocampo (Ellis y Young, 1992).

Actualmente el término memoria implícita, también llamada de procedimiento, se refiere a la memoria de hábitos, inconsciente y rígida, que radica en las mismas regiones cerebrales que procesan información sensorial, motora y emocional, como la neocorteza, el neocórtex, el cerebelo o la amígdala. Un buen ejemplo, ampliamente estudiado en el laboratorio, es el miedo condicionado en ratas, una forma de condicionamiento clásico cuya adquisición y expresión es altamente dependiente de la amígdala (citado en Morgado, 2005).

De igual forma existen entre la memoria de corto y largo plazo diferencias moleculares: para que se establezca la consolidación de la memoria a largo plazo, es necesaria la activación de la expresión de genes y es dependiente de la síntesis proteica y de ARN mensajero, dado que drogas que interfieren con procesos de transcripción y traducción producen amnesia durante el periodo de consolidación de la memoria. Por otra parte, la memoria de corto plazo es un proceso que no requiere de expresión génica, ni de síntesis de nuevas proteínas y que se lleva a cabo mediante la fosforilación de las proteínas existentes (Pedreira et al., 1995, 1996).

Diversos resultados sugieren que la expresión de determinados genes es necesaria para la formación de memorias de larga duración, y que las diferencias temporales de almacenamiento dependen del reforzamiento sináptico y de su patrón de activación. Así, lo que muy probablemente proporciona a la memoria su cualidad de estabilidad es el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas. Este crecimiento sináptico depende de la activación de genes de respuesta

inmediata, activación que es iniciada por múltiples señales: neurotransmisores, factores de crecimiento, etc.

Greengard (2001), galardonado con un premio Nóbel, demostró que la transmisión sináptica lenta involucra una reacción química denominada fosforilación, en la que los grupos fosfato (cedidos por el trifosfato de adenosina o ATP) se unen a ciertas proteínas de manera tal que la función de dicha proteína se modifica. Las investigaciones de Greengard (2001) mostraron que cuando la dopamina estimula a ciertos receptores localizados en la membrana de la neurona, este proceso conduce al aumento de los niveles de un segundo mensajero llamado monofosfato cíclico de adenosina o AMP_c, también formado a partir del ATP. El AMP_c activa a una enzima, la cinasa A de proteína (PKA) que es capaz de transferir grupos fosfato del ATP a proteínas de las células nerviosas que tengan ciertas secuencias de aminoácidos que incluyan la serina y la treonina.

Entre las proteínas que son afectadas por la fosforilación se encuentran los canales iónicos que controlan la excitabilidad de las neuronas y hacen posible que envíen impulsos eléctricos (potenciales de acción) a lo largo de sus axones y terminales sinápticas. Cada neurona, o grupos de ellas, poseen un grupo particular de canales que determinan su respuesta y que cuando son fosforilados afectan por lo tanto la excitabilidad y conducción de los potenciales de acción, lo que modifica funciones tan complejas como la memoria y el aprendizaje.

Por su parte Eric Kandel (2001), también recibió el premio Nobel por sus contribuciones al descubrimiento de los mecanismos moleculares de la memoria. Sus estudios iniciales fueron realizados en mamíferos, pero al concluir que las condiciones eran demasiado complejas para permitir el esclarecimiento de los mecanismos básicos involucrados en la formación de la memoria, empezó a estudiar el sistema nervioso de la *aplysia*, un molusco marino. En la década de 1990 realizó estudios similares en ratones y mostró que los cambios en la función sináptica observados en la *aplysia* también se producen en organismos más complejos.

Kandel encontró que ciertos estímulos amplificaban un reflejo y que esta amplificación podía permanecer por días o semanas, implicando un proceso de aprendizaje. Posteriormente mostró que este aprendizaje se debía a modificaciones de la sinapsis que conecta las neuronas sensoriales con las neuronas que activan a los músculos responsables de la respuesta refleja. Él mostró inicialmente que estímulos débiles daban lugar a una forma de memoria de corta duración que dura minutos a horas. Esta memoria de corto plazo se debe a que ciertos canales iónicos son

modificados en su función de tal manera que más iones de calcio entran a la terminal nerviosa, traduciéndose en una mayor liberación de neurotransmisor en la sinapsis, y por lo tanto en una amplificación del reflejo. Este cambio se debe a la fosforilación de ciertos canales iónicos por la cinasa A de proteína (PKA) que es activada por el AMP_c, según el mecanismo descrito por Greengard (2001).

Los estímulos de mayor intensidad y duración propician un tipo de memoria que permanece por varias semanas (memoria de largo plazo). En este caso la mayor intensidad del estímulo produce niveles aun mayores del segundo mensajero AMP_c y por lo tanto más activación de la PKA. Esta última llega al núcleo de la neurona y al fosforilar a ciertas proteínas reguladoras modifica la síntesis de proteínas que se encuentran formando la sinapsis, aumentando la formación de unas y disminuyendo la formación de otras.

El resultado final es la modificación de la forma de la sinapsis aumentando los sitios de liberación del transmisor e incrementando así la función de la sinapsis. En contraste con la memoria de corto plazo, la memoria de largo plazo requiere de la formación de nuevas proteínas. Si la síntesis es bloqueada, se anula el establecimiento de la memoria de largo plazo, pero no la formación de la memoria de corto plazo. Kandel demostró así que tanto la memoria de corto plazo como la de largo plazo tienen como sustrato cambios funcionales y morfológicos en las sinapsis.

B. Consolidación de la Memoria: Dos puntos de vista

Desde fines del siglo XIX, a partir de observaciones en humanos, se desarrolló el concepto de consolidación de la memoria. Según esta teoría, aún hoy en boga a pesar de los múltiples embates recibidos, la memoria primero existe en una forma lábil, susceptible de ser interrumpida, y luego se consolida, pasando a una forma más estable y de larga duración. Distintos agentes pueden interferir con la memoria antes de su consolidación, variando desde simples distractores hasta choques electroconvulsivos o traumas craneanos. Es un fenómeno ubicuo, que ocurre tanto en humanos como en otros vertebrados e invertebrados.

El estudio de la consolidación cobró una base bioquímica y molecular a partir del hallazgo de que inhibidores de la traducción y transcripción de RNA, producen amnesia cuando se administran durante este período crítico. Este fenómeno probó ser prácticamente universal para

las memorias de larga duración y muestra una analogía con los períodos críticos del desarrollo. Considerando este aspecto, se definió entonces la consolidación como un período durante el cual nuevas proteínas tienen que ser sintetizadas (Goelet et al., 1986).

La consolidación es la post-adquisición progresiva de la memoria de largo plazo. El término se refiere a dos tipos de procesos, la consolidación sináptica, que se lleva a cabo dentro de los primeros minutos hasta las horas subsiguientes a un aprendizaje; y la consolidación de la memoria mediada por sistemas anatómicos, en el que las memorias que dependen inicialmente del hipocampo sufren una reorganización para volverse independientes del mismo (Dudai, 2004; McClelland et al., 1995).

Se ha especulado sobre cómo es que ocurre el almacenamiento de ambos tipos de memoria; por ejemplo, hace 100 años Müller y Pilzecker propusieron la hipótesis de preservación-consolidación de la memoria, en la que se establece que los procesos que conllevan a la formación de nuevas memorias están inicialmente en un estado de fragilidad y que se consolidan con el tiempo (McGaugh, 2000). Hebb y Gerard, en 1948, propusieron la teoría de la doble huella (dual-trace) en la que estabilización de la actividad neuronal reverberante, propia de la memoria a corto plazo es la que produce la memoria a largo plazo (McGaugh, 2000).

Atkinson y Shiffrin también propusieron su modelo en el que la información es procesada primero en paralelo en una serie de almacenes sensoriales muy breves y luego éstos la transmiten al almacén de corto plazo de capacidad limitada, el cual se comunica a su vez con el almacén a largo plazo (Atkinson y Shiffrin, 1968; Figura 1). Emptage y Carew (1993), descartan el modelo de Atkinson y Shiffrin pues describen experimentos en los que bloqueando la memoria de corto plazo no se encuentran deficiencias en la memoria a largo plazo.

Después, con el descubrimiento de que la inhibición de síntesis de proteínas no interfiere con el aprendizaje, sino con la memoria de algún entrenamiento previo, se sugiere que existen por lo menos dos etapas en la memoria y que sólo para su consolidación a largo plazo es necesaria la síntesis de proteínas por lo que se propone un modelo diferente (Figura 2).

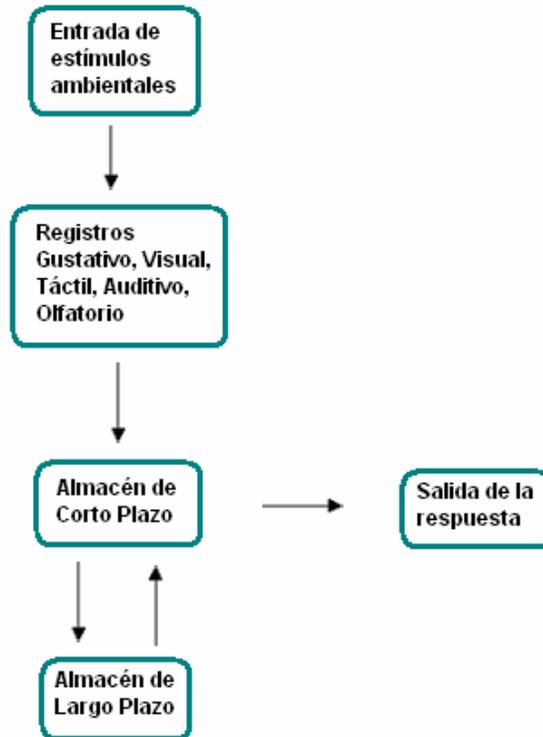


Figura 1. Diagrama modificado del flujo de información a través del sistema de almacenamiento de la memoria tal como lo concibieron Atkinson y Shiffrin (1968).

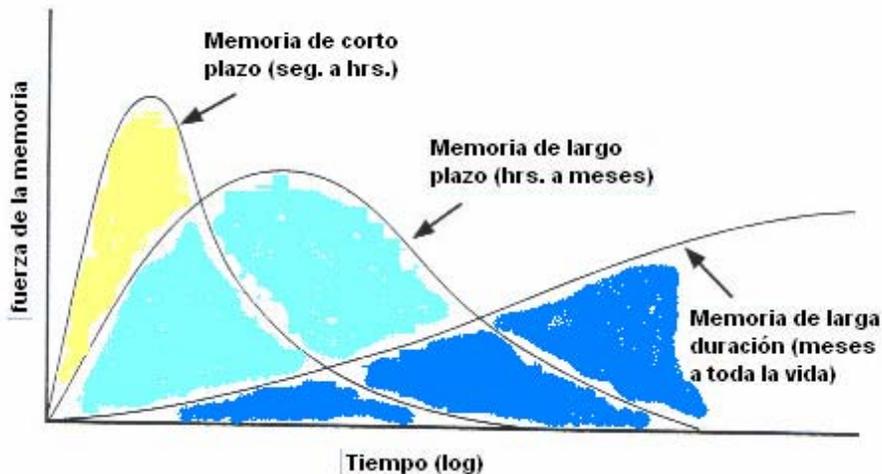


Figura 2. Fases de la consolidación de la memoria en las que se sugiere que son dependientes del tiempo pero no están ligadas de manera secuencial, sino que son procesos independientes que actúan en paralelo (modificado de McGaugh, 2000).

Esta teoría de la consolidación ha sido puesta en duda por estudios recientes que demuestran que la reactivación de la memoria consolidada puede volverla a un estado lábil (Nader et al., 2000; Sara, 2000). Tal reactivación también induce la transcripción de *novo* (Strekalova et al., 2003), así como la inhibición de síntesis de proteínas dentro de una ventana corta de tiempo, por lo que después de la reactivación se deteriora la memoria consolidada previamente (Anokhin et al., 2002; Debiec et al., 2002; Kida et al., 2002; Milekic y Alberini, 2002; Nader et al., 2000; Taubenfeld et al., 2001). Así, la reactivación de la memoria induce un segundo proceso de consolidación, que se ha nombrado reconsolidación (Nader et al., 2000; Sara, 2000).

El que la consolidación sea un proceso lento, sirve como una función adaptativa, pues la experiencia activa los sistemas endógenos y éstos, al modular la intensidad de la memoria, deciden si debe ser consolidada o no (McGaugh, 2000). También sirve para dar tiempo a que la plasticidad sináptica inducida, si es necesario, resulte en un aprendizaje perdurable, el cual se nota con un cambio permanente en estas estructuras sinápticas (Tyler, 2002).

Aunque este sistema de transferencia sigue siendo investigado, de lo que sí podemos estar seguros es que la formación de la memoria a largo plazo toma algunas horas y por lo tanto la memoria depende de los sistemas de corto plazo (Izquierdo et al., 1998, 1999). A continuación se describen los dos modelos vigentes para la consolidación de la memoria, el primero y más antiguo es el que se conoce como “modelo estándar de la consolidación” y el segundo, considerado como la fuente de réplicas y discusiones es el propuesto por Nadel y Moscovitch en 1997 denominado “teoría de la traza múltiple de memoria”.

B.1.- Modelo Estándar de la Consolidación de la Memoria

Según el modelo estándar (Dudai, 2004; McGaugh, 2000; Squire y Alvarez, 1995), la consolidación de la memoria comienza cuando la información, registrada inicialmente en la neocorteza, es integrada por el complejo hipocampal (CH) y los lóbulos temporales mediales (LTM) así como las estructuras relacionadas en el diéncéfalo para formar un rastro de la memoria que consiste en un ensamble de neuronas complejas del sistema hipocampal y neocortical (Moscovitch, 1995, 2000). Este blindaje inicial dentro de un rastro de memoria implica los

procesos a corto plazo, los cuales suceden dentro de segundos, mientras que otros procesos pueden tomar minutos o días, constituyendo lo que se conoce como consolidación sináptica o cohesión rápida (Dudai, 2004; Moscovitch, 1995).

La existencia de esta consolidación sináptica no es motivo de discusión. De hecho, mucho se ha aprendido sobre sus bases (molecular, celular y neuroquímica) y que se mantiene de forma similar a través de las especies y a través de diversos sistemas de memoria en la misma especie (Kandel, 2001; McGaugh, 2000, 2004). Existe además un proceso consolidativo prolongado o lo que se conoce como “consolidación de sistemas” (Burnham, 1904; Dudai, 2004; Franklyand Bontempi, 2005) el cual se cree puede durar meses e incluso décadas.

Según el modelo estándar, durante este proceso, el CH, los LTM y las estructuras relacionadas son necesarias para el almacenaje y la recuperación de la memoria, pero su contribución disminuye mientras que procede la consolidación, hasta que solo la neocorteza (y posiblemente otras estructuras hipocampales) es capaz de mantener el rastro de la memoria permanente y de mediar su recuperación. Así, el CH y los LTM son considerados por el modelo estándar como sistemas temporales de la memoria, necesarios para almacenar y para recuperar memorias solamente hasta que la consolidación prolongada esté completa. El tiempo que toma para que la consolidación se complete corresponde al grado temporal de la amnesia retrógrada después de las lesiones del CH, los LTM y el diéncéfalo (conmociones cerebrales, lesiones en la cabeza, choques electroconvulsivos, etc.), o de la administración de los agentes farmacológicos que interrumpen la permanencia de la memoria.

En contraste con la consolidación sináptica, estamos no solamente lejos de entender los mecanismos que median la consolidación de sistemas pero, como veremos, la misma existencia de este proceso está en duda, por lo menos para algunos tipos de memoria. En los años 60, la discusión central referente a la validez del modelo estándar se cristalizó ya claramente en un trabajo con pacientes amnésicos (Warrington y Weiskrantz, 1970; Warrington y Sanders, 1971).

El debate continúa centrándose en cuatro preguntas. 1. ¿Qué tipos de memoria están implicadas?, 2. ¿Que estructuras neuroanatómicas de los lóbulos temporales intermedios y el diéncéfalo están implicadas?, 3. ¿Cuál es el grado y la duración de la amnesia retrógrada, e implícitamente, de la consolidación, y cómo es afectada por la localización de la lesión y el tipo de la memoria?, 4. ¿Qué otras estructuras fuera de los lóbulos temporales intermedios y del diéncéfalo contribuyen a la retención y a la recuperación de la memoria? Estas interrogantes

presuponen la existencia de diversos sistemas de la memoria con diversas reglas de operación y diversos substratos neuroanatómicos; sin embargo aún no está claramente definido cuál es el mecanismo adecuado o si en verdad ambos sistemas están ligados en una misma tarea.

B.2.- Teoría de la Traza Múltiple de Memoria: una alternativa al Modelo Estándar

El establecimiento y el mantenimiento de las representaciones episódicas y semánticas a largo plazo involucran a las estructuras del complejo hipocampal y la neocorteza. Por más de 50 años reinó una visión particular de cómo las estructuras hipocampales y neocorticales interactuaban para llevar a cabo esa tarea. Es así que se pensaba que la información sobre un episodio se codificaba a través de conjuntos de vías neurales neocorticales e hipocampales. La explicación dada, era que dentro de la neocorteza, los componentes de un episodio particular se representan en conjuntos de vías neurales físicamente separadas, puesto que implican diversas clases de contenido (e.g., vista, sonidos, olores) por lo que esta separación física ocasiona un problema con respecto a la recuperación subsecuente de la memoria para este episodio.

Actualmente Nadel y Moscovitch (1997) propusieron lo que parece ser una alternativa para tal explicación, este particular punto de vista fue denominado “Teoría de la traza múltiple de memoria” (MTT)². Según esta teoría, el complejo hipocampal (y posiblemente el diencefalo) codifica rápidamente toda la información aprendida conscientemente (Moscovitch y Umiltà, 1990; Moscovitch, 1992) mientras que las neuronas neocorticales representan esa experiencia en un rastro de la memoria. Esta información se codifica pobremente en una red distribuida de las neuronas del complejo hipocampal que actúan como un indicador, o dan la señal a las neuronas para que representen la información aprendida (Teyler y DiScenna, 1986). Un trazo de memoria, por lo tanto, consiste en un ensamblaje de neuronas neocorticales y del CH y los LTM (y posiblemente del diencefalo) que representan en la memoria el acontecimiento experimentado conscientemente. La formación y la consolidación de éstos trazos, o su cohesión (Moscovitch, 1995), es relativamente rápida, durando segundos o en la mayoría de los casos días.

En este modelo, no hay un proceso prolongado de la consolidación, como el modelo estándar afirma, que consolida lentamente el componente neocortical del rastro de la memoria, de

² Por sus siglas en inglés Memory Trace Theory, MTT.

modo que con el tiempo ese rastro se vuelve independiente del CH y los LTM. En su lugar, cada vez que se recupera una vieja memoria, se crea un nuevo rastro mediado hipocampalmente, de modo que las viejas memorias son representadas por uno o más de un trazo hipocampo-neocortical más fuerte, siendo menos susceptibles a la interrupción de memorias recientes, por daño cerebral. Es por ello que debido a que la memoria autobiográfica se distribuye en el CH, el grado y la severidad de la amnesia retrógrada se relacionan con el grado y la localización de la extensión del daño al sistema hipocampal (Moscovitch, 1995).

Mientras que cada rastro autobiográfico de la memoria es único, la creación de rastros múltiples relacionados, facilita la extracción de la información mediada neocorticalmente, y que se comparte con otros episodios. Esta información entonces se integra con conocimiento previo para formar las memorias semánticas que pueden existir independientemente del CH y los LTM. Así, el conocimiento sobre el mundo, sobre la gente y los acontecimientos adquiridos en el contexto de un episodio específico se separan del episodio y se almacenan en última instancia independientemente de él. Sin un sistema hipocampal confiable, la adquisición de la memoria semántica es lenta y fortuita, por lo menos en la edad adulta. Es posible, sin embargo, que en la niñez, las estructuras que median la memoria semántica, tal como los procesos implicados en el aprendizaje de idiomas, puedan formar nuevas representaciones fácilmente sin la dirección del hipocampo (Vargha-Khadem et al., 1997).

Con respecto a la memoria espacial, la pregunta es si el hipocampo es crucial para la retención y la recuperación de la información allocéntrica o espacial, sin importar que tan largo sea el proceso que toma para hacerlo. Según la teoría del modelo cognoscitivo, el hipocampo es crucial, y proporciona el contexto espacial de la memoria autobiográfica. Otra visión, menos congruente con la formulación inicial de la teoría el modelo cognoscitivo, pero absolutamente compatible con MTT, es aquella que señala que la información espacial episódica que está ligada directamente con la re-experimentación de un acontecimiento, es mediada por el hipocampo (Moscovitch, 1995).

La evidencia apoya la existencia de un sistema unificado para la memoria episódica, semántica y espacial basada en MTT, desafiando muchos de los paradigmas básicos del modelo estándar de la consolidación. Por ejemplo, las memorias episódica y espacial se han relacionado una con otra y se han señalado como un reflejo de la función del mismo substrato hipocampal (Burgess et al., 2001, 2002; Cohen y Eichenbaum, 1993; Eichenbaum, 2001; ÓKeefe y Nadel,

1978). Diversos estudios en neuroimagen señalan que la retención y recuperación de la memoria episódica autobiográfica, depende del hipocampo (Addis et al., 2004a; Corkin, 2002; Fujii et al., 2000; Gilboa et al., 2004; Maguire, 2001a y b; Maguire y Frith, 2003; Nadel y Moscovitch, 1997; Piolino et al., 2003; Ryan et al., 2001; Sanders y Warrington, 1971), mientras que las memorias semánticas son moduladas por el hipocampo, pero pueden sobrevivir sin él (Fujii et al., 2000; Manns et al., 2003; Westmacott et al., 2004b).

Esto contradice a la opinión tradicional, respecto a la idea de que el papel del complejo hipocampal en la memoria está limitado temporalmente para todas las memorias, siendo necesario solamente hasta la consolidación del rastro o engrama de la memoria en la neocorteza (Bayley et al., 2003; Haist et al., 2001; Milner et al., 1998; Squire et al., 2004). Según la nueva teoría, basada en MTT, las vivencias y las experiencias de cada suceso representadas en la memoria episódica, más que su contenido semántico, son considerados los factores cruciales asociados a la activación hipocampal (Aggleton y Brown, 1999; Eldridge et al., 2000; Fortin et al., 2004; Holdstock et al., 2002a; Moscovitch y McAndrews, 2002; Ranganath et al., 2004).

Si uno de los dos sistemas es correcto o bien ambos subsisten en diferentes momentos del aprendizaje, almacenamiento y recuperación de la memoria (en sus diversas variantes), parece ser el tema más reciente de discusión entre los investigadores, por lo que la respuesta podría encontrarse de nueva cuenta en los avances tecnológicos, es así que con la aparición de nuevas técnicas computacionales y de neuroimagen se pretende brindar una comprensión más clara del papel que juegan diversas estructuras como el hipocampo y la neocorteza en uno y otro sistema, tanto para la memoria episódica como para la memoria semántica.

C. CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES ACERCA DE LA CORTEZA INSULAR

La manera en que el Sistema Nervioso construye la memoria permanente, duradera, es aún en nuestros días uno de los enigmas más intrigantes para los investigadores en neurociencias. Aunque se trata de un proceso bastante desconocido, la mayoría de los neurocientíficos creen que el cerebro reorganiza en etapas sucesivas la información inicialmente aprendida hasta que, al cabo de cierto tiempo, ésta se consolida.

Las diferentes teorías acerca de las estructuras, procesos y representaciones del sistema de memoria, han sido revisadas ampliamente y han sido claramente resumidas por diversos autores. Las primeras observaciones sobre la localización anatómica de la memoria se basaron, en su mayor parte, en el estudio de pacientes epilépticos graves como modelo biológico. A estas investigaciones se añadió la experiencia clínica y el desarrollo de otras ciencias afines que permitieron acumular un mayor volumen de conocimientos sobre los procesos cognitivos.

Actualmente, las principales regiones que se sabe están involucradas en los procesos de la memoria son los lóbulos frontales y temporales sobre todo el anterior, el tálamo, la circunvolución del cíngulo, los ganglios basales, el hipocampo, la amígdala, los cuerpos mamilares del hipotálamo, los núcleos anterior y mediodorsal del tálamo, los núcleos del septo y la corteza entorrinal (Casanova-Sotolongo et al., 2004).

Por otra parte existe una estructura que parece formar parte de este complicado sistema que conforma el sustrato anatomofisiológico de la memoria: la corteza insular (CI). Esta corteza ha llamado la atención recientemente, ya que diversos estudios señalan que juega un papel activo en el proceso de aprendizaje y memoria.

Poco se sabe sobre la anatomía funcional de la CI. Sin embargo existen estudios experimentales que sugieren una organización de las conexiones insulares de las diversas regiones citoarquitectónicas, relacionada con dominios funcionales dentro de la ínsula. Estudios electrofisiológicos recientes en humanos, han demostrado la existencia de una organización anterior-posterior dentro de la corteza insular, mientras que la investigación a través de neuroimagen señala que la parte anterior de la corteza insular correspondiente a la capa agranular está involucrada en funciones emocionales, así como que la parte posterior de la corteza que corresponde a la corteza granular responde principalmente a síntomas viscerales (Dupont et al., 2003).

El lóbulo insular corresponde al quinto lóbulo del cerebro humano incluyendo las áreas 13 a 16 de Brodmann. La ínsula es un área triangular, se encuentra en el surco lateral, cubierto por el opérculo (que consiste en las partes operculares de los lóbulos frontales, parietales y temporales en el piso de la cisura de Silvio) que cubre la ínsula y forma simultáneamente los labios del surco lateral (Augustine, 1996) constituyendo, desde el punto de vista anatómico y fisiológico, un complejo centro de conexión entre el sistema límbico y la neocorteza (ver figura 3a y b). Las caras de la corteza insular se ubican lateralmente y forman la pared intermedia del

compartimiento operculoinsular. Está separada del lóbulo frontal y parietal así como de los opérculos temporales por un surco llamado el surco circular (Warwick y Williams, 1973; Williams, 1995). Este surco se conoce como “el surco limitante” porque rodea la periferia de la corteza insular. En su forma es más triangular debido a la configuración piramidal de la ínsula (Tanriover et al., 2004).

El surco tiene tres porciones: anterior, superior e inferior. Su frontera anterior, designada surco limitante anterior, en su extremo inferior es ascendente y se dirige hacia delante y arriba, en la profundidad de las partes orbitales del opérculo frontal. El borde superior, o surco limitante superior, está orientado horizontalmente. Se extiende por debajo del opérculo frontoparietal, desde el extremo superior del surco limitante anterior (en el límite anterosuperior de la ínsula) hasta el extremo posterior del surco limitante inferior.

En lo que se refiere a su anatomía, el lóbulo de la ínsula está constituido por un número variable de pequeñas circunvoluciones (entre cuatro y seis), localizadas en la base de la cisura lateral y en el fondo de la cisura silviana; está delimitado de los opérculos frontal, parietal y temporal por los surcos limitantes superior e inferior (surco circular) y dividido en dos porciones por el surco insular central: anterior (incluye el *limen insulae*) y posterior (Türe et al., 1999; Varnavas y Grand, 1999). Guarda una estrecha relación con la arteria cerebral media, de la cual recibe el aporte vascular, a través de sus ramas perforantes (Zhang et al., 1999).

Las dos estructuras importantes situadas en la ínsula incluyen el poste y el ápice. El poste insular está situado en el borde anteroinferior de la ínsula, donde tres circunvoluciones cortas convergen para formar un área lateral hacia el limen. El ápice insular es el área de proyección lateralmente más alta y prominente en la convexidad insular. Está situado arriba y detrás del poste en las circunvoluciones cortas, generalmente en la circunvolución corta medial. El extremo profundo del margen anterior del poste está conectado con la circunvolución posterior del lóbulo frontal por la circunvolución de la ínsula (Türe et al., 1999).

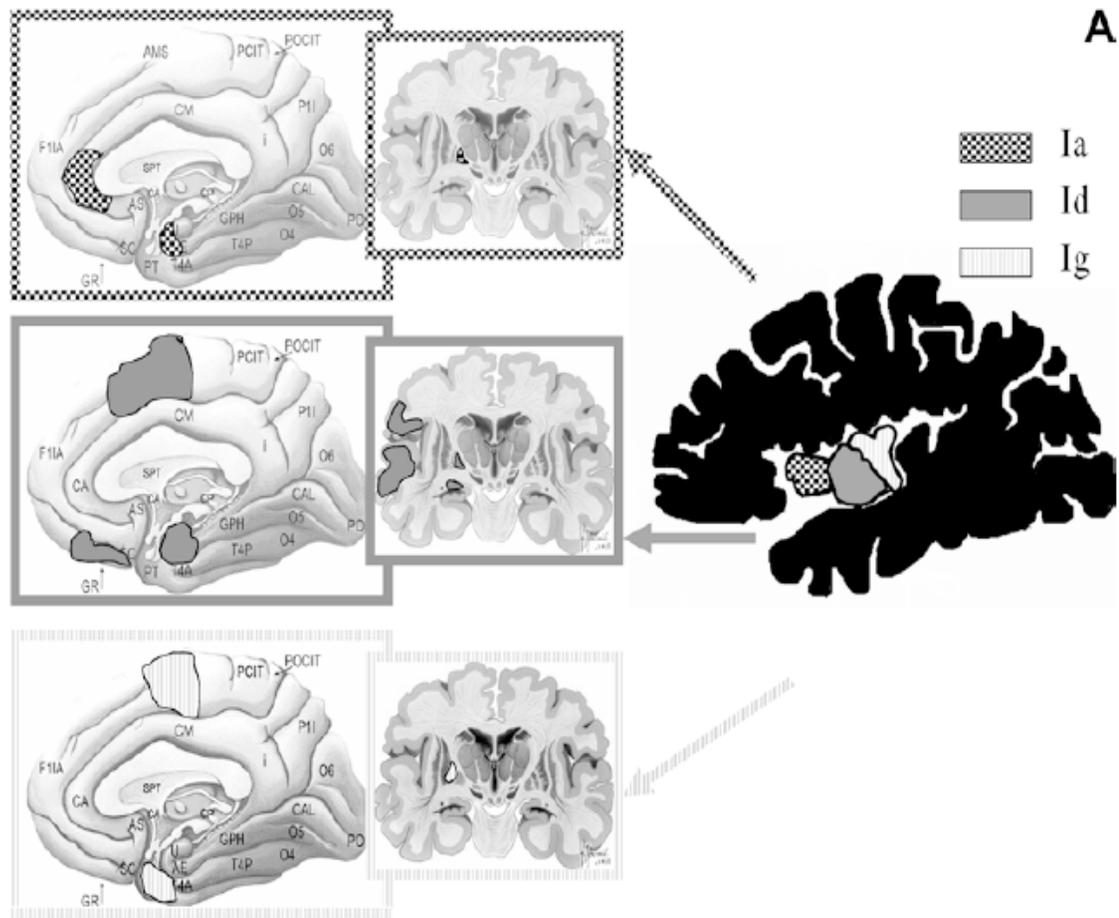


Fig. 3A.- Eferencias de la corteza insular. La capa agranular anterior de la ínsula (Ia) proyecta hacia el cíngulo anterior (áreas 24a y24b), la corteza entorrinal, la parte ventromedial y ventral del estriado y la corteza periamigdalóide. La capa disgranular central (Id) envía proyecciones al lóbulo frontal (área frontal F6, área motora presuplementaria, opérculo frontal, corteza frontal granular ventral, corteza orbitofrontal), el área somatosensorial secundaria, el surco superior temporal, el estriado medial ventral, el cuerpo amigdalóide y la corteza entorrinal y perirrinal. La capa granular posterior (Ig) proyecta hacia la corteza frontal (área frontal F3, y la corteza frontal granular ventral), la corteza temporopolar, área somatosensorial secundaria y el estriado dorsolateral (Dupont et al., 2003).

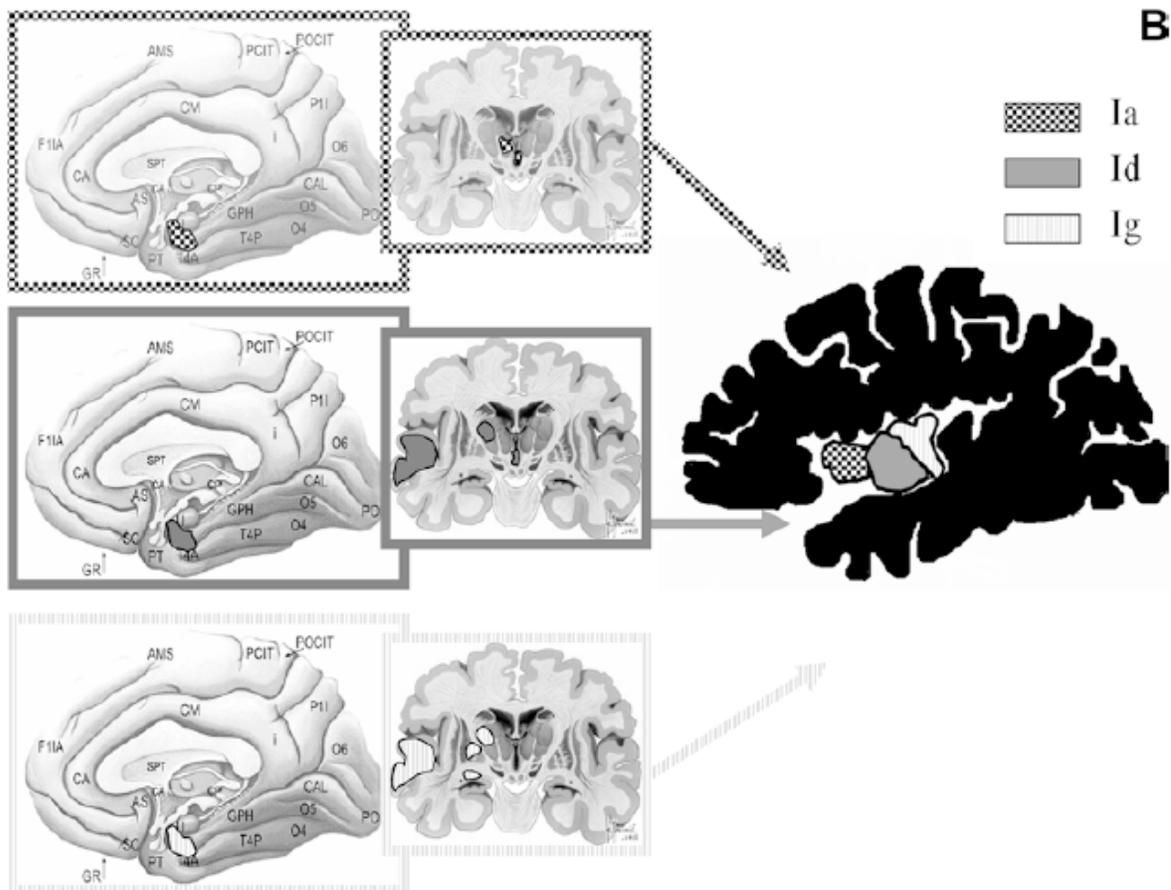


Fig 3B Aferencias de la corteza insular. La capa Ia recibe aferencias de la corteza entorrinal, el estriado medial ventral, el área hipotalámica lateral y el núcleo talámico mediodorsal. La capa Id recibe aferencias del surco superior temporal, el tálamo parabraquial y basal ventral y la corteza entorrinal. La capa Ig recibe aferencias de el surco superior temporal, el estriado dorsolateral, la parte basolateral del cuerpo amigdaloides lateral, el parabraquial, el núcleo ventroposteromedial del tálamo y la corteza entorrinal (Dupont et al., 2003).

Según su definición citoarquitectónica, forma parte del sistema paralímbico o mesocorteza (región donde la allocorteza agranular se transforma en isocorteza granular), que está integrado por la corteza olfatoria piriforme, la corteza orbitofrontal, la corteza temporo polar y la región insular (Türe et al., 1999).

La localización anatómica profunda de la corteza insular junto con la vascularización densa en la cisura de Silvio explica porqué la ínsula ha sido objeto de estudio con muy poca frecuencia en los seres humanos, por lo que el avance en la comprensión de la localización y funcionalidad de esta estructura se basa sobre todo en los estudios realizados en animales (Augustine, 1996).

C.1.- CAPAS Y CONEXIONES

La CI de la rata se sitúa en el lóbulo temporal correspondiendo a las áreas 13 y 14 de Krieg y ha estado implicada en la adquisición y el almacenaje de diversas tareas aversivas, como el condicionamiento de aversión a los sabores (CAS), el laberinto espacial y la EI (Bermúdez-Rattoni et al., 1991, 1995; Brown et al., 1982; Escobar et al., 1989) y está definida como un área ubicada en el lóbulo temporal de la rata, que abarca desde la corteza frontal lateral y la corteza perirrinal en dirección rostro caudal, y en la porción más ventral de la corteza somatomotora a la corteza piriforme en la dirección dorso ventral (Saper, 1982a) (Ver figura 4). La corteza insular ha sido referida como una corteza visceral dado que recibe información tanto gustativa como visceral proveniente del tálamo y está involucrada en reacciones autonómicas y de respuesta al estrés; asimismo diversos estudios han reportado que la CI recibe información convergente del sistema límbico así como estimulación primaria sensorial que no ha sido vista en otra área de la corteza cerebral (Bures et al., 1998).

Las conexiones a la CI que provienen principalmente del sistema límbico y que son de gran relevancia para la integración de procesos asociativos, son las aferencias de la amígdala, el núcleo dorso medial del tálamo y la corteza prefrontal. Se ha demostrado que las conexiones entre la amígdala y la corteza insular son recíprocas; además las proyecciones corticales a la amígdala llevan información cognitiva involucrada en procesos emocionales y motivacionales. (Kapp et al., 1985), lo cual ha sido corroborado en recientes hallazgos que involucran a la CI en procesos asociativos en humanos como la ejecución de tareas bajo programas de reforzamiento, moldeamiento, imitación y reproducción motora (Ghaem et al., 1997).

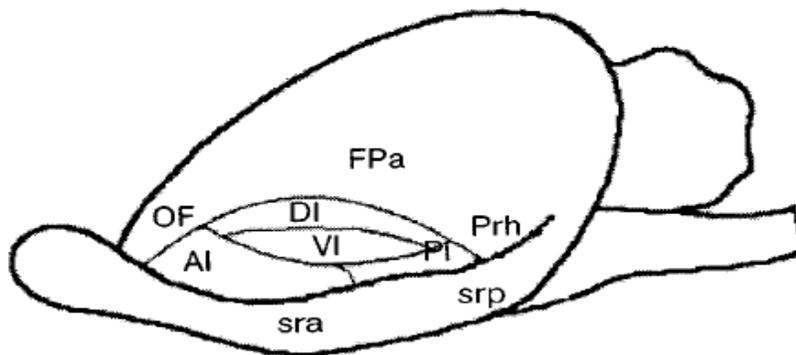


Fig. 4. Topografía del área insular en la corteza cerebral de la rata. AI) campo anterior principal; PI) campo posterior principal; DI) campo dorsal adicional; VI, campo ventral adicional; OF, corteza orbitofrontal; FPa, corteza frontoparietal; Prh, corteza perirrinal; sra, región anterior del surco rinal; srp, región posterior del surco rinal (Aleksandrov yFedorova, 2003).

La capa agranular (AG), es llamada así por su estructura laminar indistinta y carencia evidente de células radiadas (del gránulo) prominentes en las capas de la entrada cortical. Es la parte de la ínsula que rodea la corteza prepiriforme, el sitio primario de la entrada olfativa a la corteza. Atraviesa las porciones intermedias del poste temporal, circunvolución caudal orbitofrontal y la porción anterior ventral de la ínsula. Esta porción de la ínsula y de la corteza adyacente responde a los reforzadores primarios del olor en seres humanos y animales (Critchley y Rolls, 1996; Dade et al., 2002). Está conectada con la corteza orbitofrontal intermedia (Baxter et al., 2000; Rolls, 2004; Wallis et al., 2001) y también envía y recibe proyecciones de la ínsula media, el cíngulo anterior pericalloso y de los lóbulos temporales intermedios.

La CI se divide en regiones a lo largo del eje anterior-posterior y en diversas zonas que se distinguen por la densidad de células granulares en las capas II y IV. En primer lugar, la CI anterior que tiene las zonas granular, disgranular y agranular, se proyecta hacia la corteza motora y el núcleo accumbens (Shi y Casell, 1998a). Caudalmente se encuentran dos áreas sensoriales insulares relacionadas, la corteza insular posterior y parietal, ambas con zonas granulares, disgranulares y agranulares. La CI posterior recibe la entrada del tálamo gustativo y del complejo parabrancial, así como proyecciones de la CI anterior y a la extensión amigdalina (Shi y Casell, 1998a, 1998b).

En cuanto a sus implicaciones funcionales, diferentes estudios en animales y humanos en los que se han utilizado diversas técnicas, tales como la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía por emisión de positrones (PET), demuestran la multiplicidad de conexiones, aferentes y eferentes, con la neocorteza, sistema límbico, tálamo, ganglios basales, cápsula interna e hipotálamo, lo cual explica el amplio espectro funcional del lóbulo de la ínsula (Augustine, 1985; Saper, 1982a). Sus relaciones anátomo-funcionales más relevantes se resumen en los siguientes puntos:

1. Área primaria sensitiva y motora visceral autonómica (estímulos gustativos, peristaltismo, presión arterial).
2. Área motora suplementaria.
3. Información auditiva y somatosensorial.
4. Funciones del lenguaje.

5. Área de relevo entre las experiencias empíricas, su componente afectivo y el comportamiento.

La ínsula ha sido considerada parte del cerebro emocional y viscerosensorial (Janig y Habler, 2002; MacLean, 1955), con papeles múltiples en la regulación fisiológica y la homeostasis psicológica (Flynn et al., 1999). La ínsula y el opérculo circundante contienen una representación cortical primaria del olor y el gusto (Francis et al., 1999; Rolls, 1996), viscerosensación (Craig, 2002) y percepción del dolor (Coghill et al., 1999; Davis et al., 1998).

La corteza insular es un núcleo autonómico del cerebro anterior basal implicado en la integración de la información sensorial y visceral de los receptores periféricos (Saper, 1982b). Esta región de la corteza recibe información visceral aferente, organizada topográficamente y contenida en el nervio vago, proveniente de una variedad de núcleos subcorticales implicados en el control autonómico (Cechetto y Saper, 1987; Yasui et al., 1991). Además, se ha demostrado que la corteza insular tiene una conectividad eferente con estos sitios autonómicos (Cechetto y Saper, 1987; Yasui et al., 1991) y una proyección bilateral entre la corteza insular y el núcleo parabrancial de la rata (Bernard y Besson, 1991; Saper, 1982b; Shipley y Sanders, 1982). La inactivación temporal unilateral de la corteza insular usando lidocaína, o la obstrucción de la arteria cerebral media en la rata y el gato han demostrado la presencia de un daño en el miocardio y la presencia de arritmias cardíacas concomitante a una elevación en la norepinefrina del plasma (Cechetto et al., 1989; Hachinski et al., 1992; Oppenheimer, 1990; Zucker et al., 1995).

La corteza insular recibe entradas de múltiples sistemas sensoriales (ver figura 5) y de los receptores que supervisan el balance de electrolitos y de los fluidos corporales y la presión arterial (Cechetto, 1994; Cechetto y Saper, 1990; Hanamori et al., 1998; Saper, 1982a; Zhang et al., 1999; Zhang y Oppenheimer, 2000). Esta entrada sin embargo, se retransmite a una red que implica el núcleo del tracto solitario (NTS), el complejo parabrancial y el tálamo ventromedial (Allen et al., 1991; Saper, 1982). Las salidas de la CI se dirigen a la amígdala, al núcleo accumbens, al hipotálamo y a las estructuras pontinas y medulares (Shi y Casell, 1998a). Diversos estudios implican también a la corteza insular en la aversión del gusto a la sacarina y a muchos otros sabores (Bermudez-Rattoni y McGaugh, 1991; Braun et al., 1981; Cubero et al., 1999; Grill y Berridge, 1985; Schafe y Bernstein, 1998).

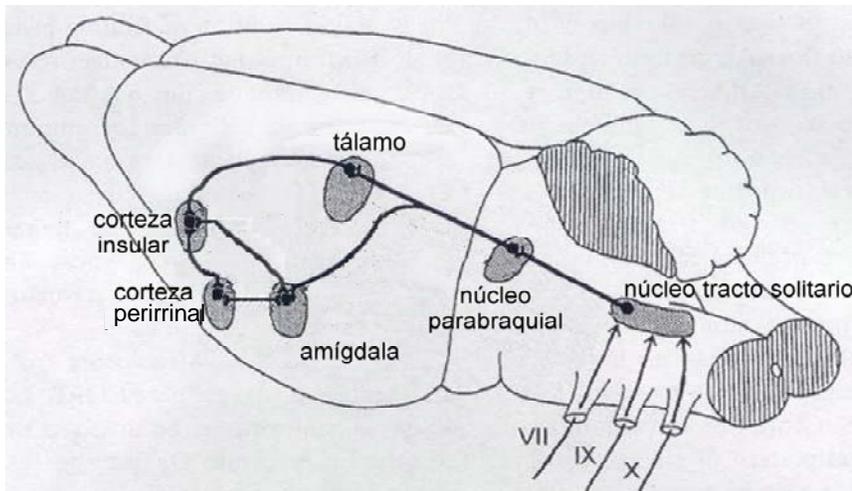


Figura 5.-Estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de la información gustativa. (Modificado de Yamamoto et al., 1998)

La CI también está implicada en el control de funciones cardiovasculares (Oppenheimer y Cechetto, 1990; Yasui et al., 1991) y envía fibras de proyección al hipotálamo posterolateral (HPL) (Allen y Cechetto, 1993; Saper et al., 1982; Yasui et al., 1991). Además, se ha sugerido que las proyecciones del núcleo amigdaloides central al HPL, median los componentes cardiovasculares de las respuestas condicionadas del miedo (LeDoux et al., 1988). Estos datos sugieren que la CI y el núcleo amigdaloides central ejercen sus influencias en la regulación de funciones cardiovasculares a través de conexiones desde la CI hasta el núcleo del tracto solitario a través del hipotálamo posterolateral.

Las porciones anterior y posterior de la corteza insular se consideran un área cortical del gusto y un área sensorial visceral, respectivamente (Cechetto y Saper, 1987, 1990; Hanamori et al., 1997a, b, 1998a, b; Ogawa et al., 1990; Yamamoto et al., 1980b). Sin embargo, las funciones y las conexiones neuronales en la corteza insular todavía no están descritas en su totalidad. Algunos estudios electrofisiológicos han demostrado que la estimulación eléctrica de la corteza insular tiene un efecto (principalmente inhibitorio) sobre la actividad neuronal en el núcleo talámico del gusto (Ogawa y Nomura, 1988; Yamamoto et al., 1980a).

El lóbulo de la ínsula tiene numerosas conexiones con la corteza cerebral, ganglios basales y estructuras límbicas que han sido estudiadas ampliamente en primates y roedores (Yasui et al., 1991). Evolutivamente, la capa agranular, las porciones adyacentes del poste temporal y de la corteza orbitofrontal fueron desarrolladas para la quimiorrepción avanzada y la

asociación de estados del comportamiento (ingesta y evitación de ambientes o de alimentos nocivos) con las representaciones quimiorreceptivas particulares. Así se ganó el título de la corteza del prepiriforme o de la corteza olfativa primaria. Sus orígenes evolutivos sugieren que la ínsula agranular puede ser parte de un sistema para evaluar reforzadores primarios y para determinar estados de motivación adecuados.

La corteza insular agranular rostral (CIAR), la corteza orbital ventrolateral, la corteza prefrontal intermedia, y el núcleo accumbens pertenecen a los circuitos ventrales del cerebro anterior basal (partes mesolímbicas/mesocorticales) que están implicados en el comportamiento ante el dolor, la cognición, la motivación y el estado de ánimo (Backonja y Miletic, 1991; Backonja et al., 1994; Burkey et al., 1996; Burkey et al., 1999; Goldman-Rakic, 1998; Hardy, 1985; Larisch et al., 1997; Suhara et al., 1992; Watanabe et al., 1997; Zhang et al., 1997). En todas estas áreas, se ha visto que la dopamina desempeña un papel modulador en la actividad neuronal local. La evidencia actual demuestra que la dopamina inhibe la actividad nerviosa espontánea y evocada en la corteza frontal, y hay evidencia que apoya la idea de que esta inhibición es mediada por neuronas GABAérgicas (Ferron et al., 1984; Gerfen y Clavier, 1979; Gratton et al., 1987; Godbout et al., 1991; Gorelova et al., 2002; Gullledge y Jaffe, 2001; Mora et al., 1976; Parfitt et al., 1990; Penit-Soria et al., 1987; Peterson et al., 1990; Pirot et al., 1992; Urbano et al., 2002; Yang y Seamans, 1996).

La CIAR, contiene neuronas piramidales grandes en la capa 5 que poseen receptores gabaérgicos (Margeta-Mitrovic et al., 1999). Aunque es probable que éstas sean neuronas de proyección, no hay información sobre cual pudiera ser el blanco de estas células. En vista del papel desempeñado por la CIAR en el circuito nociceptivo (Jasmin et al., 2003), es importante saber si cualesquiera de estas neuronas del receptor de GABA proyectan a las áreas del cerebro que alteran selectivamente el comportamiento ante el dolor (ver figura 5). Las áreas que reciben aferentes de la CIAR incluyen los núcleos talámicos intermedios, el hipotálamo lateral, el área tegmental ventral, la corteza del cíngulo, la corteza prefrontal intermedia, el área parabrancial lateral, el accumbens y la amígdala (Allen et al., 1991; DeFelipe et al., 1985; Gerfen y Clavier, 1979; Hurley et al., 1991; Kapp et al., 1985; Krettek y Price 1977a, 1977b; Leonard, 1969; Negyessy et al., 1998; Petrovich et al., 1996; Saper, 1982b; Shi y Cassell, 1998).

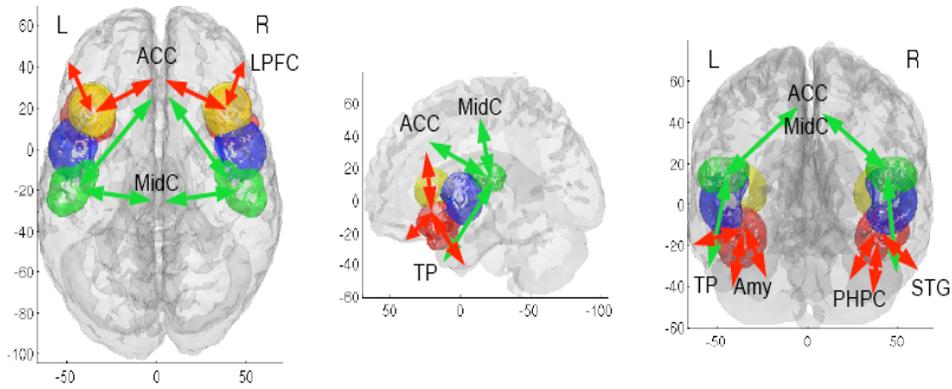


Figura 6. División anatómica de la corteza insular en el humano. Capa agranular ventral anterior, representada en rojo; capa disgranular anterior dorsal y opérculo frontal adyacente, en amarillo; ínsula medial, en color azul; opérculo parietal adyacente en verde. Las flechas muestran un diagrama de los patrones de proyección para las regiones posteriores y anteriores. ACC, cíngulo anterior; MidC cíngulo medio; LPFC, corteza prefrontal lateral; TP, polo temporal; Amy, amígdala; PHPC, corteza parahipocampal; STG giro superior temporal (Mesulam y Mufson, 1982a).

La capa agranular anterior de la ínsula, proyecta principalmente en áreas anteriores del cíngulo, a la corteza del entorrinal, a la parte ventromedial del striatum ventral y a la corteza periamigdalóide. De igual forma, recibe aferencias de la corteza entorrinal, del estriado ventral intermedio y también del área hipotalámica lateral y del núcleo mediodorsal del tálamo (Mesulam y Mufson, 1982b).

La porción superior de la ínsula anterior es disgranular (ver figura 6), con una estructura laminar incompleta y una citoarquitectura intermedia entre la paleocorteza agranular y la neocorteza completamente desarrollada (Mesulam y Mufson, 1982a). Aunque no se ha distinguido de otras partes de la ínsula anterior, esta región se activa comúnmente en las tareas que requieren el control ejecutivo de la atención, incluyendo las que requieren la manipulación de la información en la memoria de trabajo (Wager y Smith, 2003), respuestas inhibitorias, la atención (Nee et al., 2004) y el sentido de dirección (izquierda-derecha) al presionar un botón o mover una palanca (Wager et al., 2004).

La porción central de la ínsula es también disgranular, y está conectada sobre todo con áreas vecinas de la ínsula. El banco superior de la ínsula posterior contiene la corteza sensorial primaria para el dolor (Craig et al., 2000; Craig, 2002, 2003). Sus conexiones bidireccionales importantes están en el núcleo ventromedial del tálamo, que transmiten la entrada sensorial del

cuerpo (Craig, 2002); regiones múltiples del cíngulo anterior y medio (Mesulam y Mufson, 1982b; Mufson y Mesulam, 1982).

Finalmente, la capa granular posterior (ver figura 7) proyecta fibras eferentes a la corteza frontal, a la corteza temporopolar, al área somatosensorial secundaria, al estriado dorsolateral y al área retro-insular. Recibe proyecciones aferentes de la corteza somatosensorial primaria, el área retro-insular, el surco temporal superior, el striatum dorsolateral, el núcleo lateral de la parte basolateral del cuerpo amigdaloides y la porción ventral del tálamo y la corteza del entorrinal.

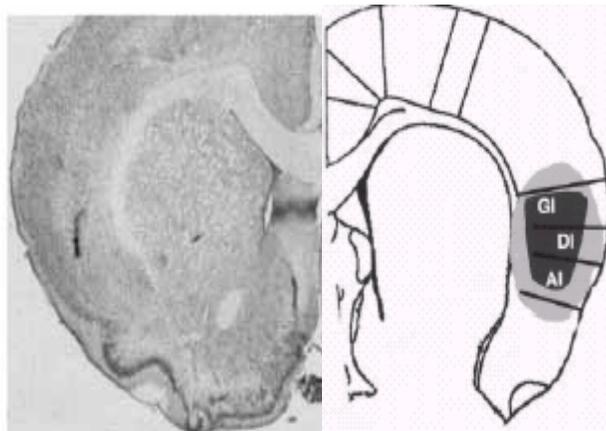


Figura 7.- Representación de las capas de la corteza insular en rata. (GI) capa granular, (DI) capa disgranular, (AI) capa agranular (Berman et al., 2002).

Las interacciones de la amígdala basolateral y la corteza insular son importantes durante la formación de la memoria del CAS. Existe una conexión directa y recíproca entre la amígdala basolateral y la CI (Dunn y Everitt, 1988; Krettek y Price, 1977; Ottersen, 1982; Saper, 1982b; Sripanidkulchai et al., 1984; Shi y Cassell, 1998). La estimulación de la amígdala basolateral afecta la respuesta de las neuronas de la CI (Yamamoto et al., 1984) y la estimulación tetánica de la amígdala basolateral induce una potenciación a largo plazo en la CI ipsilateral dependiente de la activación del receptor de NMDA (N-metil-d-aspartato) (Escobar et al., 1998a, b; Jones et al., 1999). La inducción de esta potenciación a largo plazo en la proyección BLA-CI antes del entrenamiento del CAS incrementa la retención de esta tarea (Escobar y Bermúdez-Rattoni, 2000). La implicación de la CI en la formación de la memoria del CAS requiere una actividad intacta en el BLA (Miranda y McGaugh, 2004). Por otra parte, las lesiones reversibles o permanentes en la CI y la BLA inducen una debilitación más fuerte del CAS, que si se lesionara

únicamente una sola de esas estructuras por separado (Bielavska y Roldan, 1996; Buresova, 1978; Gallo et al., 1992; Gutierrez et al., 1999a; Yamamoto, 1993; Yamamoto et al., 1995).

D. EL PAPEL DE LA CORTEZA INSULAR EN LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Las conexiones entre la corteza insular agranular anterior y las estructuras límbicas (corteza del cíngulo, corteza entorrinal y estriado ventral), favorecen la participación de la corteza insular anterior en la integración de las emociones y del comportamiento y pueden explicar la correlación metabólica entre los síntomas emocionales y la parte anterior de la ínsula. Además existen dos tipos de conexiones entre la corteza insular granular posterior y estructuras corticales y subcorticales que pueden explicar la correlación metabólica entre los síntomas viscerales ascendentes y la parte posterior de la ínsula: (1) por un lado, las conexiones con el parabrancial y el tálamo ventrobasal, por ser donde residen sitios de relevo para la información visceral aferente; y (2) por el otro conexiones con las cortezas somatosensorial primaria y secundaria y los opérculos parietales que sugieren que la corteza insular posterior está implicada en una red difusa que involucra a la unión parietotemporooccipital ipsilateral (Dupont et al., 2003).

Estudios recientes señalan que los blancos corticales del tallo cerebral visceral y de los centros gustativos forman un sistema distribuido de la memoria que codifica acontecimientos sensoriales biológicos (Braun, 1989; Rolls, 1994). Dentro de este sistema, la capacidad de los animales para codificar los sabores específicos parece depender de una región de la corteza insular centrada en la arteria mediana sobre el surco rinal, designada como la corteza gustativa (CG) (Braun et al., 1982; Kosar et al., 1986a, b).

La mejor evidencia para esta afirmación proviene de estudios que demuestran que un daño en esta región atenúa fuertemente el impacto del condicionamiento de aversión a los sabores, en cuanto al valor incentivo de alimentos y de líquidos (Braun et al., 1982; Braun, 1989). Además, lesiones de la corteza gustativa producen un déficit en la ejecución de una tarea que involucra la toma de decisiones, debido a una falla para codificar la relación causal entre una acción y sus consecuencias específicas (Balleine, 1992; Balleine y Dickinson, 1998).

A nivel conductual uno de los modelos más utilizados para evaluar el papel de la corteza insular en el aprendizaje y la memoria, es el CAS. Existe amplia evidencia que implica a la corteza insular en la aversión del gusto al sodio (Bermudez-Rattoni y McGaugh, 1991; Braun et al., 1981; Cubero et al., 1999; Grill y Berridge, 1985) demostrando que lesiones en la corteza insular dan lugar a una ingesta creciente (de sodio) en pruebas de preferencia de sabores.

Durante el CAS la rata reacciona ante la ingesta de un sabor novedoso activando una cascada de señalización regulada por la proteína cinasa 1,2 (ERK1-2) en CI; mientras que la ingesta de un sabor que le resulta familiar no tiene efecto alguno. Más aun la activación de ERK1-2, culmina con la modulación de la expresión de genes, indispensables para codificar la memoria de largo plazo, pero no la de corto plazo, en este caso lo que llamamos memoria de sabores novedosos (Berman et al., 1998).

En un estudio realizado por Ragozzino y Kesner (1999), se probó el efecto de la microinyección en la corteza insular de agonistas y antagonistas de neurotransmisores y de neuromoduladores identificados en la activación de ERK1-2 ante un sabor novedoso y en la codificación de la memoria gustativa. La activación de ERK1-2 fue seleccionada como correlato molecular de la formación de la memoria porque conduce a la activación del factor de transcripción Elk-1 en la corteza insular, y su bloqueo en esta corteza previene la formación de la memoria gustativa (Berman et al., 1998).

Es así que, mientras la formación de la memoria del gusto en la corteza insular puede interrumpirse por la perturbación de múltiples tipos de receptores para neurotransmisores, sólo un subgrupo de estos receptores es requerido en la adquisición de la memoria pero no en su recuperación. Además, sólo las vías de entrada glutamatérgicas y colinérgicas funcionan específicamente en la activación ante estímulos novedosos, dependientes de ERK1-2 en la corteza insular. Los datos también sugieren que el nivel de actividad basal de ERK1-2 en la corteza insular se mantiene por el equilibrio entre las entradas glutamatérgicas, dopaminérgicas y GABAérgicas (Ragozzino y Kesner, 1999). Se ha demostrado que, aunque los sistemas múltiples de neurotransmisores en la corteza insular son necesarios para el aprendizaje gustativo y el CAS, se diferencian en la especificidad de su efecto sobre la memoria; y que la activación de ERK1-2 en la corteza insular ante un sabor novedoso es dependiente específicamente de la activación de receptores muscarínicos de la acetilcolina (mAChRs) (Ragozzino y Kesner, 1999).

Diversos estudios demuestran que las lesiones o las manipulaciones farmacológicas en la corteza insular deterioran la formación de la memoria de condicionamiento al sabor. La activación del sistema colinérgico en CI está implicada en la adquisición de la memoria del gusto, mientras que el sistema glutamatérgico, vía la activación de los receptores del NMDA, parece estar más relacionado a la asociación del malestar ocasionado por ingesta de determinado sabor y la consolidación de la memoria del CAS (Bermúdez-Rattoni, 2004; Miranda et al., 2003a). De cualquier forma la inhibición de la síntesis de proteínas en la CI previene el CAS, sugiriendo que la CI participa en el almacenamiento de este tipo de memoria (Berman et al., 2003; Rosenblum et al., 1993).

Otras investigaciones han demostrado que el bloqueo intracortical de los receptores de NMDA interrumpe la formación de la memoria en las fases iniciales (adquisición y consolidación) pero no la retención del CAS o la recuperación de la memoria, sugiriendo que estos receptores están involucrados en los procesos tempranos que tienen lugar en la corteza insular durante la formación y recuperación de la memoria por condicionamiento al sabor (Gutiérrez et al., 1999a).

Estudios realizados aplicando un antagonista muscarínico (escopolamina) en la corteza insular, antes o después de la presentación de un estímulo gustativo novedoso demuestran que el uso de escopolamina antes, pero no después, o en el intervalo entre el estímulo condicionado y el incondicionado, produce un deterioro significativo entre la memoria de corto y largo plazo (Ferreira et al., 2002).

Por otra parte, en el aprendizaje animal, el término inhibición latente (IL) hace referencia a una reducción en la respuesta condicionada a un estímulo que ha sido preexposto previamente sin ser reforzado (Lubow y Moore, 1959). Este fenómeno se reproduce fácilmente en laboratorio mediante la preexposición en un grupo de sujetos del estímulo que posteriormente será condicionado; la ejecución de este grupo se compara con la de un grupo control no preexposto a dicho estímulo. Ambos grupos pueden establecer una asociación entre el estímulo condicionado y el estímulo incondicionado. Sin embargo, la respuesta condicionada del grupo preexposto será menor que la del grupo control, es decir, expresará inhibición latente.

En el caso de la IL del aprendizaje aversivo gustativo, tanto la detección de la novedad del estímulo condicionado como los procesos de memoria gustativa necesarios para que el estímulo condicionado se convierta en familiar parecen depender de la corteza insular gustativa. En efecto,

se ha demostrado que la lesión de esta zona (Yamamoto et al., 1993), así como la inhibición de la síntesis de proteínas en la corteza insular mediante la inyección de anisomicina intracerebral (Rosenblum et al., 1993), impide la aparición de IL sin afectar a la adquisición de aprendizaje aversivo gustativo.

Estudios previos con microdiálisis han demostrado que se produce una liberación de acetilcolina, no así de GABA o glutamato, en la corteza insular en respuesta a la presentación de un estímulo gustativo novedoso o durante la exposición a ambientes novedosos que no le resultan familiar al animal (Giovannini et al., 2001; Miranda et al., 2000, 2002); así como que la actividad cortical colinérgica está involucrada en la adquisición de la memoria de reconocimiento de objetos (Tang et al., 1997; Warburton et al., 2003).

La infusión de glutamato en BLA, 30 minutos después del entrenamiento de aversión a los sabores, puede activar directamente CI vía los receptores de NMDA, induciendo una entrada visceral creciente y el almacenamiento cortical de la memoria del CAS. También se ha reportado que la inhibición de la síntesis de la proteína en CI previene la memoria de largo plazo del CAS, mientras que el tratamiento similar en el BLA no tiene ningún efecto (Bahar et al., 2003; Berman et al., 2003; Rosenblum et al., 1993). Esto sugiere que CI, pero no BLA, almacena la memoria de CAS.

Por otro lado, la estimulación tetánica de BLA induce potenciación a largo plazo en CI (Escobar et al., 1998a, b, 2002; Jones et al., 1999), incrementando la retención de esta tarea (Escobar y Bermúdez-Rattoni, 2000). Esto apoya el papel de BLA en la modulación de CI durante la formación de la memoria del CAS y es congruente con los resultados que indican una modulación de BLA sobre áreas corticales en otros paradigmas de la memoria por ejemplo: la corteza entorrinal en la consolidación de la memoria de una tarea de EI (Roesler et al., 2002), o la corteza prefrontal intermedia durante pruebas que involucran a la memoria de trabajo (Roosendaal et al., 2004).

En relación a la importancia de CI en el procesamiento de sabores y la formación de la memoria gustativa (Bermúdez-Rattoni et al., 2004; Miranda et al., 2003a), estos resultados sugieren que la información del malestar procesada por el BLA converge con la representación del gusto en CI para realizar la asociación del estímulo condicionado e incondicionado y la consolidación de la memoria de aversión a los sabores. Si esta activación glutamatérgica que viene de BLA ocurre en CI durante las primeras horas que siguen a la nueva ingesta de sabor, la

representación del gusto se convierte en aversiva. Esto podría explicar porqué las inyecciones del antagonista del receptor de NMDA en CI deterioran la formación y la consolidación de la memoria de CAS (Gutiérrez et al., 1999b; Ferreira et al., 2002; Rosenblum et al., 1997), pero no tienen ningún efecto en la atenuación de la neofobia, donde la ingesta del sabor novedoso no es seguida por ninguna consecuencia aversiva (Gutiérrez et al., 2003).

Se ha comprobado también que la infusión de un agonista muscarínico como la oxotremorina o el 8-Br-cAMP, un análogo del segundo mensajero cAMP, favorece la consolidación de la memoria, en pruebas con entrenamiento en una tarea de EI, cuando son aplicados en varias regiones del cerebro, incluyendo áreas corticales. Miranda y McGaugh (2004), investigaron los efectos del 8-Br-cAMP y la oxotremorina (un agonista muscarínico) en la corteza insular, administrados después de un entrenamiento en pruebas de EI y durante la adquisición y consolidación del CAS. La infusión post-entrenamiento en CI de 0.3 µg oxotremorina y de 1.25µg de 8-Br-AMP incrementó la retención de la tarea de EI. Infusiones de 8-Br-AMP, pero no de oxotremorina, en CI incrementaron la retención del CAS.

En este estudio también se examinó si la actividad noradrenérgica en la amígdala basolateral para ambos tipos de condicionamiento, era crítica para el incremento en la retención de la memoria. En ambos casos la infusión ipsilateral de propanolol, un antagonista beta-adrenérgico, administrado en la amígdala basolateral bloqueó el efecto que la administración de 8-Br-cAMP y oxotremorina producían en la corteza insular. Esto sugiere que dicha corteza está implicada en la consolidación de la memoria en pruebas del CAS o de EI, y que este efecto requiere una actividad noradrenérgica en la amígdala basolateral.

Estos resultados son congruentes con la evidencia de que infusiones post-entrenamiento de norepinefrina o de 8-BrcAMP incrementan la retención de la tarea de EI cuando están administradas en otras regiones del cerebro, incluyendo las cortezas entorrinal, parietal, del cíngulo y el hipocampo dorsal (Barros et al., 2000; Izquierdo y McGaugh, 2000; Roesler et al., 2002). El incremento observado en la consolidación de la memoria de EI con infusiones post-entrenamiento de oxotremorina sugiere la participación del sistema colinérgico en la CI durante la consolidación de la memoria (Introini-Collison et al., 1989; Power y McGaugh, 2002; Power et al., 2002) y proporcionan evidencia adicional que señala que la amígdala basolateral (BLA) está implicada en la regulación de la consolidación y el almacenaje de la memoria en otras regiones del cerebro, incluyendo la CI y que se requiere una BLA intacta para permitir los efectos de

drogas en la consolidación de la memoria (McGaugh et al., 1996; McGaugh, 2000; Roozendaal et al., 2001).

Experimentos en ratas con microinyecciones bilaterales de tetrodotoxina (TTX) en CI, antes o después de ser entrenadas en una tarea de EI, muestran que la TTX produce un deterioro en el desempeño durante la prueba de retención realizada a las 48 hrs, lo cual sugiere que es necesario el funcionamiento correcto de la CI durante y después del entrenamiento para el almacenamiento de la memoria a largo plazo. Sin embargo, TTX inyectada en CI antes del entrenamiento deteriora, pero no previene, la adquisición de la tarea de evitación inhibitoria (Myers, 1966).

Recientemente, se demostró que la estimulación tetánica *in vivo* del núcleo de la amígdala basolateral, induce potenciación a largo plazo en la corteza insular de ratas adultas, aumentando las respuestas sinápticas a estímulos de baja frecuencia durante un período de por lo menos 1 h después de la estimulación (Escobar et al., 1998b; Jones et al., 1999). También se encontró que la inducción de LTP en la proyección amígdala basolateral-corteza insular antes del CAS incrementa la retención de esta tarea (Escobar y Bermúdez-Rattoni, 2000).

Los estudios en LTP, EI y el CAS, indican que el proceso de consolidación de la memoria requiere una implicación temprana de receptores glutamatérgicos-NMDA, AMPA y de los receptores metabotrópicos regulados por neurotransmisores colinérgicos y gabaérgicos (Izquierdo, 1994). Esto va seguido de una fase sensible a calmodulina dependiente de la proteína cinasa, y más adelante por una fase sensible a los inhibidores de la síntesis de proteínas.

Actualmente se ha avanzado mucho en dilucidar cual es el papel que juega la corteza insular en el reconocimiento de sabores; sin embargo son pocos los trabajos en donde se le relaciona en menor o mayor grado con la memoria de reconocimiento visual. Por ello es que diversos investigadores se han dado a la tarea de indagar la función de la corteza insular en la consolidación de la memoria de reconocimiento de objetos, una tarea basada en la tendencia de los roedores por explorar objetos novedosos que no le resultan familiares (Ennaceur y Delacour, 1988). Bermúdez-Rattoni y cols. (2005) encontraron que la aplicación de un antagonista muscarínico como la escopolamina en la corteza insular, después del entrenamiento en pruebas de exploración ante estímulos novedosos, hechos en roedores, producía un deterioro en la memoria de reconocimiento de objetos.

Este estudio fue el primero en demostrar que la infusión de escopolamina en la corteza, inmediatamente después del entrenamiento, daña la memoria de reconocimiento, no así la infusión retardada, lo cual indica una limitación temporal en la activación colinérgica de la corteza insular para la consolidación de la memoria de reconocimiento de objetos y es congruente con la evidencia que señala un papel crítico del sistema colinérgico de la corteza insular en la consolidación de la memoria de estímulos gustativos (Gutierrez et al., 2003a, b; Naor y Dudai, 1996).

Estos resultados proporcionan evidencia de que la CI no está ligada únicamente al aprendizaje asociativo y al reconocimiento de sabores, sino que desempeña un papel más general en la memoria de reconocimiento y es congruente con la evidencia de que lesiones reversibles o permanentes de la CI producen un fuerte deterioro en la consolidación de la EI y el aprendizaje espacial del laberinto acuático (Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Bermúdez-Rattoni et al., 1991; Nerad et al., 1996).

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como bien se ha señalado, existe una red de estructuras temporales incluyendo a las cortezas perirrinal, parahipocampal, entorrinal y el hipocampo, que participan en el establecimiento de la memoria de reconocimiento. Los resultados sugieren que la corteza insular forma parte de esta red al estar altamente implicada en procesos cognitivos como la adquisición, recuerdo y consolidación, tanto en pruebas que involucran la presentación de estímulos gustativos novedosos (Gutiérrez et al., 1999a), como el reconocimiento de objetos (Bermúdez-Rattoni et al., 2005). Por lo tanto la existencia de conexiones recíprocas entre la corteza insular y otras regiones de cerebro, sugiere un alto grado en la superposición funcional entre diferentes áreas del cerebro.

Se sabe que si se lesiona la corteza insular o se altera su actividad eléctrica normal, el sujeto presenta amnesia en la adquisición y retención de la memoria de algún entrenamiento previo (Agranoff et al., 1965); sin embargo la mayoría de estudios con que contamos se basan en el CAS, por lo que poco se sabe respecto al papel que ésta estructura desempeña en el proceso de consolidación de la memoria para la tarea de evitación inhibitoria. De acuerdo con la teoría bioquímica de la memoria, la consolidación es un proceso que depende de la síntesis de proteínas, y por ello el objetivo principal de este trabajo fue determinar el efecto de la inhibición de la síntesis de proteínas en la corteza insular, así como la ventana temporal que guarda la consolidación de la memoria implícita en esta estructura.

Se aplicaron microinyecciones de anisomicina, en la corteza insular, por ser un inhibidor transduccional que actúa a nivel de la reacción del peptidil transferasa en los ribosomas, inhibiendo la formación de proteínas en un rango $> 90\%$ (Rodríguez-Ortiz et al., 2005). Se realizaron pruebas directas utilizando la tarea de evitación inhibitoria, que es uno de los modelos conductuales más adecuados para estudiar este proceso y porque es una tarea que se ha explorado exhaustivamente en nuestro laboratorio.

IV. HIPÓTESIS:

1. La inyección de anisomicina en la corteza insular, inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria, bloqueará la consolidación de la memoria.
2. La inyección de anisomicina en la corteza insular producirá un efecto amnésico inversamente proporcional al tiempo de su aplicación, después del entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria.

V. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar si la administración de un inhibidor de síntesis de proteínas en la corteza insular, producirá bloqueo de la consolidación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la dosis óptima de anisomicina para producir amnesia, administrada en la corteza insular, inmediatamente después del entrenamiento de evitación inhibitoria.
- 2.-Determinar el desarrollo temporal del efecto de la administración de anisomicina en la corteza insular, sobre la consolidación de la memoria.

VI. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

A. Sujetos

Se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar, obtenidos del bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, con un peso entre 250 y 350 gr al momento de realizar la cirugía. Todas las ratas permanecieron en cajas-habitación individuales, con acceso libre a alimento y agua. Los animales ingresaron al bioterio del laboratorio una semana antes de la cirugía con la finalidad de que se adaptaran a las nuevas condiciones de mantenimiento.

El protocolo y las maniobras que se utilizaron en el estudio, fueron aprobados por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Asimismo, están acordes con las normas internacionales establecidas para el manejo y uso de animales de experimentación (NIH y la National Academy of Science, 2003)¹.

B. Cirugía

Los animales fueron intervenidos quirúrgicamente. Cada animal fue anestesiado utilizando una dosis de pentobarbital sódico (50 mg/Kg) y se le administró atropina (0.4 mg/kg); ambos fármacos fueron administrados por vía intraperitoneal. Una vez anestesiada la rata, se le rasuró la cabeza y posteriormente se colocó y fijó en un aparato estereotáxico. Se limpió la zona con sustancias antisépticas y se realizó una incisión de 1.5 cm de largo. Se levantó el periostio y se hizo un par de orificios a través del cual se introdujo una cánula guía de 12 mm de largo, fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable calibre 23. La implantación de las cánulas en la corteza insular fue bilateral de acuerdo a las siguientes coordenadas, obtenidas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (2004): anteroposterior = 1.2, lateral = ± 5.5 , ventral = -4.0 mm a partir de la superficie del hueso. Las cánulas fueron ancladas al hueso con la ayuda de un tornillo y con cemento dental. A cada cánula se le colocó un estilete (fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 30, de 12 mm de largo y un diámetro de 0.012 mm), el cual se quitaba para la administración de drogas.

¹ National Institutes of Health (NIH). www.nih.gov

Después de la intervención quirúrgica, cada animal fue colocado en una incubadora hasta que se recuperó de la anestesia, para evitar muerte por hipotermia. Las ratas permanecieron en recuperación post-quirúrgica durante una semana antes de ser entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria.

C. Manipulación

Las ratas fueron manipuladas durante tres sesiones diarias antes de iniciar el experimento, cuidando el mismo horario en el que se desarrollarían las sesiones de entrenamiento y de prueba, entre las 10:00 a las 15:00 horas. La manipulación duró de tres a cinco minutos por rata, y consistió en sacar a la rata de su caja, revisar los tapones de las cánulas y sujetarla suavemente simulando la infusión de los tratamientos. En el último día se colocó un inyector falso con las medidas de la aguja que se emplearía durante la infusión (14 mm de largo, con un diámetro de 0.012mm).

D. Aparatos

El entrenamiento y la prueba se llevaron a cabo en una caja de evitación inhibitoria con dos compartimentos del mismo tamaño (30x30x30 cm cada uno) separados por una puerta tipo guillotina (ver figura 8). Un compartimiento “de seguridad”, iluminado por un foco de 10 Watts colocado en la tapadera del compartimiento y con una rejilla en el piso. El otro compartimiento, “de castigo”, es relativamente oscuro y sus paredes laterales de acero inoxidable tienen forma de V, las cuales llegan al piso del compartimiento, estando separadas en este lugar por una distancia de 1.5 cm (justo a la mitad del compartimiento). Estas láminas pueden ser electrificadas por un estimulador de pulsos cuadrados (Grass Instruments Co., modelo S48G) acoplado a una unidad de corriente constante (Grass Instruments Co., modelo CCU-1). La duración de la aplicación de los estímulos, las latencias de entrada y de retención fueron medidas automáticamente con la ayuda de una computadora. La cámara de condicionamiento está ubicada en un cuarto sonoamortiguado y oscuro provisto de un enmascarador de ruido.



Figura 8. Cámara de evitación inhibitoria. A la izquierda se ubica el compartimiento, “de seguridad”, iluminado por un foco colocado en la tapadera del compartimiento y con una rejilla en el piso. A la derecha el compartimiento “de castigo”, es relativamente oscuro y sus paredes laterales tienen forma de V, las cuales llegan al piso del compartimiento.

E. Entrenamiento

Durante el entrenamiento cada animal fue colocado en el compartimiento de seguridad de la cámara de condicionamiento, y diez segundos después la puerta de separación se abrió; la latencia para pasar al compartimiento de castigo fue medida (latencia de entrada). Una vez en este compartimiento la puerta se cerró y se aplicó un choque eléctrico (de 1 mA, pulsos cuadrados de 10 mseg de duración, frecuencia de 50 pulsos por segundo, y 100 voltios) a través del piso durante 5 segundos, al término de los cuales se abrió de nuevo la puerta y se midió la latencia de escape; después de 30 segundos se regresó el animal a su caja habitación. Cuarenta y ocho horas después del entrenamiento se evaluó la retención de la experiencia aversiva (memoria de largo plazo). Esta sesión se realizó de la manera descrita para el entrenamiento, con la excepción de que no se aplicó el choque eléctrico. Se midió el tiempo que la rata tardó en pasar al compartimiento de castigo (latencia de retención); si el animal no pasaba en 600 seg se daba por terminada la sesión.

F. GRUPOS Y TRATAMIENTOS

En todos los casos, se estudiaron grupos independientes de ratas, con un tamaño de muestra de al menos 8 sujetos. La microinyección se llevó a cabo con una bomba de perfusión lenta (WPI modelo sp200i, World Precision Instruments, Inc., U.S.A.), acoplada a una microjeringa Hamilton de 10 μ l, conectada a través de un tubo de polietileno calibre PE-20 a un inyector de 14 mm de longitud, fabricado con un tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 30. La infusión de 0.5 μ l se realizó durante 1 minuto y se dejó el microinyector dentro de la cánula durante 1 minuto adicional para permitir una mejor difusión.

EXPERIMENTO I

Se estudió una curva dosis-respuesta con anisomicina utilizando como dosis inicial 62.5 μ g/0.5 μ l de anisomicina, basándonos en la literatura existente (Bermúdez-Rattoni et al., 1991, 2005). Se administró en la corteza insular, en grupos independientes de ratas una de 5 dosis diferentes (7.8, 15.5, 31.25, 62.5 ó 93.7 μ g/0.5 μ l). Un sexto grupo fue tratado con vehículo de la anisomicina (solución salina con una concentración final de etanol al 2%) y por último, luego de establecer la dosis óptima de esta droga para producir amnesia, se estudió otro grupo de animales para el control de la estructura, inyectándola en la corteza fronto-parietal del área somatosensorial, que está a 1 mm por arriba de la corteza insular.

EXPERIMENTO II

Por las razones que se explicarán después, se repitió el experimento 1.

EXPERIMENTO III

Se realizó una curva tiempo-respuesta. Se inyectó la dosis óptima de anisomicina para producir amnesia, encontrada en el experimento anterior, inmediatamente después y a los 30, 60 ó 90 minutos después del entrenamiento.

G. Verificación Histológica

Todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico y perfundidos intracardialmente con solución salina isotónica, seguida de formaldehído al 10%. Una vez terminada la perfusión se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco con una mezcla de una solución de formaldehído al 10%. Posteriormente se realizaron cortes coronales de 50 μm de espesor, los cuales fueron teñidos con la técnica de Nissl. Los cortes se observaron bajo un microscopio para localizar las puntas de las cánulas y de los inyectores. Aquellos cerebros de animales en los que las puntas de los inyectores se encontraban fuera de la región elegida, fueron desechados (34 ratas). La Figura 9 muestra la localización de las puntas de las cánulas en la corteza insular y la Figura 10 su localización en la corteza frontoparietal.

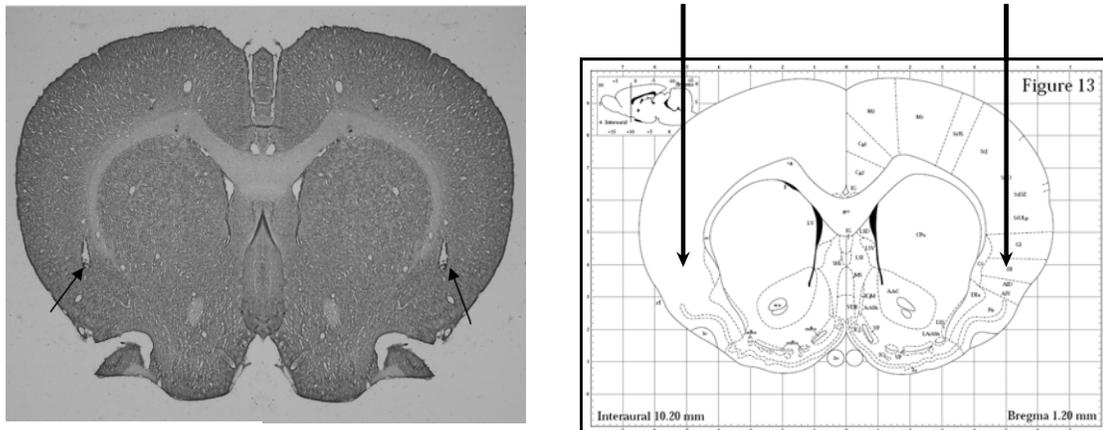


Figura 9. A la izquierda se muestra la localización de las puntas de los inyectores en la corteza insular. A la derecha se muestran la localización de los inyectores en la corteza insular de acuerdo al atlas de Paxinos y Watson (2004).

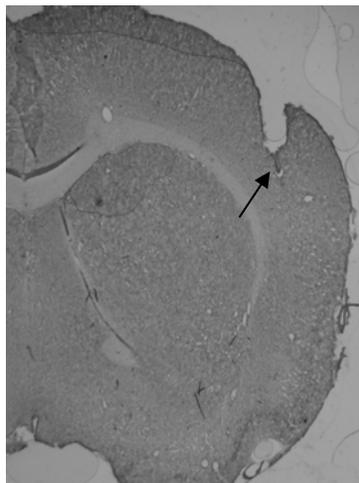


Figura 10. Se muestra la ubicación de la punta de un inyector en la corteza frontoparietal.

H. Análisis estadístico

Debido a que la variable dependiente (la retención) no puede seguir una distribución normal, porque se eligió un corte arbitrario a los 600 segundos, se analizaron las latencias de entrada, escape y retención con las prueba no paramétricas de Kruskal Wallis para determinar si las muestras son significativamente diferentes y la de U de Mann-Whitney para las comparaciones entre pares de grupos cuando fue pertinente. Las hipótesis fueron evaluadas con un nivel de significancia igual o menor a 0.05.

VII. RESULTADOS CONDUCTUALES

A. EXPERIMENTO 1

El análisis de varianza indicó que no hubo diferencias significativas entre los grupos, en lo referente a las latencias de entrada ($H [6]= 3.86$ $p < 0.6960$) y a las de escape ($H [6]= 3.25$ $p < 0.4354$). En contraste, se encontraron diferencias altamente significativas en las latencias de retención ($H [6] = 56.57$, $p < 0.0001$). La prueba de Mann-Whitney demostró que el grupo al que se le administró el vehículo tuvo una retención significativamente mayor, comparada con la de cada uno de los grupos que recibieron 15.5, 31.25 y 62.5 μ g de anisomicina ($p < 0.0001$ para cada comparación). Por otra parte, la retención de los grupos que recibieron la dosis más baja (7.8 μ g) y la dosis más alta (93.7 μ g) de anisomicina también fue superior a la de los grupos microinyectados con 15.5, 31.25 y 62.5 μ g de anisomicina ($p < 0.0002$). Entre estos dos últimos no hubo diferencias significativas (Figura 11).

A.1 EXPERIMENTO 2

En virtud de que se encontró que las dosis intermedias del inhibidor de la síntesis de proteínas ejercieron un mayor efecto amnésico que las dosis mayores, decidimos repetir el experimento, para determinar si la causa de los resultados hubiera podido ser algún defecto metodológico (por ejemplo, mal cálculo de las dosis, intensidad de choque inadecuada, problemas en el procedimiento de las microinyecciones, etc.).

El análisis de varianza nuevamente indicó que no hubo diferencias significativas entre los grupos, en lo referente a las latencias de entrada y de escape. En congruencia con el Experimento 1, se encontraron diferencias altamente significativas en las latencias de retención ($H [6] = 57.60$, $p < 0.0001$). La prueba de Mann-Whitney corroboró los datos obtenidos en la primera corrida del experimento al señalar que el grupo al que se le administró el vehículo tuvo una retención significativamente mayor, que la de cada uno de los grupos que recibieron 15.5, 31.25 y 62.5 μ g de anisomicina ($p < 0.0002$ para cada comparación). La retención del grupo que recibió la dosis más alta y el grupo que recibió la dosis más baja de anisomicina también fue superior a la de los

grupos microinyectados con 62.5, 31.25 y 15.5 μg de anisomicina y entre estos dos últimos no hubo diferencias significativas.

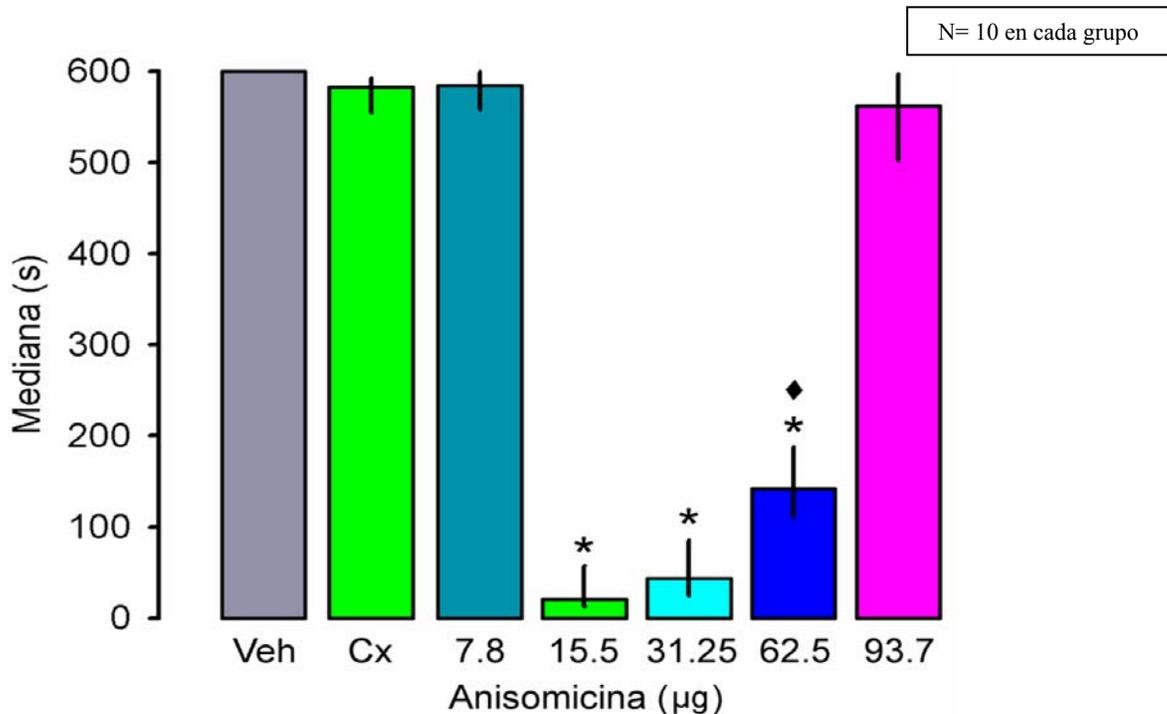


Figura 11. La ordenada representa la mediana de las retenciones, en segundos, mostradas por los grupos a los que se les microinyectó, en la corteza insular, la solución de vehículo (VEH), o una de las dosis de anisomicina que se especifican debajo de cada barra; la línea en cada barra muestra los rangos intercuartiles. * $p < 0.0001$ en relación con los grupos microinyectados con vehículo, 7.8 μg de anisomicina, o con anisomicina en la corteza frontoparietal (Cx, 15.5 μg) y 93.7 μg de anisomicina. ♦ $p < 0.005$ en relación con los grupos inyectados con 15.5 y 31.25 μg .

Para el control de la estructura, se estudió un grupo de ratas canuladas en la corteza frontoparietal (área somatosensorial), por ser un área cercana a la corteza insular. Este grupo fue tratado con la dosis óptima de anisomicina (15 μg), administrada inmediatamente después del entrenamiento. La prueba U de Mann-Whitney indicó que no hubo diferencias significativas entre este grupo y los grupos tratados con vehículo ($p < 0.3010$), 7.8 ($p < 0.3429$) o con 93.77.8 μg de anisomicina ($p < 0.8481$), en lo referente a las latencias de retención. En contraste se encontraron diferencias altamente significativas en la latencia de retención ($p < 0.0002$) entre el grupo inyectado con la dosis óptima de anisomicina en la corteza insular y el grupo inyectado en la corteza frontoparietal (Figuras 11 y 12).

Los datos de la primera corrida del experimento se muestran en la Figura 11, mientras que los de la réplica del experimento se muestran en la Figura 12. Como puede notarse, se observan claramente que las latencias de retención de todos los grupos es muy similar a las que se presentan en ambas figuras, corroborando que los efectos obtenidos reflejan únicamente la acción que el inhibidor produjo al ser administrado a diferentes dosis en la corteza insular y no a cualquier otra variable que pudiera haber modificado los resultados, interfiriendo con su veracidad.

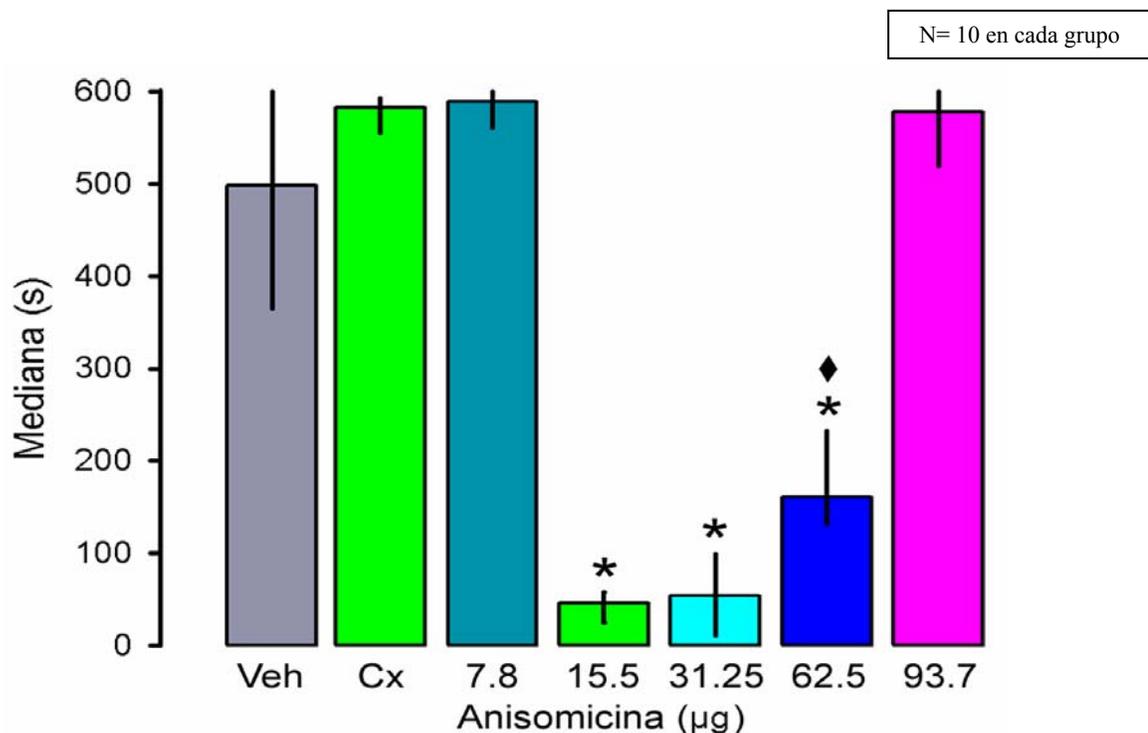


Figura 12. La ordenada representa la mediana de las retenciones, en segundos, mostradas por los grupos a los que se les microinyectó, en la corteza insular, la solución de vehículo (Veh), o una de las dosis de anisomicina que se especifican debajo de cada barra; la línea en cada barra muestra los rangos intercuartiles. * $p < 0.0001$ en relación con los grupos microinyectados con vehículo, 7.8, 15.5 (corteza frontoparietal) y 93.7 µg de anisomicina. ♦ $p < 0.005$ en relación con los grupos inyectados con 15.5 y 31.25µg.

3.- EXPERIMENTO 3

El análisis de varianza indicó que no hubo diferencias significativas entre los grupos, en lo referente a las latencias de entrada y a las de escape. En contraste, se encontraron diferencias altamente significativas en las latencias de retención ($H [3] = 22.39$, $p < 0.0001$). La prueba de

Mann-Whitney demostró que el grupo al que se le administró la dosis óptima de anisomicina (15.5 μg) inmediatamente después del entrenamiento no mostró diferencias significativas con el grupo que recibió la infusión a los 30 min ($p < 0.1$), ni con el grupo inyectado a los 60 min ($p < 0.064$). Sin embargo entre estos dos últimos (30 y 60 min) si se presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$). Por otra parte, la retención del grupo que recibió la dosis de anisomicina a los 90 min fue superior a la de los grupos microinyectados inmediatamente después del experimento, a los 30 y a los 60 minutos después de realizado el entrenamiento en la tarea de EI ($p < 0.0004$) (Ver Figura 13).

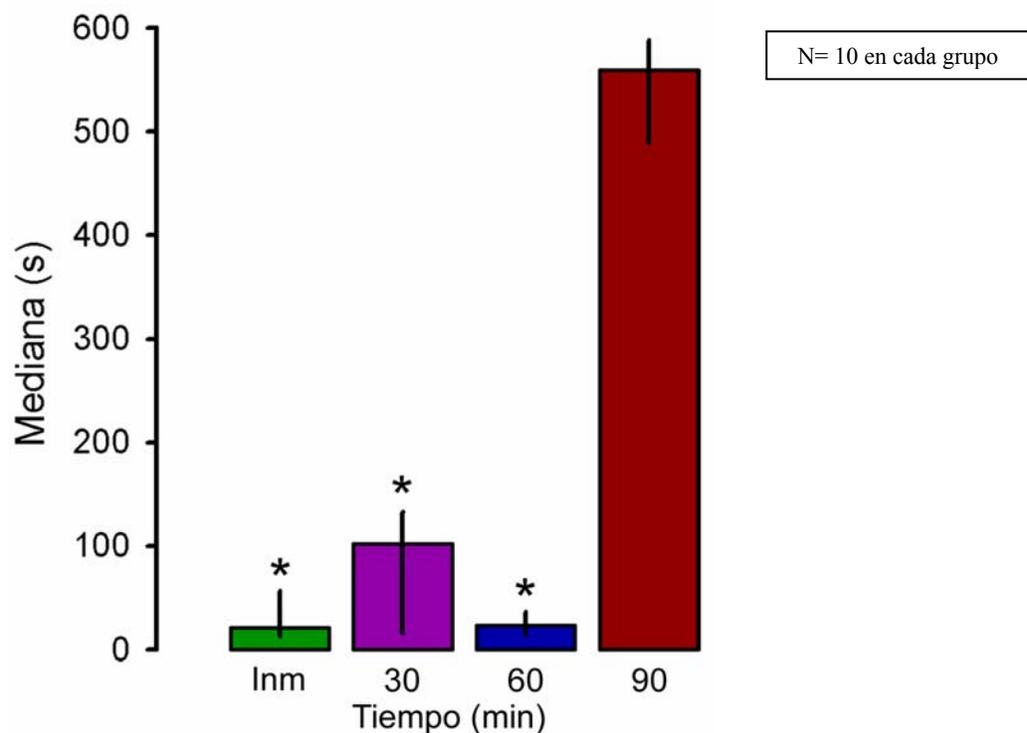


Figura 13. La ordenada representa la mediana de las retenciones, en segundos, mostradas por los grupos a los que se les microinyectó, en la corteza insular, 15.5 μg anisomicina, en los diferentes tiempos que se especifican debajo de cada barra; la línea en cada barra muestra los rangos intercuartilares. El grupo microinyectado a los 90 min mostró diferencias significativas con los demás grupos ($p < 0.0004$); el de 30 min difirió del de 60 min ($p < 0.05$) y el grupo inyectado inmediatamente después no mostró diferencias con el de 30 min ($p < 0.1$), ni con el grupo inyectado a los 60 min ($p < 0.064$).

VIII. Discusión

En este trabajo estudiamos la participación de la corteza insular en el proceso de consolidación de la memoria utilizando una tarea de EI. De acuerdo con la teoría bioquímica de la memoria, la consolidación es un proceso que depende de la síntesis de proteínas, por lo que el principal objetivo de este trabajo fue determinar si la síntesis de proteínas en la corteza insular es necesaria para la consolidación de la memoria implícita o instrumental. Se realizaron pruebas directas para determinar el efecto de la inhibición de la síntesis de proteínas aplicando microinyecciones de anisomicina en esta estructura.

Los resultados obtenidos sustentan nuestra primera hipótesis la cual sugería que la inyección de anisomicina en la corteza insular, inmediatamente después del entrenamiento, bloquearía la consolidación de la memoria de una tarea de EI. En efecto, los resultados mostraron que las dosis de 15.5, 31.25 y de 62.5 μg de anisomicina produjeron la amnesia esperada. Este efecto también ha sido reportado en la misma estructura pero utilizando antagonistas a neurotransmisores (escopolamina, propanolol, etc) y otras tareas, como el CAS (Miranda y McGaugh, 2004) y en el proceso de atenuación de la neofobia (Gutiérrez et al., 2003, 2004) por lo que nuestros datos sugieren fuertemente que la corteza insular participa activamente en los procesos de consolidación de la memoria ante estímulos aversivos.

Sin embargo, el efecto dosis-respuesta fue contrario al reportado en la literatura (Agranoff et al., 1965; Bermúdez-Rattoni et al., 1991, 2005), ya que las dosis intermedias produjeron mayor efecto amnésico que la dosis mayor. El hecho de que estos mismos resultados se hayan encontrado al repetir el experimento indica que no se debieron a alguna falla metodológica, sino que muy probablemente representan un fenómeno que realmente se debe a una reacción del cerebro ante el reto impuesto por las diferentes dosis del inhibidor de la síntesis proteica. Hasta este momento no hemos encontrado en la literatura resultados equivalentes que nos permitan dar una explicación razonable a lo que estamos reportando en esta tesis. Sin embargo, aventuraremos algunas interpretaciones al respecto.

Una posible respuesta podría hallarse en las conexiones de la corteza insular con otras estructuras, principalmente la amígdala, ya que se ha visto que guardan una relación directa a través de la capsula interna (Saper, 1982a). La hipótesis sería que al aplicar las dosis mayores del inhibidor, éste no sólo se difunde en la corteza insular, sino que llega a otras regiones,

probablemente a la corteza frontoparietal u otras estructuras vecinas. Dicha estructura activaría un mecanismo compensatorio, vía receptores colinérgicos, provocando un menor efecto amnésico en la corteza insular, mientras que dosis pequeñas sólo estarían actuando más específicamente a nivel de CI por lo que los efectos del inhibidor serían mayores.

Aun cuando no tenemos datos para comprobar esta teoría, la idea no suena tan descabellada si recordamos que en diversos estudios se ha demostrado que la estimulación tetánica *in vivo* del núcleo de la amígdala basolateral, induce LTP en la corteza insular de ratas adultas, aumentando perceptiblemente las respuestas sinápticas a estímulos de baja frecuencia durante un período de por lo menos 1 hora después de la estimulación (Escobar et al., 1998b; Jones et al., 1999). También se encontró que la inducción de LTP en la proyección amígdala basolateral-corteza insular antes del CAS incrementa la retención de esta tarea (Escobar y Bermúdez-Rattoni, 2000). También se ha reportado que la inhibición de la síntesis de proteínas en CI previene la memoria de largo plazo del CAS, mientras que el tratamiento similar en el BLA no tiene ningún efecto (Bahar et al., 2003; Berman et al., 2003; Rosenblum et al., 1993), lo que sugiere que la CI, pero no BLA, almacena la memoria de CAS.

Aun cuando los resultados muestran un efecto inverso al reportado en la literatura en otras estructuras, como la amígdala basolateral (Santini et al., 2004) utilizando el mismo inhibidor de síntesis de proteínas, se puede descartar que los datos obtenidos sean producto de un efecto inespecífico puesto que para corroborar la información derivada del Experimento 1 (Figura 11), se repitió todo el experimento (Figura 12), habiéndose encontrado los mismos resultados iniciales.

Con la finalidad de seguir evaluando la curva dosis-respuesta del funcionamiento del fármaco en la corteza insular, se realizaron dos grupos más, uno tratado con una dosis alta de 93.7 μg y otro con una dosis baja de 7.8 μg de anisomicina. Los datos recabados señalan que tanto la dosis alta (93.7 μg) como la más baja (7.8 μg) fueron incapaces de producir un efecto amnésico, lo cual nos hace pensar de nuevo que dosis altas del inhibidor tienden a disminuir el efecto amnésico que lo caracteriza hasta llegar a ser nulo por la activación de mecanismos compensatorios. De igual forma, el uso de dosis extremadamente pequeñas, como fue el caso del grupo al que se le administró la mitad de la dosis óptima de la droga, no fueron efectivas, manteniéndose el efecto inverso observado previamente con las otras dosis inyectadas (ver Figuras 11 y 12).

Para corroborar el efecto obtenido en la corteza insular, se realizó el control de la estructura mediante la aplicación de la dosis óptima de anisomicina (15.5 μg), pero en una estructura cercana. Se eligió la corteza frontoparietal (área somatosensorial) por estar ubicada 1 mm arriba de la corteza insular. Los resultados obtenidos, muestran que al comparar el efecto entre ambas cortezas, el grupo al que se le administró anisomicina en la corteza frontoparietal no presentó el efecto amnésico producido por el inhibidor de síntesis de proteínas en el grupo implantado en la corteza insular. Estos datos apoyan nuestra hipótesis sobre una posible difusión propagada a estructuras relativamente cercanas, diferentes a la corteza frontoparietal al administrar dosis mayores, razón por la cual la dosis de 62.5 μg de anisomicina administrada en la ínsula no produjo un efecto significativo, respecto a los grupos tratados con dosis menores. Por lo tanto al no presentarse un efecto amnésico en la corteza frontoparietal se plantea la posibilidad de que cada estructura pueda presentar una sensibilidad diferencial ante diversos fármacos y más aun ante diversas dosis de un mismo fármaco.

La sensibilidad de una estructura anatómica radica en la cantidad de receptores que tengan para responder a una sustancia determinada, así como de los sistemas de neurotransmisores con que cuenta para representar mnémica y/o simbólicamente el valor de una tarea (sea aversiva o agradable para el animal). Es así que se ha visto que mientras la activación del sistema colinérgico en CI está implicada en la adquisición de la memoria del gusto, parece no tener papel alguno en los procesos relacionados con la asociación del malestar ocasionado por ingesta de determinado sabor y la consolidación de la memoria del CAS (Bermúdez-Rattoni, 2004; Miranda et al., 2003); siendo el sistema glutamatérgico, vía la activación de los receptores del NMDA, el encargado de dichos procesos.

De igual forma se ha reportado en la literatura que mientras la formación de la memoria (gustativa, olfativa o cualquier otra) puede interrumpirse por la perturbación de múltiples tipos de receptores para neurotransmisores, sólo un subgrupo de estos receptores es requerido en la adquisición de la memoria pero no en su recuperación. Otras investigaciones han demostrado que el bloqueo intracortical de los receptores de NMDA interrumpe la formación de la memoria en las fases iniciales (adquisición y consolidación) pero no la retención del CAS o la recuperación de la memoria, sugiriendo que estos receptores están involucrados en los procesos tempranos que tienen lugar en la corteza insular durante la formación y recuperación de la memoria por condicionamiento al sabor (Gutiérrez et al., 1999b).

Por otro lado estudios realizados aplicando un antagonista muscarínico (escopolamina) en la corteza insular, antes o después de la presentación de un estímulo gustativo novedoso demuestran que el uso de escopolamina antes, pero no después, o en el intervalo entre el estímulo condicionado y el incondicionado, produce un deterioro significativo entre la memoria de corto y largo plazo (Ferreira et al., 2002).

Asimismo un factor no menos importante es el paradigma utilizado para evaluar el funcionamiento de una droga sea agonista o antagonista, debido a que aún para una misma tarea el momento de administración del fármaco suele ser crucial, ya que durante los diferentes momentos en que tiene lugar el establecimiento de la memoria pueden activarse o inactivarse diversos sistemas de neurotransmisores.

Miranda y McGaugh (2004), investigaron los efectos del 8-Br-cAMP (un análogo de cAMP) y la oxotremorina (un agonista muscarínico) en la corteza insular, pero administrados después de un entrenamiento en pruebas de evitación inhibitoria y durante la adquisición y consolidación de un condicionamiento de aversión a los sabores. Este estudio es un claro ejemplo de la sensibilidad que pueden presentar diversas estructuras ya que, mientras la infusión post-entrenamiento en CI de 0.3 μg oxotremorina y de 1.25 μg de 8-Br-AMP incrementó la retención de la tarea de evitación inhibitoria, al administrar las mismas cantidades de los fármacos evaluando un paradigma diferente como lo es el CAS, los resultados no fueron similares, ya que las infusiones de 8-Br-AMP, pero no oxotremorina, en CI incrementaron la retención del condicionamiento de aversión a los sabores.

Ahora bien, una vez comprobada la participación de la corteza insular en la consolidación de la memoria para una tarea de evitación inhibitoria, se realizó una segunda fase del experimento en la cuál se evaluó el efecto de la dosis óptima de anisomicina (15.5 μg), pero aplicada en diferentes tiempos: inmediatamente, a los 30, 60 ó 90 minutos después del entrenamiento (Experimento 3 ver figura 13). Los resultados demuestran que las infusiones realizadas a los 60 minutos resultaron ser las que mayor efecto amnésico produjeron en la ejecución de tarea, mientras que las dosis administradas inmediatamente después del entrenamiento y a los 30 minutos indujeron un menor efecto amnésico. Esto nos sugiere que la latencia para que la anisomicina ejerza su mayor efecto es de alrededor de una hora, presentándose así una ventana temporal más susceptible a interrupción en el proceso de consolidación de la tarea. Por lo tanto podemos decir que el tiempo que toma en consolidarse la

memoria para la tarea de evitación inhibitoria, en la corteza insular es de 60 minutos, pasado ese período la memoria está consolidada y es la razón por la cual, las inyecciones de anisomicina administradas a los 90 minutos no produjeron amnesia en los animales.

Estos resultados son congruentes con estudios hechos aplicando microinyecciones intraventriculares. En un experimento se observó que la administración de anisomicina 1 hora después de la exposición a un ambiente estresante, redujo la tendencia de los animales a manifestar respuestas conductuales extremas (ansiedad) en un 10% con respecto al grupo control. Lo que llevó a concluir que el efecto de las microinyecciones de anisomicina aplicadas 1 hora antes o 1 hora después de la exposición a estímulos estresantes concordaba con el marco de tiempo del proceso celular de la consolidación (3-6 horas después de la iniciación de la adquisición del entrenamiento). Estos resultados señalaban entonces, que la disminución en la emisión de respuestas conductuales extremas sería producto de la administración del fármaco el cual estaría actuando como un bloqueador del proceso de consolidación de la memoria (Cohen et al., 2006).

De igual forma en otro estudio realizado con infusiones de anisomicina en el hipocampo se ha visto que este inhibidor produce un deterioro en la retención de la tarea de evitación inhibitoria cuando son aplicadas antes o inmediatamente después del entrenamiento e incluso al aplicarse una hora después del entrenamiento (Davis et al., 1981). Esta evidencia refuerza los resultados obtenidos en este trabajo y plantean la posibilidad de lo que podríamos denominar la existencia de diversas oleadas en el proceso de consolidación de la memoria, lo cual explicaría su susceptibilidad a ser interrumpida según el momento en que se realiza la lesión o la administración del fármaco (agonista o antagonista).

Los resultados obtenidos en esta tesis nos llevan a realizar una revisión exhaustiva de la literatura actual, por un lado con el objetivo de comprender la presencia de este factor inverso encontrado con las diferentes dosis del inhibidor, así como los determinantes que ocasionan una extrema sensibilidad amnésica de la corteza insular ante la administración de pequeñas dosis de este fármaco y en segundo término para conocer a fondo los efectos de la anisomicina en otras estructuras para la misma tarea y cotejarlo con lo obtenido.

IX. REFERENCIAS

Addis DR, Moscovitch M, Crawley AP and McAndrews MP. 2004. Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus* 14, 752–762.

Aggleton JP and Brown MW. 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22, 425–489.

Agranoff BW, Davis RE and Brink JJ. 1965. Actinomycin-D: Effects on Memory at Different Times after Training. *Brain Res* 1, 303.

Aguado-Aguilar L. 2001. Aprendizaje y memoria. *Rev Neurol* 32; (4): 373-381.

Aleksandrov VG and Fedorova KP. 2003. Structure of the Insular Region of the Rat Neocortex. *Neurosci Behav Physiol* vol 33, No. 3.

Allen GV, Saper CB, Hurley KM and Cechetto DF. 1991. Organization of visceral and limbic Connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 311, 1–16.

Allen GV and Cechetto DF. 1993. Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area: II. Ascending projections. *J Comp Neurol* 330, 421–438.

Almaguer-Melián W y Bregado-Rosado JA. 2002. Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en procesos de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria. *Rev Neurol* 35, 586-593.

Aniksztejn L and Ben-Ari Y. 1991. Novel form of long term potentiation produced by a K⁺ channel broker in the hippocampus. *Nat* 349, 67-69.

Anokhin KV, Tiunova AA and Rose SP. 2002. Reminder effects—reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *Eur J Neurosci* 15, 1759–1765.

Atkinson RC and Shiffrin RM. 1968. Human memory: A proposed system and its control processes. En: K.W. Spence y J.T. Spence (eds) *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. Academic Press, New York, pp 89-105.

Augustine JR. 1985. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 7, 2-10.

Augustine JR. 1996. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 22, 229–244.

Backonja M and Miletic V. 1991. Responses of neurons in the rat ventrolateral orbital cortex to phasic and tonic nociceptive stimulation. *Brain Res* 557, 353–355.

Backonja M, Wang B and Miletic V. 1994. Responses of neurons in the ventrolateral orbital cortex to noxious cutaneous stimulation in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 639, 337–340.

Bahar A, Samuel A, Sabih S and Dudai Y. 2003. The amygdalar circuit that acquires taste aversion memory differs from the circuit that extinguishes it. *Euro J Neurosci* 17, 1527–1530.

Bailey CH, Giustetto M, Huang YY, Hawkins RD and Kandel ER. 2000. Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory? *Nat Rev Neurosci* 1, 11-20.

Balderas I, Ramírez-Amaya V y Bermúdez-Rattoni F. 2004. Cambios morfológicos asociados a la memoria. *Rev Neurol* 38, 944-948.

Balleine BW. 1992. The role of incentive learning in instrumental performance following shifts in primary motivation. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 18, 236–250.

Balleine BW and Dickinson A. 1998. The role of incentive learning in instrumental outcome revaluation by sensory-specific satiety. *Anim Learn Behav* 26, 46–59.

Barros DM, Izquierdo LA, Mello-eSouza T, Ardenghi PG, Pereira P, Medina JH and Izquierdo I. 2000. Molecular signaling pathways in the cerebral cortex are required for retrieval of one-trial avoidance learning in rats. *Behav Brain Res* 114, 183–192.

Baxter MG, Parker A, Lindner C, Izquierdo AD and Murray EA. 2000. Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 20(11), 4311–4319.

Bayley PJ, Hopkins RO and Squire LR. 2003. Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron* 38, 135–144.

Benedet MJ. 1996. Evaluación de la memoria en la clínica Neuropsicológica. *Rev Neurol* 24, 914–920.

Berman D and Dudai Y. 2001. Memory Extinction, Learning Anew, and Learning the New: Dissociations in the Molecular Machinery of Learning in Cortex. *Sci* 291, 2417–19.

Berman DE, Hazvi S, Rosenblum K, Seger R and Dudai Y. 1998. Specific and differential activation of mitogen-activated protein kinase cascades by unfamiliar taste in the insular cortex of the behaving rat. *J Neurosci* 18, 10037–10044.

Berman DE, Hazvi S, Stehberg J, Bahar A and Dudai Y. 2003. Conflicting processes in the extinction of conditioned taste aversion: behavioral and molecular aspects of latency, apparent stagnation, and spontaneous recovery. *Learn Mem* 10, 16–25.

Berman D, Sabih S, Neduva V and Dudai Y. 2000. The Role of Identified Neurotransmitter Systems in the Response of Insular Cortex to Unfamiliar Taste: Activation of ERK1–2 and Formation of a Memory Trace. *J Neurosci* 20(18):7017–7023.

Bermúdez-Rattoni F. 2004. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nat Rev Neurosci* 5, 209–217.

Bermúdez-Rattoni F and McGaugh JL. 1991. Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition on inhibitory avoidance and conditioned taste aversion. *Brain Res* 549, 165–170.

Bermúdez-Rattoni F, Introini-Collison IB and McGaugh JL. 1991. Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Neurobiol* 88, 5379-5382.

Bermúdez-Rattoni F, Escobar ML, Hernández-Echeagaray E and Ormsby CE. 1995. The role of insular cortex in the acquisition and long lasting memory for aversively motivated behaviors, in: J.L. McGaugh, F. Bermudez, R.A. Prado-Alcalá Eds., *Plasticity in the Central Nervous System: Learning and Memory*, Lawrence Erlbaum Associates, Hillside, NJ, pp. 67–82.

Bermúdez-Rattoni F, Introini-Collison IB, Coleman-Meschers K and McGaugh JL. 1997. Insular cortex and amygdala lesions induced after aversive training impair retention: effects of degree of training. *Neurobiol. Learn Mem* 67, 57–63.

Bermúdez-Rattoni F, Ramírez-Lugo L, Gutiérrez H and Miranda MI. 2004. Molecular Signals into the Insular Cortex and Amygdala During Aversive Gustatory Memory Formation. Plenum publishing corporation. *Cell Mol Neurobiol* 24(1), 25-36.

Bermúdez-Rattoni F, Jaramillo Núñez L and Balderas I. 2005. Neurobiology of taste-recognition memory formation. *Chemical Senses* 1 suppl 1. Oxford University Press.

Bermúdez-Rattoni F, Okuda S, Roozendaal B and McGaugh JL. 2005. Insular cortex is involved in consolidation of object recognition memory. *Learn Mem* 12, 447-449.

Bernard JF and Besson JM. 1991. Efferent projections from the external parabrachial area to the forebrain: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neurosci Lett* 122, 257–260.

Bernard WB and Dickinson A. 2000. The Effect of Lesions of the Insular Cortex on Instrumental Conditioning: Evidence for a Role in Incentive Memory. *J Neurosci* 20(23), 8954–8964.

Bielavska E and Roldan G. 1996. Ipsilateral connections between the gustatory cortex, amygdala and parabrachial nucleus are necessary for acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behav. Brain Res* 81, 25–31.

Bliss TV. 1990. Maintenance is presynaptic. *Nat* 346, 698-699.

Bliss TV and Dolphin AC. 1982. What is the mechanism of the long-term potentiation in the hippocampus? *Trends Neurosci* 5, 289-290.

Bliss TV and Collingridge GL. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nat* 361, 31-9.

Bliss TV and Lomo T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetised rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331-356.

Boccia M, Blake MG, Acosta GB and Baratti CM. 2005. Memory consolidation and reconsolidation of an inhibitory avoidance task in mice: effects of a new different learning task. *Neurosci* 135, 19–29.

Braun JJ. 1989. Experimental amnesic sensory agnosia: preoperative modulation. In: *Preoperative events. Their effects on behavior following brain damage: comparative cognition and neuroscience* (Schulkin J, ed), pp 233–253. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Braun JJ, Kiefer SW and Ouellet JV. 1981. Research note psychic ageusia in rats lacking gustatory neocortex. *Exp Neurol* 72, 711–716.

Braun JJ, Lasiter PS and Kiefer SW. 1982. The gustatory neocortex of the rat. *Physiol Psychol* 10, 3–45.

Brown JJ, Lasiter PS and Kiefer SW. 1982. The gustatory neocortex of the rat. *Physiol Psychol* 10, 13–45.

Bures J, Bermúdez-Rattoni F and Yamamoto T. 1998. *Conditioned taste aversion: Memory of a special kind*. New York: Oxford University Press.

Buresova O. 1978. Neocortico–amygdalar interaction in the conditioned taste aversion in rats. *Act Nerv Super (Praha)* 20, 224–230.

Burgess N, Becker S, King JA and O’Keefe J. 2001. Memory for events and their spatial context: Models and experiments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356, 1493–1503.

Burgess N, Maguire EA and O’Keefe J. 2002. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625–641.

Burkey AR, Carstens E, Wenniger JJ, Tang J and Jasmin L. 1996. An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. *J Neurosci* 16, 6612–6623.

Burkey AR, Carstens E and Jasmin L. 1999. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci* 19, 4169–4179.

Burnham WH. 1904. Retroactive amnesia: Illustrative cases and a tentative explanation. *Am J Psychol* 14, 382–396.

Cambell BA and Church RM. 1969. Punishment and aversive behaviour. Appleton Century Crofts, New York, pp 451-452.

Casanova-Sotolongo P, Casanova-Carrillo P y Casanova-Carrillo C. 2004. La memoria. Introducción al estudio de los trastornos cognitivos en el envejecimiento normal y patológico. Rev Neurol 38, 469-472.

Cechetto DF. 1994. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. Integr Physiol Behav Sci 29, 362–373.

Cechetto DF and Saper CB. 1987. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. J Comp Neurol 262, 27–45.

Cechetto DF and Saper CB. 1990. Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: Central Regulation of Autonomic Functions, edited by Loewy AD and Spyer KM. New York: Oxford Univ. Press, p. 208–223.

Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, Wolski D, Silver MD and Hachinski VC. 1989. Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the rat. Brain Res 502, 296–305.

Craig AD. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci, 3(8), 655-666.

Craig AD. 2003. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Curr Opin Neurobiol 13(4), 500-505.

Craig AD, Chen K, Bandy D and Reiman EM. 2000. Thermosensory activation of insular cortex. Nat Neurosci 3(2), 184-190.

Critchley HD and Rolls ET. 1996. Olfactory neuronal responses in the primate orbitofrontal cortex: analysis in an olfactory discrimination task. *J Neurophysiol* 75(4), 1659-1672.

Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A and Dolan RJ. 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7(2), 189-195.

Coghill RC, Sang CN, Maisog JM and Iadarola MJ. 1999. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82(4), 1934-1943.

Cohen NJ and Eichenbaum H. 1993. *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. Cambridge, MA, USA: MIT Press.

Cohen H, Kaplan Z, Matar M, Loewenthal U, Kozlovsky N and Zohar J. 2006. Anisomycin, a Protein Synthesis Inhibitor, Disrupts Traumatic Memory Consolidation and Attenuates Posttraumatic Stress Response in Rats. *Biol Psychiatry* 60, 767-776.

Corkin S. 2002. What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci* 3, 153–160.

Cubero I, Thiele TE and Bernstein IL. 1999. Insular cortex lesions and taste aversion learning: effects of conditioning method and timing of lesion. *Brain Res* 839, 323–330.

Dade LA, Zatorre RJ and Jones-Gotman M. 2002. Olfactory learning: Convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125, 86-101.

Davis HP, Rosenzweig MR, Kinkase PT and Benet EL. 1981. Effects of anisomycin on retention of the passive-avoidance habit as a function of age. *Exp Aging Res* 7, 33–44.

Davis KD, Kwan CL, Crawley AP and Mikulis DJ. 1998. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 80(3), 1533-1546.

Debiec J, LeDoux JE and Nader K. 2002. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron* 36, 527–538.

Defelipe J, Hendry, Jones EG and Schmechel D. 1985. Variability in the terminations of GABAergic chandelier cell axons on initial segments of pyramidal cell axons in the monkey sensory-motor cortex. *J Comp Neurol* 231, 364–384.

Dudai Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55, 51–86.

Dudai Y and Eisenberg M. 2004. Rites of Passage of the Engram: Reconsolidation and the Lingering Consolidation Hypothesis. *Neuron* 44, 93–100.

Dunn LT and Everitt BJ. 1988. Double dissociations of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance, and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behav Neurosci* 102, 3–23.

Dupont S, Boullieret V, Hasboun D and Semah F. 2003. Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg Radiol Anat* 25, 113–119.

Ebbinghaus H. 1985. *Memory a contribution to experimental psychology*. Translated by Henry A. Ruger and Clara E. Bussenius (1913). Published in New York by Teachers College, Columbia University. Ref. Web: <http://psychclassics.yorku.ca/Ebbinghaus/index>.

Eichenbaum H. 2001. The hippocampus and declarative memory: Cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res* 127, 199–207.

Eldridge LL, Knowlton BJ, Furmanski CS, Bookheimer SY and Engel SA. 2000. Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci* 3, 1149–1152.

Ellis AW and Young AW. 1988. Human cognitive neuropsychology. Edit. Lawrence Erlbaum Associates. UK. Traducida al español en 1992 con el título Neuropsicología cognitiva humana. Barcelona. Edit. Masson.

Emptage NJ and Carew TJ. 1993. Long-term synaptic facilitation in the absence of short-term facilitation in aplysia neurons. *Science* 262, 253-256.

Ennaceur A and Delacour J. 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. Behavioral data. *Behav Brain Res* 31, 47–59.

Escobar ML and Bermúdez-Rattoni F. 2000. Long-term potentiation in the insular cortex enhances conditioned taste aversion retention. *Brain Res* 852, 208-212.

Escobar ML, Fernandez J, Guevara-Aguilar R and Bermúdez-Rattoni F. 1989. Fetal brain rafts induce recovery of learning deficits and connectivity in rats with gustatory neocortex lesion. *Brain Res* 478, 368–374.

Escobar ML, Alcocer I and Chao V. 1998a. The NMDA receptor antagonist CPP impairs conditioned taste aversion and insular cortex long-term potentiation in vivo. *Brain Res* 812, 246–251.

Escobar ML, Chao V and Bermúdez-Rattoni F. 1998b. In vivo long-term potentiation in the insular cortex: NMDA receptor dependence. *Brain Res* 779, 314-319.

Escobar ML, Alcocer I and Bermúdez-Rattoni F. 2002. In vivo effects of intracortical administration of NMDA and metabotropic glutamate receptors antagonists on neocortical long-term potentiation and conditioned taste aversion. *Behav Brain Res* 129, 101–106.

Estévez-González A, García-Sánchez C y Barraquer-Bordas LL. 1997. La memoria y el aprendizaje: experiencia y habilidad en el cerebro. *Rev Neurol* 25, 1976-1988.

Etchepareborda MC y Abad-Mas L. 2005. Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Rev Neurol* 40, S79-S83.

Ferreira G, Gutiérrez R, De La Cruz V and Bermúdez-Rattoni F. 2002. Differential involvement of cortical muscarinic and NMDA receptors in short- and long-term taste aversion memory. *Eur J Neurosci* 16, 1139–1145.

Ferreira G, Miranda MI, De la Cruz V, Rodríguez-Ortiz CJ and Bermúdez-Rattoni F. 2005. Basolateral amygdala glutamatergic activation enhances taste aversion through NMDA receptor activation in the insular cortex. *Eur J Neurosci* 22, 2596–2604.

Ferron A, Thierry AM, Le Douarin C and Glowinski J. 1984. Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic system on spontaneous activity or excitatory response induced from the thalamic mediodorsal nucleus in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Res* 302, 257–265.

Flynn FG, Benson DF and Ardila A. 1999. Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiol* 13(1), 55-78.

Fortin NJ, Wright SP and Eichenbaum H. 2004. Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. *Nat* 431, 188–191.

Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J and Browning A. 1999. The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neurorep* 10(3), 453-459.

Frankland PW and Bontempi B. 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 6, 119–130.

Fujii T, Moscovitch M and Nadel L. 2000. Consolidation, retrograde amnesia, and the temporal lobe. In: *The Handbook of Neuropsychology*, 2nd edn, Vol. 4 (eds Boller F, Grafman J, section ed. Cermak LS), pp. 223–250. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier.

Gallo M, Roldan G and Bures J. 1992. Differential involvement of gustatory insular cortex and amygdala in the acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behav Brain Res* 52, 91–97.

Gerfen CR and Clavier RM. 1979. Neural inputs to the prefrontal agranular insular cortex in the rat: Horseradish peroxidase study. *Brain Res Bull* 4, 347–353.

Ghaem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A and Denis M. 1997. Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus precuneus and insula. *Neurorep* 8, 739-744.

Gilboa A. 2004. Autobiographical and episodic memory-one and the same! Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychol* 47, 1336–1349.

Giovannini MG, Rakovska A, Benton RS, Pazzagli M, Bianchi L and Pepeu G. 2001. Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neurosci* 106, 43–53.

Godbout R, Mantz J, Pirot S, Glowinski J and Thierry AM. 1991. Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic neurons on their target cells: Electrophysiological and pharmacological characterization. *J Pharm Exp Therap* 258, 728–738.

Goelet P, Castellucci VF, Schacher S and Kandel ER. 1986. The long and the short of long-term memory a molecular framework. *Nat* 322, 419-422.

Goldman-Rakic PS. 1998. The cortical dopamine system: Role in memory and cognition. *Adv Pharm* 42, 707–711.

Gorelova N, Seamans JK and Yang CR. 2002. Mechanisms of dopamine activation of fast-spiking interneurons that exert inhibition in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 88, 3150–3166.

Gratton A, Hoffer BJ and Freedman R. 1987. Electrophysiological effects of phencyclidine in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropharmacol* 26, 1275–1283.

Greengard P. 2001. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Sci* 294, 1024–1030.

Grill HJ and Berridge KC. 1985. Taste reactivity as a measure of neural control of palatability. In: *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, edited by Sprague JM and Epstein AN. New York: Academic, vol. 11, p. 1–61.

Gulledge AT and Jaffe DB. 2001. Multiple effects of dopamine on layer V pyramidal cell excitability in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 86, 586–595.

Gutiérrez H, Gutiérrez R, Ramírez-Trejo L, Silva-Gandarias R, Ormsby CE, Miranda MI and Bermúdez-Rattoni, F. 1999a. Redundant basal forebrain modulation in taste aversion memory formation. *J Neurosci* 19, 7661–7669.

Gutiérrez H, Hernández-Echeagaray E, Ramírez-Amaya V and Bermúdez-Rattoni F. 1999b. Blockade of N-Methyl-d-aspartate receptors in the insular cortex disrupts taste aversion and spatial memory formation. *Neurosci* 89, 751-758.

Gutiérrez R, Tellez LA and Bermúdez-Rattoni F. 2003a Blockade of cortical muscarinic but not NMDA receptors prevents a novel taste from becoming familiar. *Eur J Neurosci* 17, 1556-1562.

Gutiérrez R, Rodríguez-Ortiz C, De la Cruz V, Núñez-Jaramillo L and Bermúdez-Rattoni F. 2003b. Cholinergic dependence of taste memory formation: Evidence of two distinct processes. *Neurobiol Learn Mem* 80, 323-331.

Gutiérrez R, De la Cruz V, Rodríguez Ortiz CJ and Bermúdez-Rattoni F. 2004. Perirhinal cortex muscarinic receptor blockade impairs taste recognition memory formation. *Learn Mem* 11, 95-101.

Haist F, Bowden Gore J and Mao H. 2001. Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat Neurosci* 4, 1139–1145.

Hardy SG. 1985. Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res* 339, 281–284.

Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C and Cechetto DF. 1992. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neurol* 49, 697–702.

Hanamori T. 2003. Chemical Stimulation of the Thalamic Reticular Nucleus Inhibits the Neuronal Activity of the Posterior Insular Cortex in Rats. *Chem Senses* 28, 717-728.

Hanamori T, Kunitake T, Kato K and Kannan H. 1997. Convergence of oropharyngolaryngeal, baroreceptor and chemoreceptor afferents onto insular cortex neurons in rats. *Chem Senses* 22, 339–406.

Hanamori T, Kunitake T, Kato K and Kannan H. 1998a. Neurons in the posterior insular cortex are responsive to gustatory stimulation of the pharyngolarynx, baroreceptor and chemoreceptor stimulation, and tail pinch in rats. *Brain Res* 785, 97–106.

Hanamori T, Kunitake T, Kato K and Kannan H. 1998b. Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J Neurophysiol* 79, 2535–2545.

Hebb DO. 1949. *The organization of behaviour*. New York: Wiler and sons.

Hilgard E y Bower G. 1973. *Teorías del aprendizaje*. Editorial Trillas. México.

Holdstock JS, Mayes AR, Roberts N, Cezayirli E, Isaac CL, O'Reilly RC and Norman KA. 2002a. Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage? *Hippocampus* 12, 341–351.

Hurley KM, Herbert H, Moga MM and Saper CB. 1991. Efferent projections of the nralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol* 308, 249–276.

Introini-Collison IB, Nagahara AH and McGaugh JL. 1989. Memory-enhancement with intra-amygdala posttraining naloxone is blocked by concurrent administration of propranolol. *Brain Res* 476, 94–101.

Izquierdo I. 1994. Pharmacological evidence for a role of long-term potentiation in memory. *Faseb J* 8, 1139–1145.

Izquierdo I and Pereira ME. 1998. Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interference. *Behav Neural Biol* 51, 108–113.

Izquierdo I, Barros DM, Souza TME, De Souza MM, Izquierdo LA and Medina JH. 1998. Mechanism for memory types differ. *Nat* 393: 635-636.

Izquierdo I, Schroder N, Netto CA and Medina JH. 1999. Novelty causes time-dependent retrograde amnesia for one-trial avoidance in rats through NMDA receptor- and CaMKII-dependent mechanisms in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 11, 3323–3328.

Izquierdo I and McGaugh JL. 2000. Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol* 15, 517–534.

James W. 1890. *The principles of Psychology*. Vol. 1. 1408 pp.

Janig W and Habler HJ. 2002 . Physiology and pathophysiology of visceral pain. *Schmerz* 16(6), 429-446.

Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A and Ohara PT. 2003. Analgesia and hyperalgesia from GABAergic modulation of the cerebral cortex. *Nat* 424, 316–320.

Jones MW, Kilpatrick IC and Phillipson OT. 1986. The agranular insular cortex: A site of unusually high dopamine utilisation. *Neurosci Lett* 72, 330–334.

Jones MW, French PJ, Bliss TV and Rosenblum K. 1999. Molecular mechanisms of long-term potentiation in the insular cortex in vivo. *J Neurosci* 19, RC36.

Kandel ER. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Sci* 294, 1030–1038.

Kapp BS, Schwaber JS and Driscoll PA. 1985. The organization of insular cortex projections to the amygdaloid central nucleus and autonomic regulatory nuclei of the dorsal medulla. *Brain Res* 360, 355–360.

Kida S, Josselyn SA, de Ortiz SP, Kogan JH, Chevere I, Masushige S and Silva AJ. 2002. CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nat Neurosci* 5, 348–355.

Kosar E, Grill HJ and Norgren R. 1986a. Gustatory cortex in the rat. I. Physiological properties and cytoarchitecture. *Brain Res* 379, 329–341.

Kosar E, Grill HJ and Norgren R. 1986b. Gustatory cortex in the rat. II. Thalamocortical projections. *Brain Res* 379, 342–352.

Krettek JE and Price JL. 1974. A direct input from the amygdala to the thalamus and the cerebral cortex, *Brain Res* 67, 169–174.

Krettek JE and Price JL. 1977a. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 171, 157–191.

Krettek JE and Price JL. 1977b. Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *J Comp Neurol* 172, 687–722.

Larish R, Klimke A, Vosberg H, Loffler S, Gaebel W and Müller-Gartner HW. 1997. In vivo evidence for the involvement of dopamine-D2 receptors in striatum and anterior cingulate gyrus in major depression. *Neuroimage* 5, 251–260.

Laschley KS. 1950. In search of the engram. *Symp. Soc Exp Biol* 4, 454-482.

Laura S, Von JH and Peter KG. 2005. Memory Reconsolidation Engages Only a Subset of Immediate-Early Genes Induced during Consolidation. *J Neurosci* 25(8), 1935–1942.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P and Reis DJ. 1988. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci* 8, 2517–2529.

Leonard CM. 1969. The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Res* 12, 321–343.

Lubow RE and Moore AU. 1959. Latent inhibition: The effect of non-reinforced preexposure to the conditional stimulus. *J Comp Physiol Psychol* 52, 415-419.

Maclean PD. 1955. The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 73(2), 130-134.

Maguire EA. 2001a. Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philos. Trans. R. Soc Lond B Biol Sci* 356, 1441–1451.

Maguire EA. 2001b. The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings. *Scand J Psychol* 42, 225–238.

Maguire EA, Vargha-Khadem F and Mishkin M. 2001. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain* 124, 1156–1170.

Maguire EA and Frith CD. 2003. Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *J Neurosci* 23, 5302–5307.

Manns JR, Hopkins RO and Squire LR. 2003. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron* 38, 127–133.

Matthew L and Ted A. 2004. Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proc Natl Acad Sci* 101, 4667–4672.

Margeta-Mitrovic M, Mitrovic I, Riley RC, Jan LY and Basbaum AI. 1999. Immunohistochemical localization of GABA(B) receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 405, 299–321.

McClelland JL, McNaughton BL and O'Reilly RC. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102, 419–457.

McGaugh JL. 2000. Memory – a century of consolidation. *Sci* 287, 248–251.

McGaugh JL. 2004. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 27, 1–28.

McGaugh JL, Cahill L and Roozendaal B. 1996. Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci* 93, 13508–13514.

Mesulam MM and Mufson EJ. 1982a. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212(1), 1-22.

Mesulam MM and Mufson EJ. 1982b. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 212(1), 38-52.

Milekic MH and Alberini CM. 2002. Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron* 36, 521–525.

Miller EK. 2000. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 1(1), 59-65.

Milner B, Squire LR and Kandel ER. 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20, 445–468.

Miranda MI, Ramírez-Lugo L and Bermúdez-Rattoni F. 2000. Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Res* 882: 230-235.

Miranda MI, Ferreira, G, Ramírez-Lugo L and Bermúdez-Rattoni F. 2002. Glutamatergic activity in the amygdala signals visceral input during taste memory formation. *Proc Natl Acad Sci* 99, 11417–11422.

Miranda MI, Ferreira G, Ramírez-Lugo L and Bermúdez-Rattoni, F. 2003. Role of cholinergic system on the construction of memories: taste memory encoding. *Neurobiol. Learn Mem* 80, 211–222.

Miranda MI and McGaugh JL. 2004. Enhancement of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion memory with insular cortex infusions of 8-Br-cAMP: Involvement of the basolateral amygdala. *Learn Mem* 11, 312-317.

Mora F, Sweeney KF, Rolls ET and Sanguinetti AM. 1976. Spontaneous firing rate of neurones in the prefrontal cortex of the rat: Evidence for a dopaminergic inhibition. *Brain Res* 116, 516–522.

Morgado I. 2005. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Rev Neurol* 40(5), 289-297.

Moscovitch M. 1992. Memory and working with memory: a component process model based on modules and central systems. *J Cogn Neurosci* 4, 257–267.

Moscovitch M. 1995. Recovered consciousness: a hypothesis concerning modularity and episodic memory. *J Clin Exper Neuropsychol* 17, 276–291.

Moscovitch M. 2000. Theories of memory and consciousness. In: *The Oxford Handbook of Memory* (eds Tulving E, Craik FIM), pp. 609–625. Oxford, UK: Oxford University Press.

Moscovitch DA and McAndrews MP. 2002. Material-specific deficits in ‘remembering’ in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Neuropsychol* 40, 1335–1342.

Moscovitch M and Umiltà C. 1990. Modularity and neuropsychology: Modules and central processes in attention and memory. In: *Modular Deficits in Alzheimer’s Disease* (ed. Schwartz MF), pp. 1–59. Cambridge, MA, USA: MIT Press/Bradford.

Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady Ch, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G and Nadel L. 2005. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 207, pp35–66.

Mowrer OH. 1948. *Learning theory and personality dynamics*. New York: Ronald Press.

Myers RD. 1966. Extent of the tetrodotoxin induced blockade examined by pupillary paralysis elicited by intracerebral injection of the drug. *Physiol Behav* 1, 171-174.

Mufson EJ and Mesulam MM. 1982 . Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 212(1), 23-37.

Müller GE and Pilzecker A. 1900. *Z. Psychol. Ergänzungsband* 1, 1–300.

Nadel L and Moscovitch M. 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7, 217–227.

Nadel L, Samsonovich A, Ryan L and Moscovitch M. 2000. Multiple Trace Theory of Human Memory: Computational, Neuroimaging, and Neuropsychological Results. *Hippocampus* 10, 352–368.

Nader K, Schafe GE and LeDoux JE. 2000. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nat* 406, 722–726.

Naor C and Dudai Y. 1996. Transient impairment of cholinergic function in the rat insular cortex disrupts the encoding of taste in conditioned taste aversion. *Behav Brain Res* 79, 61–67.

Nee D, Jonides J and Wager TD. 2004. A meta-analysis of inhibitory tasks in neuroimaging. *Am Psychol Ass Sci Bri* 18, 1415-1419.

Negyessy L, Hamor I J and Bentivoglio M. 1998. Contralateral cortical projection to the mediodorsal thalamic nucleus: Origin and synaptic organization in the rat. *Neurosci* 84, 741–753.

Nerad L, Ramírez-Amaya V, Ormsby CE and Bermúdez-Rattoni F. 1996. Differential effects of anterior and posterior insular cortex lesions on the acquisition of conditioned taste aversion and spatial learning. *Neurobiol. Learn Mem* 66, 44–50.

Ottersen OP. 1982. Connections of the amygdala of the rat. IV: Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 205, 30–48.

Ogawa H and Nomura T. 1988. Receptive field properties of thalamocortical taste relay neurons in the parvicellular part of the posteromedial ventral nucleus in rats. *Exp Brain Res* 73, 364–370.

Ogawa H, Ito S, Murayama N and Hasegawa K. 1990. Taste areas in granular and dysgranular insular cortices in the rat identified by stimulation of the entire oral cavity. *Neurosci Res* 9, 196–201.

Ohara P, Granato A, Moallem T, Wang B, Tillet Y and Jasmin L. 2003. Dopaminergic input to GABAergic neurons in the rostral agranular insular cortex of the rat. *J Neurocytol* 32, 131–141.

O'Keefe J and Nadel L. 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford, UK: Oxford University Press.

Oppenheimer SM and Cechetto DF. 1990. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res* 533, 66–72.

Oppenheimer SM, Cechetto DF and Hachinski VC. 1990. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 47, 513–519.

Papez JW. 1995. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7(1), 103-112.

Parfitt KD, Gratton A and Bickford-Wimer PC. 1990. Electrophysiological effects of selective D1 and D2 dopamine receptor agonists in the medial prefrontal cortex of young and aged Fischer 344 rats. *J Pharm Exp Therap* 254, 539–545.

Pastuskovas CV, Cassell MD, Johnson AK and Thunhorst RL. 2003. Increased cellular activity in rat insular cortex after water and salt ingestion induced by fluid depletion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284, 1119-1125.

Paxinos G and Watson C. 2004. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4th ed. Academic Press, New York.

Pedreira ME, Diamant B, Quesada-Allué LA, Maldonado H and Tomsic D. 1995. Cycloheximide inhibits context memory and long-term habituation in the crab *Chasmagnathus*. *Pharm Biochem Behav* 52, 124-127.

Pedreira ME, Diamant B and Maldonado H. 1996. Inhibitors of protein and RNA synthesis block context memory and long-term habituation in the crab *Chasmagnathus*. *Pharm Biochem Behav* 54, 611-617.

Pedrosa MS, Escosa MB y García RG. 2003. Ínsula de Reil y epilepsia farmacorresistente. *Rev Neurol* 36, 40-4.

Penit-Soria J, Audinat E and Crepel F. 1987. Excitation of rat prefrontal cortical neurons by dopamine: An in vitro electrophysiological study. *Brain Res* 425, 263–274.

Peterson SL, Olsta SA and Matthews RT. 1990. Cocaine enhances medial prefrontal cortex neuron response to ventral tegmental area activation. *Brain Res Bull* 24, 267–273.

Petrovich GD, Risold PY and Swanson LW. 1996. Organization of projections from the basomedial nucleus of the amygdala: APHAL study in the rat. *J Comp Neurol* 374, 387–420.

Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevee C and De la Sayette V. 2003. Autobiographical memory and autonoetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* 126, 2203–2219.

Piolino P, Giffard-Quillon G, Desgranges B, Chetelat G, Baron J-C and Eustache F. 2004. Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage* 22, 1371–1383.

Pirot S, Godbout R, Mantz J, Tassin JP, Glowinski J and Thierry AM. 1992. Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: Evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components. *Neurosci* 49, 857–865.

Power AE and McGaugh JL. 2002. Phthalic acid amygdalopetal lesion of the nucleus basalis magnocellularis induces reversible memory deficits in rats. *Neurobiol Learn Mem* 77, 72–88.

Power AE, Thal LJ and McGaugh JL. 2002. Lesions of the nucleus basalis magnocellularis induced by 192 IgG-saporin block memory enhancement with posttraining norepinephrine in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci* 99, 2315–2319.

Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 1998. *Biología de la mente. Capítulo XI de la memoria y el cerebro.* Fondo de Cultura Económica, México DF. Pp. 245-246.

Prado-Alcalá RA y Quirarte GL. 2004. Efecto terapéutico de la experiencia incrementada. *Int J Clin Health Psychol* 4, 161-172.

Prado-Alcalá RA, Quiroz CR, Garín ME, Díaz Trujillo A, Díaz del Guante MA, Galindo LE, Martínez IE y Quirarte GL. 2004. Memoria: consolidación y experiencia. *Temas selectos de Neurociencias III*, Ed. Javier Velásquez Moctezuma, UNAM. 127-136.

Quevedo J, Vianna M, Roesler R, Paris F, Izquierdo I and Rose S. 1999. Two Time Windows of Anisomycin-Induced Amnesia for Inhibitory Avoidance Training in Rats: Protection from Amnesia by Pretraining but not Pre-exposure to the Task Apparatus. *Learn Mem* 6, 600-607.

Ragozzino M and Kesner R. 1999. The role of the agranular insular cortex in working memory for food reward value and allocentric space in rats. *Behav Brain Res* 98, 103–112.

Ranganath C, Yonelinas AP, Cohen MX, Dy CJ, Tom SM and D'Esposito M. 2004. Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychol* 42, 2–13.

Reader TA, Ferron A, Descarries L and Jasper HH. 1979. Modulatory role for biogenic amines in the cerebral cortex. *Microiontophoretic studies.* *Brain Res* 160, 217–229.

Rodríguez-Ortiz CJ, De la Cruz V, Gutiérrez R and Bermúdez-Rattoni F. 2005. Protein synthesis underlies post-retrieval memory consolidation to a restricted degree only when updated information is obtained. *Learn Mem* 12, 533-537.

Roesler R, Roozendaal B and McGaugh JL. 2002. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of 8-Br-cAMP infused into the entorhinal cortex of rats after training. *Eur J Neurosci* 15, 905–910.

Rolls ET. 1994. Neural processing related to feeding in primates. In: *Appetite: neural and behavioural bases* (Legg CR, Booth DA, eds), pp 11–53. Oxford: Oxford UP.

Rolls ET. 1996. The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351(1346), 1433-1443.

Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55(1), 11-29.

Rosandini DL. 1981. Quantitative EEG and neurochemical aspects of memory and learning. *Act Neurol Scan* 64, 109-120.

Rosenblum K, Meiri N and Dudai Y. 1993. Taste memory: the role of protein synthesis in gustatory cortex. *Behav Neural Biol* 59, 49–56.

Rosenblum K, Schul R, Meiri N, Hadari YR, Zick Y and Dudai Y. 1995. Modulation of protein tyrosine phosphorylation in rat insular cortex after conditioned taste aversion training. *Proc Natl Acad Sci USA Neurobiol* 92, 1157-1161.

Rosenblum K, Berman D, Hazvi S, Lamprecht R and Dudai Y. 1997. NMDA receptor and the tyrosine phosphorylation of its 2B subunit in taste learning in the rat insular cortex, *J Neurosci* 17, 5129–5135.

Roozendaal B, de Quervain DJ, Ferry B, Setlow B and McGaugh JL. 2001. Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J Neurosci* 15, 2518–2525.

Roozendaal B, McReynolds J and McGaugh J. 2004. The Basolateral Amygdala Interacts with the Medial Prefrontal Cortex in Regulating Glucocorticoid Effects on Working Memory Impairment. *J Neurosci* 24(6), 1385–1392.

Ruggiero DA, Mraovitch S, Granata AR, Anwar M and Reis DJ. 1987. A role of insular cortex in cardiovascular function. *J Comp Neurol* 257, 189–207.

Ryan L, Nadel L, Keil K, Putnam K, Schnyer D, Trouard T and Moscovitch M. 2001. Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: Evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus* 11, 707–714.

Sakaia N and Imadab S. 2003. Bilateral lesions of the insular cortex or of the prefrontal cortex block the association between taste and odor in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 80, 24–31.

Sanders HI and Warrington EK. 1971. Memory for remote events in amnesic patients. *Brain* 94, 661–668.

Santini E, Hong G, Ren K, Peña de Ortiz S and Quirk GJ. 2004. Consolidation of Fear Extinction Requires Protein Synthesis in the Medial Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 24(25), 5704–5710.

Saper CB. 1982a. Reciprocal parabrachial-cortical connections in the rat. *Brain Res* 242, 33–40.

Saper CB. 1982b. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 210, 163–173.

Sara SJ. 2000. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem* 7, 73–84.

Schafe GE and Bernstein IL. 1998. Forebrain contribution to the induction of a brainstem correlate of conditioned taste aversion. II. Insular (gustatory) cortex. *Brain Res* 800, 40–47.

Shi CJ and Cassell MD. 1998a. Cascade projections from somatosensory cortex to the rat basolateral amygdala via the parietal insular cortex. *J Comp Neurol* 399, 469–491.

Shi CJ and Cassell MD. 1998b. Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J Comp Neurol* 399, 440–468.

Shiple MT and Sanders MS. 1982. Special senses are really special: evidence for a reciprocal, bilateral pathway between insular cortex and nucleus parabrachialis. *Brain Res Bull* 8, 493–501.

Smith SJ. 1987. Progress on LTP at hippocampal synapses a postsynaptic Ca^{2+} trigger for memory storage? *Trends Neurosci* 10, 142–144.

Squire LR 1987. *Memory and brain*. University Press, Oxford.

Squire LR and Alvarez P. 1995. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 5, 169–177.

Squire LR, Stark CE and Clark RE. 2004. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27, 279–306.

Sripanidkulchai K, Sripanidkulchai B and Wyss JM. 1984. The cortical projection of the basolateral amygdaloid nucleus in the rat: a retrograde fluorescent dye study. *J Comp Neurol* 229, 419–431.

Strekalova T, Zorner B, Zacher C, Sadvoska G, Herdegen T and Gass P . 2003. Memory retrieval after contextual fear conditioning induces c-Fos and JunB expression in CA1 hippocampus. *Genes Brain Behav* 2, 3–10.

Suhara T, Nakayama K, Inoue O, Fukuda H, Shimizu M, Mori A and Tateno Y. 1992. D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacol* 106, 14–18.

Tang Y, Mishkin M and Aigner TG. 1997. Effects of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. *Proc Natl Acad Sci* 94, 12667–12669.

Tanriover N, Albert L. Rhoton M.D, Kawashima M, Arthur J and Yasuda A. 2004. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg* 100, 891-922.

Tarek MS and Connell BJ. 1998. Role of the insular cortex in the modulation of baroreflex sensitivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 274, 1417-1424.

Taubenfeld SM, Milekic MH, Monti B and Alberini CM. 2001. The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBP. *Nat Neurosci* 4, 813– 818.

Teyler TJ and DiScenna P. 1986. The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci* 100, 147–154.

Tsumori T, Yokota S, Kishi T, Qin Y, Oka T and Yasui Y. 2006. Insular cortical and amygdaloid fibers are in contact with posterolateral Hypothalamic neurons projecting to the nucleus of the solitary tract in the rat. *Brain Res* 139-144.

Türe U, Yasargil DCH, Al-Mefty O and Yasargil MG. 1999. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 90, 720-33.

Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR and Pozzo-Miller LD. 2002. From acquisition to consolidation: On the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem* 9: 224-237.

Urban NN, González-Burgos G, Henze DA, Lewis DA and Barrionuevo G. 2002. Selective reduction by dopamine of excitatory synaptic inputs to pyramidal neurons in primate prefrontal cortex. *J Physiol* 539, 707–712.

Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Conneley A, Van Paesschen W and Mishkin M. 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Sci* 277, 376–380.

Varnavas GG and Grand W. 1999. The insular cortex: morphological and vascular anatomic characteristics. *Neurosurg* 44, 127-38.

Wager TD and Feldman BL. 2004. From affect to control: functional specialization of the insula in motivation and regulation. *PsycExtra*, available at <http://www.psycinfo.com/psycextra>

Wager TD, Reading S and Jonides J. 2004. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage* 22(4), 1679-1693.

Wager TD and Smith EE. 2003. Neuroimaging studies of working memory: a metaanalysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3(4), 255-274.

Wallis JD, Dias R, Robbins TW and Roberts AC. 2001. Dissociable contributions of the orbitofrontal and lateral prefrontal cortex of the marmoset to performance on a detour reaching task. *Eur J Neurosci* 13(9), 1797-1808.

Warburton EC, Koder T, Cho K, Massey PV, Duguid G, Barker GR, Aggleton JP, Bashir ZI and Brown MW. 2003. Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Neuron* 38, 987–996.

Warrington EK and Sanders HI. 1971. The fate of old memories. *Q J Exp Psychol* 23, 432–442.

Warwick R and Williams PL. 1973. *Gray's Anatomy*, ed 35. Philadelphia: WB Saunders.

Warrington EK and Weiskrantz L. 1970. Amnesic syndrome: Consolidation or retrieval? *Nat* 228, 628–630.

Watanabe M, Kodama T and Hikosaka K. 1997. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J Neurophysiol* 78, 2795–2798.

Westmacott R, Black SE, Freedman M and Moscovitch M. 2004b. The contribution of autobiographical significance to semantic memory: Evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia. *Neuropsychol* 42, 25–48.

Williams PL. 1995. *Gray's Anatomy*, ed 38. London: Churchill Livingstone.

Yamamoto T. 1993. Neural mechanisms of taste aversion learning. *Neurosci Res* 16, 181–185.

Yamamoto T, Matsuo R and Kawamura Y. 1980a. Corticofugal effects on the activity of thalamic taste cells. *Brain Res* 193, 258–262.

Yamamoto T, Matsuo R and Kawamura Y. 1980b. Localization of cortical gustatory area in rats and its role in taste discrimination. *J Neurophysiol* 44, 440–455.

Yamamoto T, Azuma S and Kawamura Y. 1984. Functional relations between the cortical gustatory area and the amygdala: electrophysiological and behavioral studies in rats. *Exp Brain Res* 56, 23–31.

Yamamoto T, Fujimoto Y, Shimura T and Sakai N. 1995. Conditioned taste aversion in rats with excitotoxic brain lesions. *Neurosci Res* 22, 31–49.

Yang CR and Seamans JK. 1996. Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: Modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci* 16, 1922–1935.

Yasui Y, Breder CD, Saper CB and Cechetto DF. 1991. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 303, 355–374.

Zhang S, Tang JS, Yuan B and Jia H. 1997. Involvement of the frontal ventrolateral orbital cortex in descending inhibition of nociception mediated by the periaqueductal gray in rats. *Neurosci Lett* 224, 142–146.

Zhang ZH, Dougherty PM and Oppenheimer SM. 1999. Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neurosci* 94, 351–360.

Zhang ZH and Oppenheimer SM. 2000. Baroreceptive and somatosensory convergent thalamic neurons project to the posterior insular cortex in the rat. *Brain Res* 861, 241–256.

Zucker IH, Wang W, Brandle M, Schultz HD and Patel KP. 1995. Neural regulation of sympathetic nerve activity in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 37, 397–414.

X. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del sistema de almacenamiento de la memoria

Figura 2. Fases de la consolidación de la memoria

Figura 3A. Eferencias de la corteza insular

Figura 3B. Aferencias de la corteza insular

Figura 4. Topografía del área insular en la corteza cerebral de la rata

Figura 5. Estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de la información gustativa

Figura 6. División anatómica de la corteza insular en el humano

Figura 7. Representación de las capas de la corteza insular en la rata

Figura 8. Cámara de evitación inhibitoria

Figuras 9. Localización de las puntas de los inyectores en la corteza insular.

Figura 10. Ubicación de las puntas de los inyectores en la corteza frontoparietal.

Figura 11. Gráfica de la sesión de retención, curva dosis-respuesta, exp. 1

Figura 12. Gráfica de la sesión de retención, curva dosis-respuesta, exp. 2

Figura 13. Gráfica de la sesión de retención, curva tiempo-respuesta