



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS
EN EL OLVIDO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

SOFÍA NIEVES CASILLAS POPOVA



CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2018



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Homero Hernández Montes**

VOCAL: **Profesor: Andrés Navarrete Castro**

SECRETARIO: **Profesor: Ruth Ivonne Téllez Ballesteros**

1er. SUPLENTE: **Profesor: María Eva González Trujano**

2° SUPLENTE: **Profesor: Víctor Hugo Avilés Rosas**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL (CINVESTAV) CEDE SUR. DEPARTAMENTO DE FARMACOBIOLOGÍA. LABORATORIO 15.

ASESOR DEL TEMA:

RUTH IVONNE TÉLLEZ BALLESTEROS

SUPERVISOR TÉCNICO: NO APLICA

SUSTENTANTE (S):

SOFÍA NIEVES CASILLAS POPOVA

INDICE

ÍNDICE	1
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	8
RESUMEN.....	10
ABSTRACT	11
1.1 MEMORIA.....	12
1.1.1 DEFINICIÓN DE MEMORIA.....	12
1.1.2 ADQUISICIÓN (APRENDIZAJE)	12
1.1.3 CONSOLIDACIÓN	13
1.1.4 ALMACENAMIENTO (PERSISTENCIA)	14
1.1.5 RECUPERACIÓN.....	15
1.1.6 CLASIFICACIÓN DE LA MEMORIA	15
1.1.6.1 MEMORIA SENSORIAL.....	17
1.1.6.1.1 MEMORIA ICÓNICA.....	17
1.1.6.1.2 MEMORIA ECOICA	17
1.1.6.1.3 MEMORIA HÁPTICA	17
1.1.6.2 MEMORIA A CORTO PLAZO (MCP).....	18
1.1.6.2.1 MCP Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES (MPT).....	18
1.1.6.3 MEMORIA DE TRABAJO.....	20
1.1.6.4 MEMORIA A LARGO PLAZO (MLP).....	20
1.1.6.4.1 MEMORIA LARGO PLAZO Y LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS.....	22
1.1.7 MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA MEMORIA.....	23
1.1.8 MEMORIA DE PLAZO INTERMEDIO.....	24
2.0 OLVIDO.....	25
2.1 DEFINICIÓN DE OLVIDO	25
2.2 CLASIFICACIÓN DEL OLVIDO	25
2.2.1 TEORÍA DEL DECAIMIENTO DE LA INFORMACIÓN	27
2.2.2 TEORÍA DE INTERFERENCIA DE LA INFORMACIÓN.....	27
2.2.3 OLVIDO MOTIVADO	27

2.2.4	OLVIDO INDUCIDO POR RECUERDO	28
2.2.5	OLVIDO INTRÍNSECO	28
3	AREAS INVOLUCRADAS EN LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA Y EL OLVIDO	28
3.1	HIPOCAMPO (HPC)	28
3.2	CORTEZA PREFRONTAL (CPF)	30
3.3	INTERACCIÓN ENTRE EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA PREFRONTAL	30
4	MANIPULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA SINTESIS DE PROTEÍNAS EN LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA.....	31
4.1	ANISOMICINA	31
4.2	5,6-DICLORO-1-B-RIBOFURANOSILBENCIMIDAZOL (DRB)	32
5	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
6	JUSTIFICACIÓN.....	34
7	HIPÓTESIS	35
8	OBJETIVO GENERAL	35
8.1	OBJETIVOS PARTICULARES.....	35
9	MATERIALES Y MÉTODO	36
9.1	ANIMALES.....	36
9.2	GRUPOS EXPERIMENTALES	36
9.3	TAREA CONDUCTUAL: AUTOMOLDEAMIENTO	37
9.4	EQUIPO DE AUTOMOLDEAMIENTO	38
9.5	ENTRENAMIENTO EN AUTOMOLDEAMIENTO	39
9.6	PROTOCOLO DE FORMACIÓN DE LA MEMORIA Y EL OLVIDO	40
9.7	PROTOCOLO DE FORMACIÓN DE LA MEMORIA	41
9.8	PROTOCOLO DE OLVIDO	42
9.9	CIRUGÍA	43
9.10	FÁRMACOS Y DOSIS	45
9.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
10	RESULTADOS Y DISCUSION.....	47
10.1	REGIONES CEREBRALES ADMINISTRADAS.....	47
10.2	FORMACIÓN DE LA MEMORIA.....	48
10.3	OLVIDO.....	50
10.4	OLVIDO EN LA CORTEZA PREFRONTAL	53

10.4.1	OLVIDO EN LA CORTEZA PREFRONTAL DURANTE LA RECUPERACION DE LA INFORMACIÓN	53
10.4.2	OLVIDO EN LA CORTEZA PREFRONTAL DURANTE LA CONSOLIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN	55
10.5	OLVIDO EN EL HIPOCAMPO (CA3).....	58
10.5.1	OLVIDO EN EL HIPOCAMPO DURANTE LA RECUPERACIÓN DE LA INFORMACION	58
10.5.2	OLVIDO EN EL HIPOCAMPO DURANTE LA CONSOLIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN	59
11	INTERACCIÓN ENTRE EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA PREFRONTAL	62
12	PARÁMETROS CONDUCTUALES DURANTE LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA Y EL OLVIDO EN EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA PREFRONTAL.....	64
13	CONCLUSIÓN	69
14	PERSPECTIVAS	69
15	BIBLIOGRAFÍA.....	71

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
AP	Antero-posterior
ARNhn	Ácido ribonucleico heteronuclear
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARN Pol II	Ácido ribonucleico polimerasa II
ARNt	Ácido ribonucleico de transferencia
CA	Cuerno de Ammon
CaMKII	Proteína cinasa II dependiente de Calcio/calmodulina <i>(Traducido del inglés, Calcium/calmodulin- dependent protein kinase II)</i>
CC	Contactos al comedero
CE	Corteza entorrinal
CEM	Corteza entorrinal media
CLE	Corteza lateral entorrinal
CPF	Corteza Prefrontal
CPFm	Corteza prefrontal media
CPR	Corteza perirrinal
DCT	Dominio carboxilo terminal
DV	Dorso-ventral
EEM	Error estándar Medio
FBT II	Factores generales de la transcripción II
GD	Giro dentado
GID	Glicoesfingolípidos insolubles en detergente.
h	horas
HPC	Hipocampo
HPCv	Hipocampo ventral
IP3	Inositol trifosfato
kg	kilogramo
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógenos
MANC	Molécula de adhesión neural celular

MCP	Memoria a corto plazo
ML	Medio lateral
MLP	Memoria a largo plazo
MPT	Modificaciones postraduccionales
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMP	Nucleósido monofosfato
NTP	Nucleósido trifosfato
PKA	Proteína cinasa A
PKMζ	Proteína cinasa M zeta
PIP2	Fosfatidilinositol bifosfato
PPi	Pirofosfato
RC	Respuesta condicionada
RE	Nucleus Reuniens

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la memoria considerando los modelos actuales, con base en la neuroanatomía, neurofisiología y psicología de la memoria.	16
Figura 2. Clasificación de la memoria a largo plazo	21
Figura 3. Mecanismos bioquímicos presentes durante la memoria a largo plazo.	22
Figura 4. Primera etapa de la plasticidad neuronal durante la memoria de fase intermedia	24
Figura 5. Clasificación del olvido	26
Figura 6. Anatomía del hipocampo	29
Figura 7. Proceso de traducción, mecanismo de acción de la Anisomicina	32
Figura 8. Mecanismo de acción del DRB	33
Figura 9. Rata macho Wistar macho en tarea de automoldeamiento	38
Figura 10. Cámara de automoldeamiento	39
Figura 11. Protocolo de memoria	41
Figura 12. Protocolo de olvido	42
Figura 13. Vista lateral y dorsal del cráneo de una rata Wistar de 290 g.	43
Figura 14. Esquema cerebral de rata Wistar de 290 g a 2.04 mm de Bregma.	44
Figura 15. Esquema cerebral de rata Wistar de 290 g a -3.36 mm de Bregma.	45
Figura 16. Cortes cerebrales y esquemas cerebrales de rata Wistar de 290 g en A) la corteza prefrontal a 2.04 mm de bregma y B) en el Hipocampo (CA3) a -3.36 mm de bregma.	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. MPT más comunes durante la formación de la memoria.	19
Tabla 2. Síntesis de proteínas en las etapas de formación de la memoria.	23
Tabla 3. Proyecciones entre HPC y CPF.	31
Tabla 4. Grupos experimentales.	37
Tabla 5. Cronograma de actividades a seguir de los grupos de animales administrados durante la consolidación de la información en CPF e HPC.	40
Tabla 6. Cronograma de actividades a seguir de los grupos de animales administrados durante la recuperación de la información en CPF e HPC.	41
Tabla 7. Coordenadas de CA3 y CPF del Atlas del Cerebro de Rata de Paxinos & Watson (2007).	44
Tabla 8. Concentración de tratamientos farmacológicos.	46

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curso temporal de la formación de memoria.	48
Gráfico 2. Presencia o ausencia de olvido en ratas.	51
Gráfico 3. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 384 h (recuperación) en la corteza prefrontal.	54
Gráfico 4. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 48 h (consolidación) en la corteza prefrontal.	56
Gráfico 5. Porcentaje de olvido en la corteza prefrontal durante etapas de consolidación (48 h) y recuperación (384) bajo los diferentes tratamientos.	57
Gráfico 6. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 384 h (recuperación) en CA3.	58
Gráfico 7. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 48 h (consolidación) en CA3.	60
Gráfico 8. Olvido en el hipocampo durante etapas de consolidación (48 h) y recuperación (384).	61
Gráfico 9. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en CPF, con tratamiento farmacológico a las 384 h.	65
Gráfico 10. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en la CPF, con tratamiento farmacológico a las 48 h.	66
Gráfico 11. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en el hipocampo (CA3), con tratamiento farmacológico a las 384 h.	67

Gráfico 12. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en el hipocampo (CA3), con tratamiento farmacológico a las 48 h. 68

RESUMEN

A pesar del carácter subjetivo de la memoria, su génesis está delimitado por la neurobiología, la biología molecular, la bioquímica, entre otras ciencias exactas, que permiten el estudio y entendimiento de éste proceso.

Mucho se conoce de la memoria, pero poco se ha descrito del olvido, un proceso que, equivocadamente se ha asociado como la parte contraria de la memoria siendo en realidad procesos independientes pero coexistentes. De acuerdo a la información que se conoce sobre la memoria y a su relación con el olvido, se puede suponer que comparten regiones cerebrales, mecanismos bioquímicos, moleculares e inclusive su dependencia del tiempo.

En el presente protocolo se planteó el estudio de la transcripción de genes y la traducción de proteínas, en la corteza prefrontal y el hipocampo en el olvido, durante las etapas de consolidación y recuperación de la información, en animales entrenados en la tarea de automoldeamiento, mediante la administración intracerebral de DRB (80 µg/mL) y anisomicina (125 µg/mL).

Actualmente, el olvido es un proceso poco descrito, del cual se desconocen los mecanismos moleculares y regiones cerebrales involucradas. En el presente protocolo se observó que la inhibición de la síntesis de proteínas en el hipocampo durante la consolidación en la tarea de automoldeamiento aumenta el olvido. Por otra parte, en la tarea de automoldeamiento, el olvido en la corteza prefrontal durante la recuperación de la información es un proceso dependiente de la transcripción de ARN no codificante.

ABSTRACT

Despite the memory's subjective nature, its genesis has been limited by neurobiology, molecular biology, biochemistry, and other exact sciences, which allow the study and understanding of this process.

There is so much information available about memory, but few about forgetting, a process that, mistakenly, has been associated as the memory's opposite, when really they are independent but coexistent processes. According to the actual information about the study of memory and its relationship with forgetting, have been assumed that both share brain regions, biochemical and molecular mechanisms and their dependence on time.

The aim of this protocol, is the study of the gene transcription and protein translation in the prefrontal cortex and hippocampus on forgetting, during the consolidation and recovery of information, in animals trained in the autoshaping task, through the pharmacological manipulation with DRB (80 µg / mL) and anisomycin (125 µg / mL). Actually, forgetting isn't well described, molecular mechanisms and brain regions involved are still unknown. In the present protocol it was observed that the inhibition of protein synthesis in hippocampus during consolidation in autoshaping task increases oblivion. On the other side, in autoshaping task, in the prefrontal cortex, forgetting is a transcription of non-coding RNA dependent process during the retrieval of information.

1.0 ANTECEDENTES

“Pensar es olvidar diferencias, es generalizar, es abstraer”

Jorge Luis Borges, *Artificios, Ficciones* (1944)

1.1 MEMORIA

1.1.1 DEFINICIÓN DE MEMORIA

El concepto de memoria es dinámico; varía de acuerdo al autor, tiempo y perspectiva, se define como una parte importante de la identidad humana (*Nalbantian, 2007*) que permite conectar experiencias y aprendizajes (*Camina y Güell, 2017*) formando parte de la individualidad de una persona y de su día a día (*Morris, 2007*).

Dudai (2007) lo define como la retención de experiencias dependientes de representaciones internas, las cuales son información codificada en complejas redes neuronales, que se expresan en un comportamiento.

La memoria es un proceso fisiológico no unitario, (*Szapiro et al., 2002*) dependiente del tiempo (*McGaugh, 1966*) en el cual se presenta la adquisición, consolidación, almacenamiento y recuperación de la información (*Cahill, 2001*) a nivel molecular, celular y fisiológico (*Korte & Schmitz. 2016*).

1.1.2 ADQUISICIÓN (APRENDIZAJE)

Desde los inicios del hombre, el aprendizaje siempre ha sido un proceso adaptativo conservado (*Pattwell & Bath, 2017*), en el cual se presenta la adquisición de información del entorno (*Agrawal et al., 2009*) y que se manifiesta como un cambio en el comportamiento (*Rescorla, 2007*).

Durante la etapa de adquisición, la obtención de nueva información, especialmente aquella que pasará a formar parte de la memoria declarativa, se realiza en el lóbulo temporal medial, principalmente en el hipocampo (*Kandel, Dudai & Mayfors, 2014*). Dentro de la formación de la memoria existe un proceso denominado codificación, el cual involucra la adquisición de información y los cambios en el sistema nervioso central que conducen a la persistencia del rastro inicial de la información; sin embargo, no es considerada una etapa en la formación de memoria, debido a que aún no se ha logrado delimitar su inicio y fin entre las etapas de adquisición y consolidación (*Roediger, 2007*).

1.1.3 CONSOLIDACIÓN

La transformación de la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo, donde la información pasa de un estado de inestabilidad y maleabilidad a uno de permanencia y estabilidad se denomina consolidación de la memoria (*Nader & Hardt, 2009*). La consolidación involucra una serie de procesos en el hipocampo y sus estructuras asociadas que culminan en la transcripción y la síntesis de nuevas proteínas. (*Hernández & Abel, 2008*). Los modelos de los sistemas de consolidación de la memoria sugieren que la consolidación depende de la interacción entre el lóbulo temporal medial, principalmente el hipocampo, la corteza entorrinal y la neocorteza (*Kitamura, et. al, 2017*).

La consolidación comprende que la memoria es resistente a efectos de agentes amnésicos como traumatismos, inhibidores de la síntesis de proteínas, entre otros (*Forcato, Rodríguez & Pedreira, 2011*).

La consolidación se divide en dos etapas, consolidación sináptica y la consolidación sistémica. La consolidación sináptica hace referencia al proceso en el cual la información adquiere un carácter de resistencia a través del tiempo, es atribuido a la plasticidad neuronal, y tiene una duración de horas; mientras que la consolidación sistémica, involucra la reorganización de complejas redes neuronales a partir de la consolidación sináptica de grupos de neuronas y tiene una duración de días (*Dudai, Karni & Born, 2015*).

La plasticidad neuronal es el resultado de alteraciones en la eficiencia de la transmisión sináptica (plasticidad funcional) y en la morfología de las neuronas (plasticidad estructural) por diversos patrones de actividad electroquímica (*Korte, Schmitz, 2016*). Evidencias recientes han sugerido que la información puede volver a ser lábil al reactivarse durante su evocación, en una etapa llamada reconsolidación (*McClelland, 2011*).

Actualmente, se ha reportado que la consolidación es una etapa fundamental para la formación de la memoria y el olvido, de manera que está regulada tanto por mecanismos involucrados en la formación de la memoria, como mecanismos implicados en el olvido. La participación e interacción de ambos sistemas durante la consolidación tiene como objetivo regular la información y determinar la permanencia o el olvido de la misma en el cerebro (*Davis & Zhong, 2017*).

1.1.4 ALMACENAMIENTO (PERSISTENCIA)

El almacenamiento es la etapa de la memoria donde se presenta la retención de la información a través del tiempo (*Dudai, 2007*); este proceso, es atribuido a la persistencia de las representaciones neuronales, es decir a la permanencia de los patrones de activación o a la magnitud de la respuesta a un estímulo asociado a un comportamiento específico (*Eichenbaum, 2007*).

La memoria está organizada en diversos sistemas, donde de acuerdo al tiempo de retención puede dividirse en el humano en memoria de corto, intermedio y largo plazo (*Loftus, 1985*). La memoria a corto plazo involucra modificaciones postraduccionales (MPT) durante el almacenamiento de la información, principalmente fosforilación; mientras que la memoria de plazo intermedio requiere de síntesis de proteínas, pero no de la transcripción de genes (*Meneses, 2003*). Finalmente, la memoria a largo plazo requiere de la traducción de proteínas y la transcripción de genes (*Cavallaro et al., 2002*).

1.1.5 RECUPERACIÓN

La recuperación de la información es la etapa en la cual se tiene acceso a la información almacenada mediante la reactivación de la misma, para formar una memoria coherente que corresponda con los eventos del pasado y guíe el comportamiento. La recuperación no se puede considerar como etapa aislada en la memoria ya que depende de la manera en cómo se codificó la información, así como de las señales presentes en el entorno cuando se solicita su recuperación (*Roediger, 2007*), para que dichas señales actúen como puntos de referencia o claves en la búsqueda de información (*Loftus, 1985*).

Se ha reportado que la recuperación de la información se presenta mediante la interacción de la corteza prefrontal y el lóbulo medio temporal (*Kandel, et al., 2014*). La recuperación, al igual que la consolidación, es una etapa íntimamente relacionada con el olvido, ya que se han reportado diversos mecanismos de olvido entre los cuales se encuentran la incapacidad de recuperar información cuyo engrama permanece intacto o la degradación del engrama por el paso del tiempo (*Davis & Zhong, 2017*).

1.1.6 CLASIFICACIÓN DE LA MEMORIA

Actualmente, los criterios de clasificación de la memoria difieren de acuerdo a las preferencias del autor, las clasificaciones más comunes consideran como principal característica el tiempo de permanencia de la información o el contenido de la misma (*Schacter, 2007*). *Camina & Güell (2017)* proponen una clasificación de la memoria con base en los modelos actuales de la literatura, desde una perspectiva neuroanatómica, neurofisiológica y psicológica (*Figura 1*).

La propuesta inicia con una clasificación de la memoria con base en el tiempo de permanencia de la información en memoria sensorial, memoria a corto plazo (MCP) y memoria a largo plazo (MLP) de acuerdo a la teoría de *Atkinson & Shiffrin (1968)*.

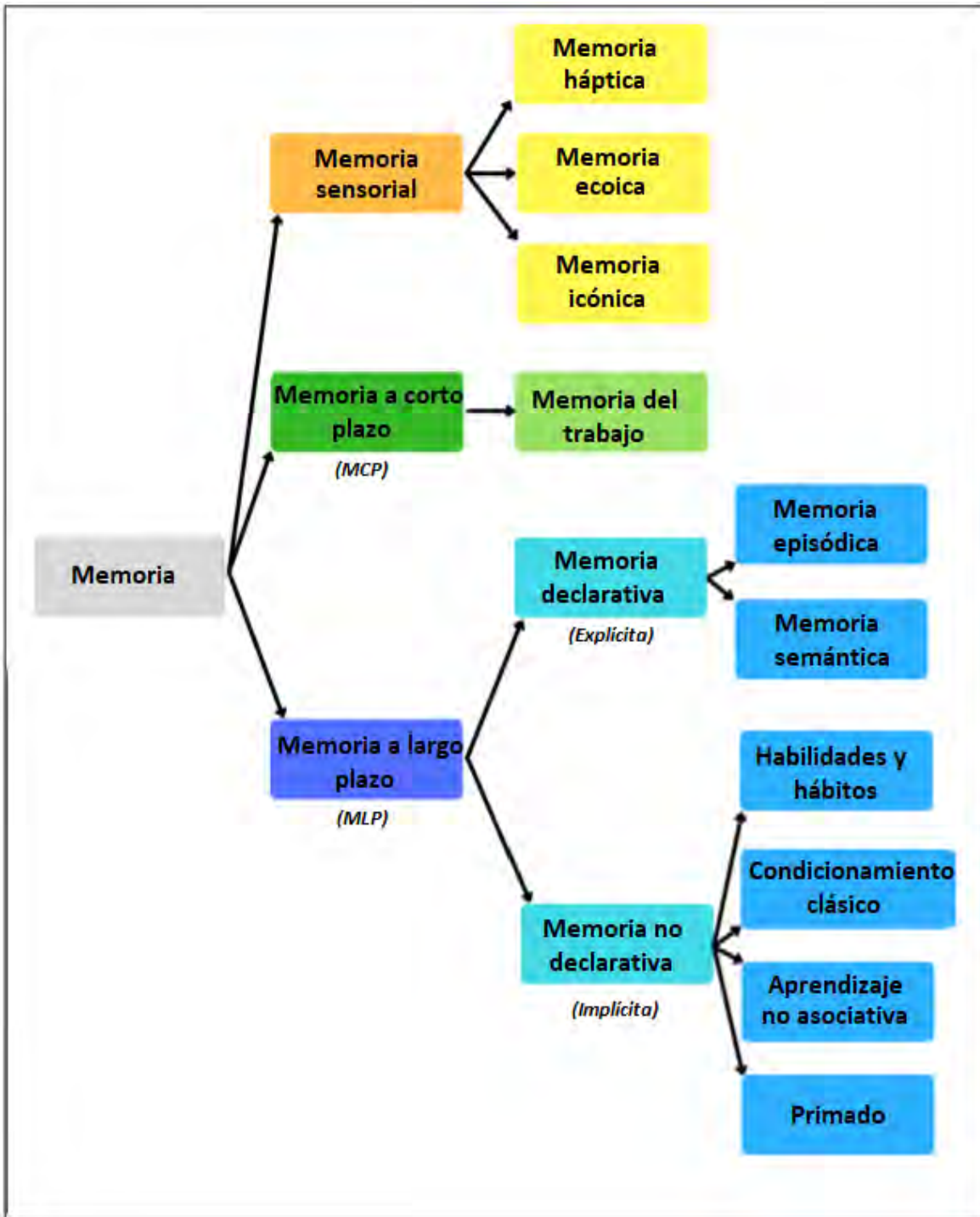


Figura 1. Clasificación de la memoria considerando los modelos actuales, con base en la neuroanatomía, neurofisiología y psicología de la memoria. (Modificado de Camina & Güell, 2017).

1.1.6.1 MEMORIA SENSORIAL

La memoria sensorial es la capacidad de registrar y retener brevemente grandes cantidades de información sensorial con la cual las personas se encuentran diariamente; y pueden ser clasificadas de acuerdo al órgano involucrado en la captación de dicha información en ecoica, icónica y háptica (*Camina & Güell, 2017*).

1.1.6.1.1 MEMORIA ICÓNICA

La memoria icónica es la capacidad de procesar y retener brevemente la información proveniente del sentido de la vista tan pronto como el estímulo es recibido (*Di Lollo, 1980*).

1.1.6.1.2 MEMORIA ECOICA

La memoria ecoica la conforman los estímulos auditivos, los cuales al igual que visuales, son captados y almacenados de manera limitada (2 a 5 segundos) independientemente de la atención del sujeto, para su posterior procesamiento por diversas estructuras (*Nees, 2016*).

1.1.6.1.3 MEMORIA HÁPTICA

La memoria háptica está formada por toda aquella información de estímulos captados a través de la piel, como la forma, tamaño, temperatura y textura de objetos (*Zhu, et al., 2016*).

1.1.6.2 MEMORIA A CORTO PLAZO (MCP)

En sus inicios *Atkinson y Shiffrin (1968)* describieron a la memoria a corto plazo como una unidad de almacenaje transitoria y limitada de la información, que posteriormente pasará a formar parte de la memoria a largo plazo. Por otra parte, *Ghatercole (2007)* propone a la memoria a corto plazo como el conjunto de actividades o procesos que involucran el recuerdo de la información almacenada de manera limitada y por un periodo corto de tiempo.

Loftus (1985) describe a la memoria a corto plazo como una memoria activa, donde la información es atendida de manera consciente, con duración de minutos, que desarrolla un papel importante en el pensamiento consciente y que provee un medio de acceso de la información.

Finalmente *Camina & Güell (2017)* indican que la memoria a corto plazo es un sistema encargado del procesamiento, coordinación y control de nueva información proveniente de la memoria sensorial y la información recuperada de la memoria a largo plazo.

De manera general, la memoria a corto plazo es un sistema que recibe e integra la información necesaria proveniente de los sentidos y la memoria a largo plazo, manteniéndola disponible por un periodo corto de tiempo, con el fin de que la memoria del trabajo tenga acceso a la misma para la realización de tareas cognitivas requeridas en el momento.

1.1.6.2.1 MCP Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES (MPT)

En la memoria a corto plazo, la permanencia de la información depende de estabilizar la transmisión sináptica mediante modificaciones postraduccionales, como la fosforilación, palmitoilación, ubiquitinación, glicosilación, acetilación, sialilación y fucosilación de proteínas; donde se destaca la fosforilación de proteínas (*Sunyer, Diao & Lubec, 2008*). Las modificaciones postraduccionales más representativas se resumen en la *tabla 1*.

MPT	Modificación	Función
Fosforilación	Adición de grupos fosfato en los residuos de aminoácidos hidroxilados (serina, treonina y tirosina)	Modular la activación de proteínas. Iniciar plasticidad neuronal. Regular la liberación de neurotransmisores.
Palmitoilación	Adición de ácido palmítico (en residuos de cisteína, serina y treonina)	Modificar la hidrofobicidad de proteínas. Regular el transporte de proteínas. Modular la interacción entre proteínas. Señalización mediante DIGS.
Glicosilación	Adición de carbohidratos en regiones proteicas o lipídicas.	Crecimiento y formación de la sinapsis durante el desarrollo
Sialilación	Transferencia de moléculas de adhesión (L1 y NCAM).	Regular la formación y consolidación de la memoria
Fucosilación	Transferencia de un residuo de fucosa	Protege a la terminación sináptica de la degradación por la proteasa dependiente de calcio (calpaínas).
Acetilación	Adición de un grupo acetilo	Regulación de la expresión génica.
Ubiquitinación	Adición de una o más ubiquitinas (polipéptido de 76 aminoácidos altamente conservado)	Regulación de la proteólisis.

Tabla 1. MPT más comunes durante la formación de la memoria (Resumido de Sunyer, et al., 2008).

1.1.6.3 MEMORIA DE TRABAJO

La memoria de trabajo es un sistema de capacidad limitada que mantiene y procesa la información proveniente de la memoria a corto plazo para la realización de tareas cognitivas como el aprendizaje, razonamiento y la comprensión (*Suzuki, 2007*).

Dudai (2004) atribuye dos características a la memoria de trabajo, la persistencia y lo efímero; dado que la memoria del trabajo es un sistema donde la información adquirida persiste durante un lapso efímero solo para realizar una tarea cognitiva, posterior a la cual se presenta la eliminación gradual de la misma con la finalidad de evitar su interferencia en la realización de otras actividades.

1.1.6.4 MEMORIA A LARGO PLAZO (MLP)

La memoria a largo plazo es un sistema de almacenamiento ilimitado de la información durante días, semanas, meses o años (*Goelet, et al., 1986*).

Camina & Güell (2017) proponen una división del sistema en memoria declarativa y no declarativa como se muestra en la *figura 2*.

Eichenbaum (2001) describe a la memoria declarativa como un sistema de memoria que se caracteriza por la capacidad de recordar conscientemente la información almacenada, al contrario de la memoria no declarativa, la cual presenta la recuperación de la información de manera inconsciente.

La memoria declarativa se divide en episódica y semántica, la primera es un sistema donde se maneja la información relacionada con eventos y hechos, mientras que la memoria semántica se asocia con el conocimiento general acerca del mundo (*Squire, Knowlton & Musen, 1993*).

Dentro de la memoria no declarativa se identifican los sistemas definidos por *Squire, Knowlton & Musen (1993)* como:

- **Habilidades y hábitos:** sistema de la memoria responsable de manejar los procedimientos motores, perceptivos y cognitivos para interactuar con el mundo (habilidades), y la disposición y tendencias a un conjunto de estímulos que guían el comportamiento (hábitos)
- **Condicionamiento:** Respuestas simples de la musculatura esquelética, respuestas autonómicas o emocionales resultado de un estímulo y el aprendizaje de una asociación previa.
- **Instrucciones:** Sistema que detecta o identifica estímulos basados en la experiencia reciente.
- **Aprendizaje no asociativo:** Sistema de memoria que guía al comportamiento y presenta el aprendizaje de una tarea como resultado de la repetición de un único estímulo.

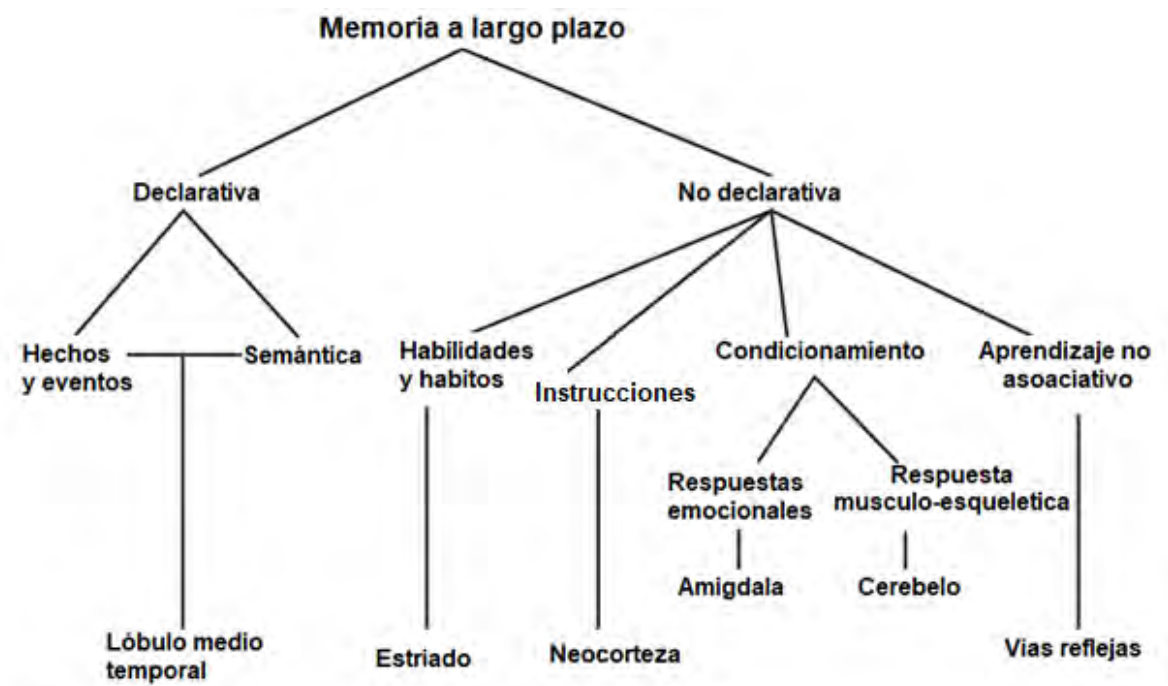


Figura 2. Clasificación de la memoria a largo plazo (Modificado de Squire, 2007).

1.1.6.4.1 MEMORIA LARGO PLAZO Y LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La memoria a largo plazo requiere de la transcripción de genes y síntesis de proteínas (Goebel, et al., 1986). Dichos procesos se presentan como consecuencia de los mecanismos activados durante la memoria de duración intermedia, como el incremento de calcio intracelular, la inserción del receptor AMPA en la membrana y la activación de cinasas (figura 3) (Kandel, et al., 2004).

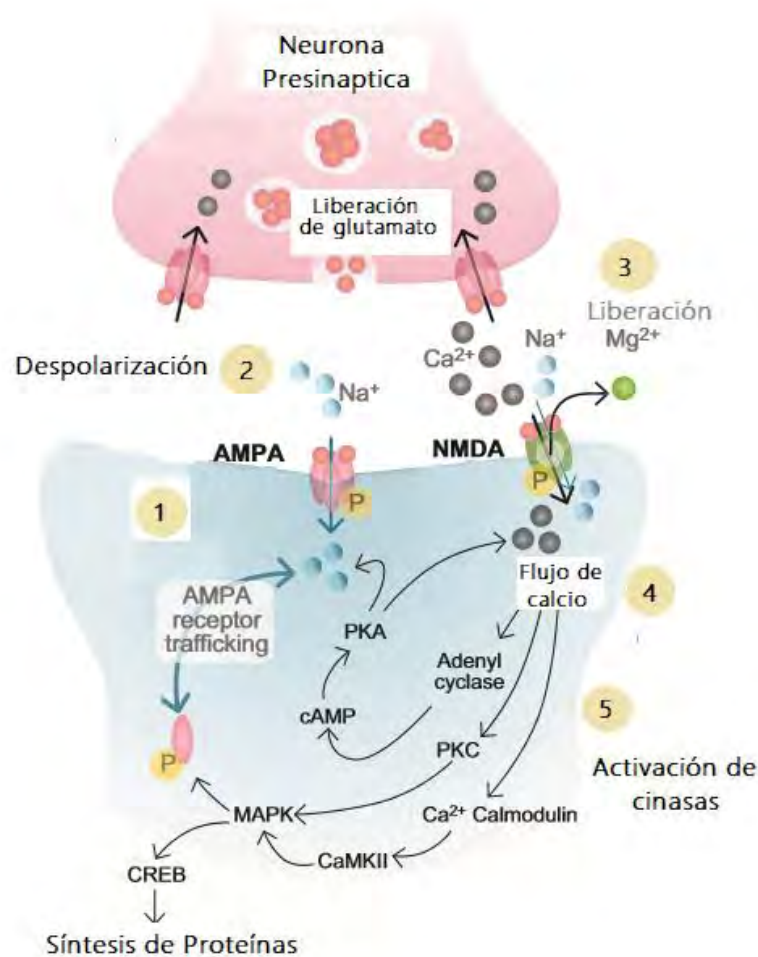


Figura 3. Mecanismos bioquímicos presentes durante la memoria a largo plazo (Modificado de Korte & Schmitz, 2016). Una vez embebido los receptores AMPA en la membrana (1), la unión de glutamato al receptor ocasiona un flujo de sodio al interior de la neurona postsináptica provocando la despolarización de la misma (2). A causa de la despolarización, se libera un ion magnesio al activar el receptor NMDA, un canal iónico acoplado a un ion magnesio (3). Cuando el ion magnesio es

retirado del receptor NMDA y éste es posteriormente estimulado por glutamato, el receptor permite el flujo de calcio y sodio dentro de la neurona postsináptica (4), incrementando los niveles de calcio intracelulares y favoreciendo la activación de cinasas (PKA, CaMKII, PKMζ, etc.) (5) las cuales inician fosforilaciones que culminaran en la activación de la transcripción de genes.

La formación de la memoria involucra diferentes etapas en las cuales se presentan fases transitorias de síntesis de proteínas (Albernini, 2005). Con base en diversos experimentos Davis & Squire (1984) se presenta el siguiente resumen:

Etapas	Síntesis de proteínas
Adquisición	Independiente
Consolidación	Dependiente
Almacenamiento	Dependiente
Recuperación	Dependiente e independiente

*Tabla 2. Síntesis de proteínas en las etapas de formación de la memoria.
(Resumido de Davis & Squire, 1984).*

Davis & Squire (1984) sugieren que la inhibición de la síntesis de proteínas altera las interacciones neuronales debido a la inhibición enzimática, a la disminución de receptores, proteínas estructurales y de proteínas de reconocimiento celular.

1.1.7 MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA MEMORIA

Diversos sistemas de la memoria se caracterizan por el tiempo de permanencia de la información y los mecanismos moleculares involucrados, como lo son las MPT en la memoria a corto plazo, la transcripción de genes y la síntesis de proteínas en la memoria a largo plazo y únicamente de la síntesis de proteínas en la memoria de plazo intermedio (Meneses et al., 2009).

1.1.8 MEMORIA DE PLAZO INTERMEDIO

En humanos, la memoria de plazo intermedio es una fase transitoria entre la memoria a corto y largo plazo, en la cual se presenta el inicio de la plasticidad neuronal a largo plazo y la síntesis de proteínas a partir de ARNm preexistentes (Kandel, et al., 2004). El inicio de la plasticidad neuronal a largo plazo comienza con la comunicación bidireccional entre las neuronas pre y postsináptica mediante la liberación de un neurotransmisor en la hendidura sináptica. Korte & Schmitz (2016) reportan la liberación de glutamato como el inicio de la plasticidad neuronal. La unión de glutamato al receptor metabotrópico mGluR5, acoplado a proteínas Gq inicia una cascada de señalización que culmina en el incremento en los niveles de calcio (Figura 4) y como consecuencia la inserción de receptores de ácido AMPA en la membrana de la neurona postsináptica, completando de esta forma la primera fase de la plasticidad sináptica (Kandel, et al., 2004).

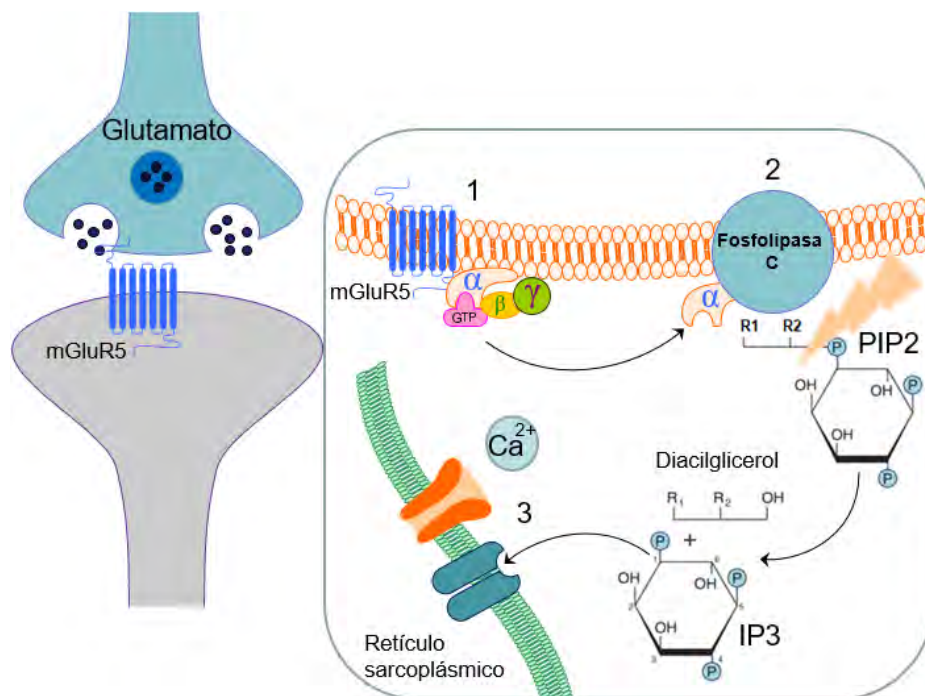


Figura 4. Primera etapa de la plasticidad neuronal durante la memoria de fase intermedia (Adaptado de Korte & Schmitz, 2016). A causa de la unión del glutamato al receptor mGluR5, acoplado a proteínas Gq, se induce un cambio conformacional que provoca la liberación de la subunidad α (1), que activa a la fosfolipasa C para

hidrolizar al fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) (2) dando lugar a diacilglicerol e inositoltrifosfato (IP₃). El IP₃ se une a su receptor en el retículo endoplasmático ocasionando la liberación de calcio intracelular (3).

2.0 OLVIDO

2.1 DEFINICIÓN DE OLVIDO

El olvido es el proceso adaptativo en el cual la información o detalles de la misma se vuelven menos disponibles a medida que pasa el tiempo (*Loftus, 1985*), involucrando una serie de mecanismos activos y pasivos que permiten remover la información en desuso como respuesta a estímulos internos y externos (*Davis & Zhong, 2017*).

Cervantes, Chakraborty, MacMullen y Davis (2016) definen al olvido como un sistema de memoria que regula el almacenamiento de la información nueva al remover o suprimir la expresión de información no deseada o en desuso.

De manera general, el olvido es un proceso competitivo que en conjunto con la memoria gestionan la información, de manera que mediante diversos mecanismos controlan la permanencia o eliminación de la información para lograr un adecuado procesamiento de la misma.

2.2 CLASIFICACIÓN DEL OLVIDO

Davis & Zhong (2017) proponen sistemas de olvido con base en los mecanismos involucrados en olvido activo y pasivo (*Figura 5*). El olvido pasivo es el término que involucra procesos de decadencia de la información con el paso del tiempo, sin la intervención de biomoléculas, mientras que el olvido activo impide la recuperación de la información, generalmente actuando durante las etapas de la consolidación o recuperación y cuyos mecanismos están regulados por factores internos y externos.

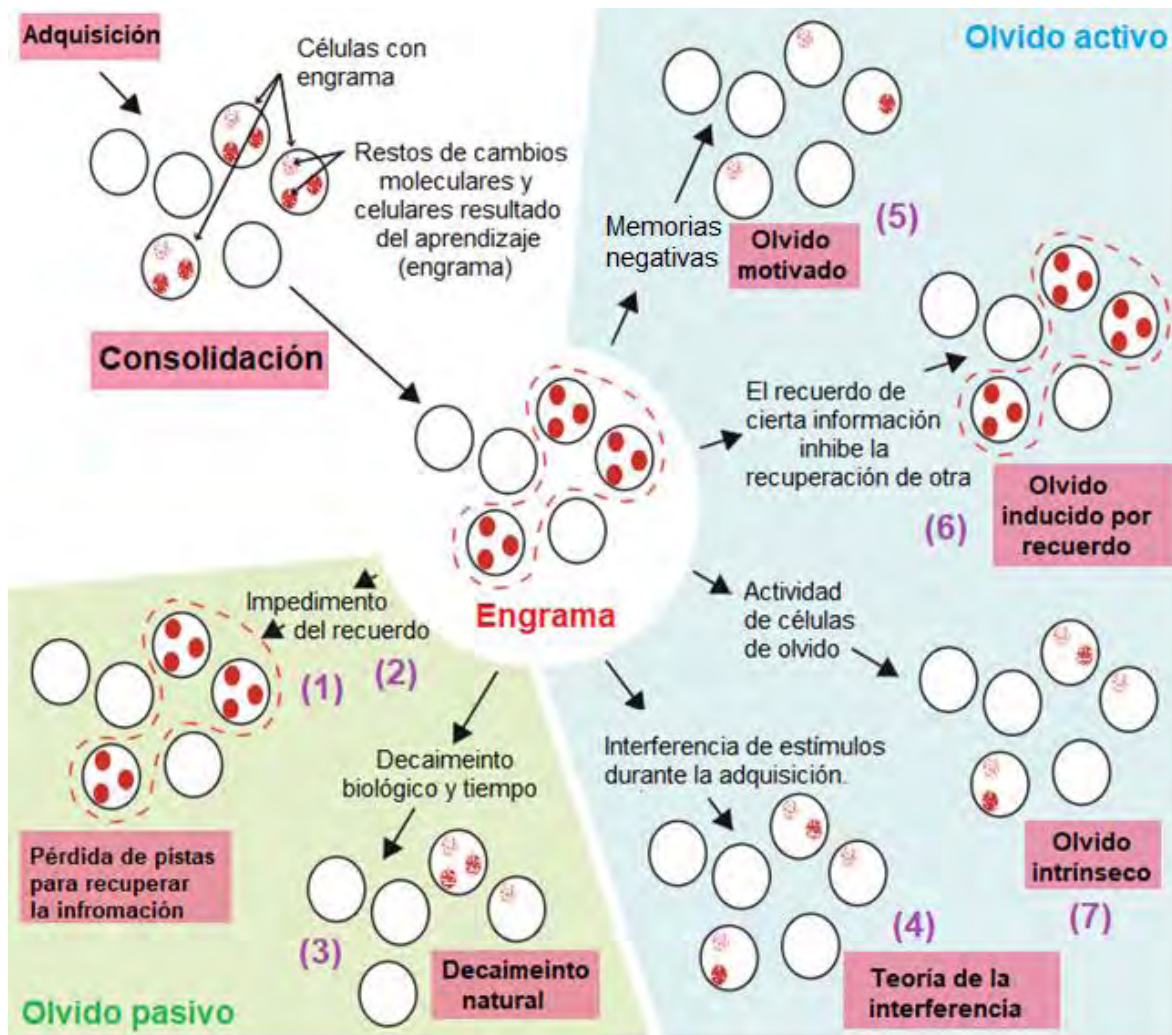


Figura 5. Clasificación del olvido (Modificado de Davis & Zhong, 2017). Durante la etapa de adquisición en la memoria se presenta la formación de engramas, un conjunto de cambios moleculares y celulares en una red neuronal que codifica para cierta información, la cual se encuentra regulada por factores internos o externos de los procesos de la memoria y el olvido. Durante el olvido pasivo la recuperación de información se presenta por tres mecanismos; (1) pérdida de pistas con base al contexto, (2) interferencia de señales o información acumulada con el tiempo y (3) daño en la integridad del engrama. Por otro lado, el olvido activo involucra mecanismos como (4) la interferencia de información adquirida antes o después del aprendizaje de una tarea, (5) el olvido motivado, (6) el olvido inducido por recuerdo y (7) el olvido intrínseco.

2.2.1 TEORÍA DEL DECAIMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Wixted (2004) describe a la teoría del decaimiento de la información como la causa del olvido asociado al paso del tiempo en el que se presenta el metabolismo natural de biomoléculas sintetizadas durante la formación de la memoria. *Davis & Zhong (2017)* clasifican al mecanismo de la teoría de decaimiento de la información como un proceso del olvido pasivo.

2.2.2 TEORÍA DE INTERFERENCIA DE LA INFORMACIÓN

Davis & Zhong (2017) clasifican a los mecanismos mencionados en la teoría de la interferencia de la información en pasivos y activos, donde la interferencia de información y estímulos similares acumulados durante la recuperación de la información, es un mecanismo de olvido pasivo, mientras que la interferencia de información no relacionada adquirida antes o después de la realización de una tarea es clasificada como un mecanismo de olvido activo. *Wixted (2004)* menciona que la interferencia de información adquirida en un tiempo cercano a la realización de una tarea de aprendizaje favorece el olvido de nueva información debido a la saturación e ineficiente realización de las tareas por parte del hipocampo, ya que esta región se ve en la necesidad de adquirir nueva información a la vez que se está presentando la consolidación de otra información no relacionada.

2.2.3 OLVIDO MOTIVADO

El olvido motivado es el proceso mediante el cual se presenta dificultad para recordar información y memorias de eventos dolorosos, desagradables o que amenazan la percepción de uno mismo, actuando como un mecanismo que busca preservar la integridad psicológica (*Ramírez, McDonough & Jin, 2017*) mediante la supresión voluntaria de la información al recordarla cuando está aún se encuentra consolidándose, formando así parte del olvido activo (*Davis & Zhong, 2017*).

2.2.4 OLVIDO INDUCIDO POR RECUERDO

El olvido inducido debido al recuerdo de información involucra un mecanismo de olvido activo (*Davis & Zhong, 2017*), en el que se presenta la pérdida de información como consecuencia de la supresión de información que compete por ser evocada, causando el olvido de la misma y actuando como un mecanismo adaptativo que limita la distracción (*Wimber et al., 2015*).

2.2.5 OLVIDO INTRÍNSECO

El olvido intrínseco es un término utilizado para describir a los sistemas de señalización que lentamente degradan biomoléculas asociadas a la formación de la memoria mediante la liberación de dopamina a las células engrama por células del olvido, o que favorecen cambios en el citoesqueleto de las células neuronales mediante la activación de Rac1/Cofilina (*Davis & Zhong, 2017*).

3 AREAS INVOLUCRADAS EN LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA Y EL OLVIDO

3.1 HIPOCAMPO (HPC)

El hipocampo es una estructura encefálica localizada en el lóbulo temporal medial (*Fox & Luis, 2003*) relacionada con la memoria declarativa (eventos y experiencias) (*Bird & Burgess, 2008*); encargada de recibir, integrar y recuperar información espacial y contextual proveniente de los sentidos y la Corteza Entorrinal (CE) para crear representaciones contexto-específicas (*Korte & Schmitz, 2016*).

Así mismo *Loftus (1985)* describe que el hipocampo es una región involucrada en la transferencia de la información de la memoria de corto a la de largo plazo.

De manera general, el hipocampo está conformado por dos áreas principales: el giro dentado (GD) y el cuerno de Ammon (CA), regiones que se caracterizan por la

presencia de las células granulares y células piramidales respectivamente. La región del cuerno de Ammon se divide en CA1, CA2 y CA3 (figura 6).

El complejo subicular (subiculum, presubiculum y parasubiculum) es una región que al igual que el giro dentado y el cuerno de Ammon forma parte del hipocampo, pero que, debido a sus características neuroanatómicas, son consideradas como áreas neocorticales independientes (Amaral, Scharfman, & Lavenex, 2007).

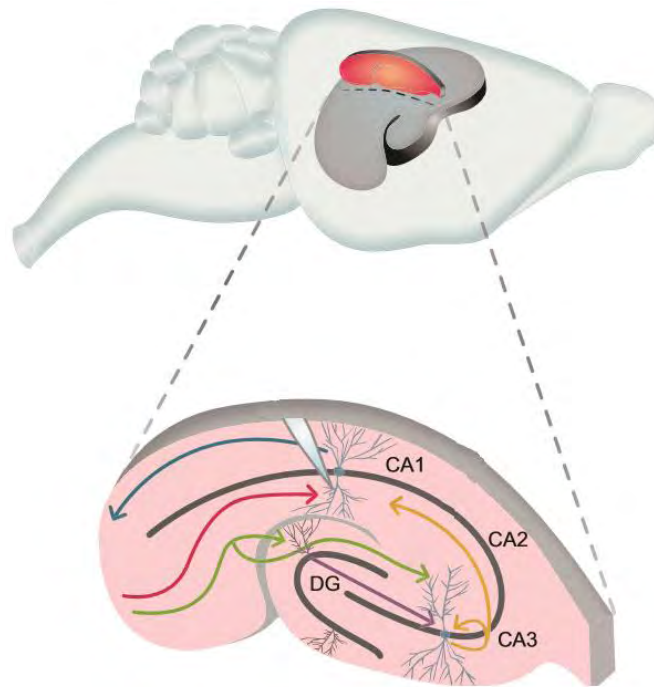


Figura 6. Anatomía del hipocampo (Modificado de Korte & Schmitz. 2016). La entrada de información al hipocampo se realiza a través de la vía perforante desde la corteza entorhinal (CE) hasta el giro dentado y la región CA3 (verde) o hasta la región CA1 (rosa) manera unidireccional. La región CA3, además de recibir las proyecciones de la vía perforante se conecta de manera unidireccional (GD→CA3) con el giro dentado a través de las fibras musgosas (morado). Generalmente, la información recibida por CA1 proviene de CA3 mediante la vía de Schaffer (amarillo).

3.2 CORTEZA PREFRONTAL (CPF)

La corteza prefrontal es una región cerebral formada por diversas áreas neocorticales interconectadas que envía y recibe proyecciones de todos los sistemas sensoriales corticales, sistemas motores y de estructuras subcorticales involucradas en la coordinación de diversos procesos neuronales (*Miller & Cohen, 2001*). Entre sus funciones se encuentra la toma de decisiones con base en el contexto al evocar la información almacenada en la región y suprimir la información contextualmente irrelevante (*Eichenbaum, 2017*).

Peters, et al. (2013) mencionan que lesiones en la corteza prefrontal provocan dificultad en la adquisición y recuperación de información, debido a que la corteza prefrontal es una región donde se almacena la información a largo plazo, y donde posteriormente se realiza la discriminación flexible de la misma con el objetivo de emitir un comportamiento adecuado con base al contexto.

Preston & Eichenbaum (2013) mencionan que la corteza prefrontal almacena nueva información en complejas redes neuronales preexistentes en la neocorteza con atributos en común denominados esquemas, los cuales permiten el posterior recuerdo de la misma.

Daños en la CPF provocan impedimentos en la toma de decisiones personales y sociales, sin afectar las habilidades intelectuales, además se le ha relacionado con la dificultad para la formación de múltiples asociaciones con elementos en común, con impedimentos para evocar información bajo condiciones distractoras (*Eichenbaum, 2017*) e inclusive inmadurez emocional (*Contreras, 2008*).

3.3 INTERACCIÓN ENTRE EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA PREFRONTAL

El hipocampo y la corteza prefrontal interactúan mediante sincronización oscilatoria para realizar actividades cognitivas y de la memoria (*Eichenbaum, 2017*). Algunas vías de comunicación estudiadas entre ambas regiones cerebrales, se encuentran resumidas en la *tabla 3*.

Miller & Cohen (2001) hacen una analogía donde comparan el HPC y la CPF con un ferrocarril, donde el HPC se encarga de establecer nuevas rutas, mientras que la CPF se conduce con flexibilidad entre las rutas establecidas por HPC dependiendo de la dirección que desea tomar. A partir de la analogía se entiende que el HPC se encarga de adquirir nuevas experiencias; mientras que la CPF es responsable de almacenar y tomar decisiones con base en la información.

Vía cerebral	Flujo de la información	Proyección	Función
HPCv	Unidireccional CA1 (vHPC) → CPFm	Directa	Adquirir información del contexto de un suceso
Tálamo-Cortical	Bidireccional CA1 ↔ RE CPFm ↔ RE CE ↔ RE CPR ↔ RE	Indirecta Intermediario: Tálamo, (RE)	Sincronizar la transferencia de información durante el procesamiento cognitivo.
Cortical	Bidireccional mCPF ↔ CPR ↔ HPC mCPF ↔ CLE ↔ HPC	Indirecta Intermediario: Áreas Corticales	Representar información acerca de objetos y comportamientos.

Tabla 3. Proyecciones entre HPC y CPF (Resumido de Eichenbaum, 2017), donde la corteza perirrinial (CPR) corteza entorrinal (CE) nucleus reuniens (RE) corteza lateral Entorhinal (CLE) y corteza entorrinal media (CEM).

4 MANIPULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA SINTESIS DE PROTEÍNAS EN LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA

4.1 ANISOMICINA

Los inhibidores de la síntesis de proteínas son agentes ampliamente utilizados en el estudio farmacológico de la memoria (Davis & Squire, 1984) debido a los efectos

amnésicos que se presentan (Espinosa, 1991) en su administración post entrenamiento o *pre-prueba* (Meneses, 2003). La anisomicina o *Falgecidina* es un antibiótico producido por *Streptomyces griseolus* (Rafieenia, 2013) que inhibe la síntesis de proteínas actuando a nivel del centro catalítico del ribosoma (Figura 7), donde se lleva a cabo la transpeptidación. Garreau et al. (2014) indican con base en sus estudios en *Saccharomyces cerevisiae*, que la anisomicina induce una reorganización estructural del sitio catalítico provocando su desplazamiento (15 Å). El desplazamiento tiene como consecuencia la inhibición de la transpeptidación del aminoacil-ARNt y el peptidil-ARNt. El mecanismo propuesto se extrapola a roedores y seres humanos debido a que los sitios involucrados se encuentran altamente conservados.

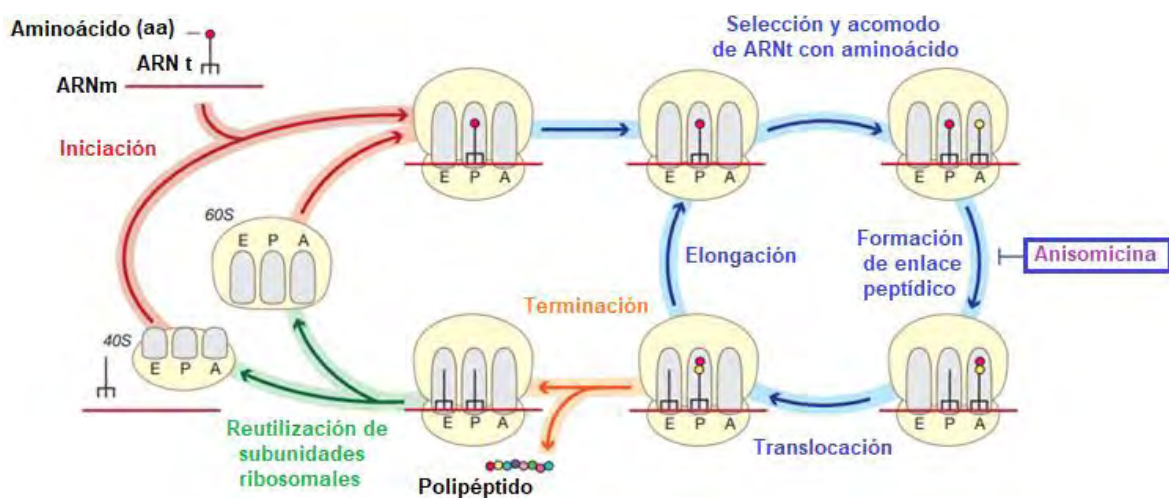


Figura 7. Proceso de traducción, mecanismo de acción de la Anisomicina (Modificado de Garreau et al., 2014).

4.2 5,6-DICLORO-1-B-RIBOFURANOSILBENCIMIDAZOL (DRB)

El DRB es un inhibidor selectivo reversible de la síntesis de ARNm y ácido ribonucleico heterogéneo nuclear (ARNhn) en eucariontes (Sehgal et al., 1976) que actúa a nivel de la ARN polimerasa II y de diversas cinasas (Figura 8) para evitar el

estado hiperfosforilado del complejo enzimático necesario para la biosíntesis de ARNm (Yamaguchi et al., 1999).

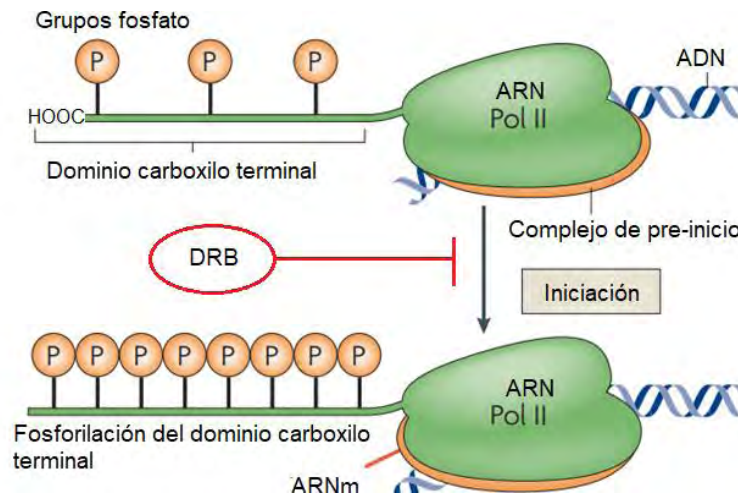
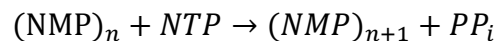


Figura 8. Mecanismo de acción del DRB (Modificado de Moorhead et al., 2007)

La transcripción es el proceso en el cual se sintetiza ARNm a partir de ADN en tres etapas; iniciación, elongación y terminación. La iniciación es la etapa en la cual se presenta el reconocimiento de región a transcribir y el reclutamiento de factores basales de la transcripción (FBT). La elongación, por otra parte, consiste en la biosíntesis del ARNm descrita en la siguiente reacción:



Dónde: NMP es nucleósido monofosfato, NTP es nucleósido trifosfato y PP_i pirofosfato.

La elongación en eucariontes es una etapa crítica de la transcripción en la cual la ARN Pol II se encuentra en un estado hiperfosforilado en el dominio carboxilo terminal (DCT) necesario para la transcripción.

Finalmente, la terminación es una etapa que presenta el reconocimiento de secuencias de término y la liberación del complejo de la transcripción (Cabrejos, Eugenia, Tamayo & Maldonado, 2001).

5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La demencia es una serie de síndromes caracterizados por déficits en la memoria, la función cognitiva, el comportamiento (*Chapman et al., 2006*), y es la principal causa de discapacidad de personas mayores en todo el mundo, ya que se compromete la capacidad para realizar tareas en la vida diaria. En el 2015, el número de personas con demencia a nivel mundial se estimó alrededor de 47.37 millones de personas, y se espera que incremente a 75.63 millones (*Prince, Guerchet & Prina, 2016*).

Dentro de las áreas de investigación en el campo de las neurociencias, se hace énfasis al estudio de los sistemas de la memoria con el objetivo de esclarecer los mecanismos involucrados, y así desarrollar nuevos tratamientos para evitar el deterioro cognitivo resultado de diversas enfermedades (*Davis & Zhong, 2017*).

Actualmente, como resultado de la investigación de los sistemas de la memoria se cuenta con tratamientos que retrasan el progreso del deterioro cognitivo sin ofrecer una mejoría (*Olivera-Pueyo & Pelegrín-Valero 2015*), por lo que las alternativas terapéuticas existentes son insuficientes para el tratamiento eficiente de demencias. El olvido, generalmente es considerado equívocamente como un proceso opuesto a la memoria y durante mucho tiempo no se considero como un área de oportunidad para nuevos tratamientos, sin embargo, actualmente esclarecer los mecanismos de olvido ofrece una nueva perspectiva para la investigación de tratamientos para el deterioro cognitivo.

6 JUSTIFICACIÓN

Actualmente no hay un tratamiento farmacológico efectivo disponible para el deterioro cognitivo resultado de diversas enfermedades, por lo que es necesario el estudio de nuevos procesos que permitan el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. El olvido es un proceso poco investigado, por lo se desconocen los mecanismos y áreas involucradas en el mismo, sin embargo, recientemente se está

convirtiéndose en un área de interés por la alternativa que representa para el tratamiento de demencias. En el presente trabajo se estudió el papel de la transcripción de genes y la síntesis de proteínas en la corteza prefrontal y el hipocampo en el olvido debido a la participación de estos procesos y áreas cerebrales durante la formación de la memoria. Se infiere que dichos mecanismos contribuyen al olvido, debido a que *Daviz & Zhong (2017)* han reportado que el olvido no es lo opuesto a la memoria sino un proceso que regula la permanencia de la información. El estudio planteado busca clarificar las áreas y los mecanismos involucrados durante el olvido para contribuir al esclarecimiento de este proceso cognitivo.

7 HIPÓTESIS

Si la transcripción de genes y la síntesis de proteínas participan durante el olvido, entonces la manipulación farmacológica con Anisomicina (inhibidor de la traducción de proteínas) y con DRB (inhibidor de la transcripción de genes) durante el olvido favorecerá el decaimiento de la asociación de estímulos en la tarea de Automoldeamiento.

8 OBJETIVO GENERAL

Determinar los efectos de la Anisomicina y el DRB en la corteza prefrontal y el hipocampo (CA3) durante el olvido.

8.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar los efectos de la anisomicina y el DRB en hipocampo (CA3) durante la consolidación (48 h) y recuperación (384 h) de la información.
- Determinar los efectos de la anisomicina y el DRB en corteza prefrontal durante la consolidación (48 h) y recuperación (384 h) de la información.

9 MATERIALES Y MÉTODO.

9.1 ANIMALES

Se utilizaron ratas Wistar macho, con un peso entre 300-500g (de una edad aproximada de 5 a 6 meses) a las cuales se les entrenó en la tarea de automoldeamiento. Una semana antes del inicio del experimento se sometió a los animales a la restricción de alimento con libre acceso al agua para reducir el 15% su peso corporal inicial. *Aoyama (2000)* reporta que la tasa de respuesta por alimento disminuye proporcionalmente al aumento en la cantidad del mismo, por lo que la privación aumenta la respuesta condicionada observada.

Durante el desarrollo del experimento, los animales se mantuvieron con libre acceso al agua, en un ciclo de luz-oscuridad de 12h, con una temperatura ambiente alrededor de $23^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, recibiendo 30 minutos diarios de comida.

El protocolo experimental fue revisado y aprobado por el comité de revisión institucional (CICUAL, Proyecto No. 0006-12) para el uso de animales en cumplimiento con las guías de salud de Instituto nacionales para el cuidado y uso de animales de laboratorio (Publicación No 85-23, 1985) (CICUAL-CINVESTAV).

9.2 GRUPOS EXPERIMENTALES

Los animales empleados durante el protocolo de formación de la memoria y el olvido que cumplieron con todos los criterios de inclusión del peso, edad y el sexo se separaron en 12 grupos de acuerdo al área cerebral a evaluar (CA3 en el hipocampo y la corteza prefrontal), el tratamiento (solución salina, anisomicina y DRB) y al tiempo de la manipulación farmacológica (consolidación y recuperación).

En la tabla 4 se muestran, de forma resumida los diferentes grupos experimentales.

Área cerebral	Tratamiento	Tiempo de administración
Hipocampo (CA3)	DRB	Consolidación (48 h)
		Recuperación (384 h)
	Anisomicina	Consolidación (48 h)
		Recuperación (384 h)
	Solución Salina	Consolidación (48 h)
		Recuperación (384 h)
Corteza Prefrontal	DRB	Consolidación (48 h)
		Recuperación (384 h)
	Anisomicina	Consolidación (48 h)
		Recuperación (384 h)
	Solución Salina	Consolidación (48 h)
		Recuperación (384 h)

Tabla 4. Grupos experimentales.

9.3 TAREA CONDUCTUAL: AUTOMOLDEAMIENTO

La tarea de automoldeamiento es un aprendizaje asociativo, en el cual se presenta el reforzamiento de la relación entre dos eventos, donde el sujeto experimental se auto enseña una nueva conducta (*Meneses, 1987*).

El automoldeamiento involucra dos tipos de condicionamiento: el clásico (asociación de dos estímulos) y el operante (asociación respuesta-estímulo) el cual se caracteriza por la presencia de un reforzador positivo otorgado cuando el animal presenta la conducta deseada (*Figura 9*) y que regulariza la emisión de la respuesta condicionada (RC). (*Pérez, Lij & Meneses, 2006*)



Figura 9. Rata macho Wistar macho en tarea de automoldeamiento.

9.4 EQUIPO DE AUTOMOLDEAMIENTO

El equipo de automoldeamiento consiste en cajas de condicionamiento operante (Coulbourn Instruments, Lehigh Valley, PA, USA) de 25 cm de ancho, 29 cm de largo y 25 cm de alto, las cuales consisten en un cubículo sonoro-amortiguador de fibra de vidrio, con paredes de aluminio y acrílico (*Figura 10*).

Durante el experimento la caja cuenta con iluminación en la esquina superior izquierda de la pared frontal, la cual se mantiene encendida durante las sesiones de prueba. De manera adicional se cuenta con una bocina que proporciona ruido blanco para enmascarar sonidos externos. Dentro del cubículo de condicionamiento hay un comedero (en la pared frontal a 5 cm de la palanca y a 3 cm por encima del piso) donde se monitorea la actividad del sujeto experimental mediante fotoceldas sensibles a las inserciones de la cabeza del animal en el comedero.

El equipo es controlado por computadora a través de módulos que permiten el registro de las inserciones de cabeza al comedero y el número de ensayos (*Téllez, 2012*).

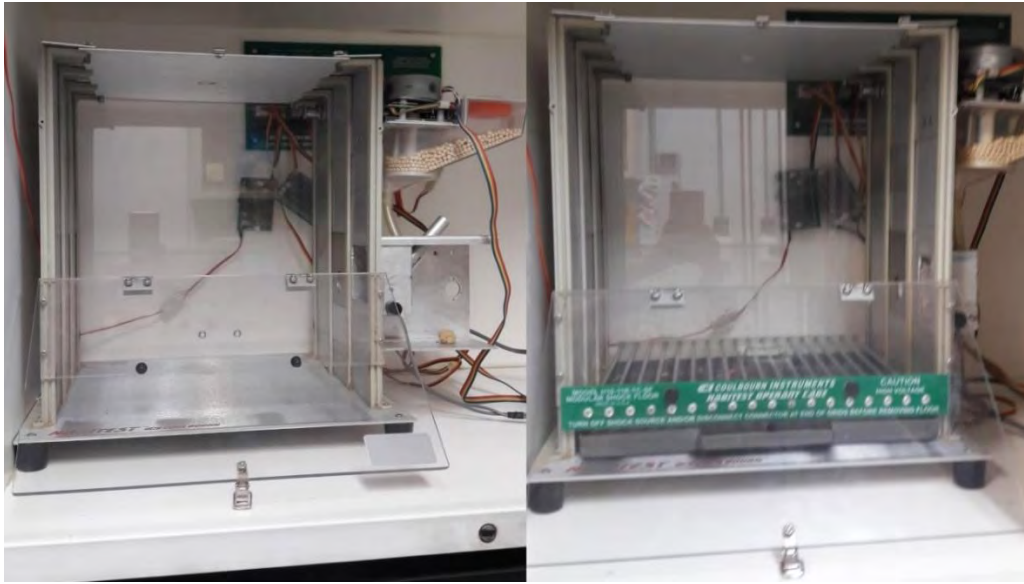


Figura 10. Cámara de automoldeamiento.

9.5 ENTRENAMIENTO EN AUTOMOLDEAMIENTO

El entrenamiento en la tarea de automoldeamiento comienza con un periodo de habituación (≈ 30 min) durante el cual cada rata se coloca en una caja operante y tiene acceso a 50 pellets de comida previamente colocados en el comedero, para que el sujeto localice el sitio donde puede obtener alimento. Se infiere que el animal ha identificado este sitio cuando se presentan 150 contactos al comedero (medido por fotocelda). Una vez localizada la fuente de alimento se inicia el programa de automoldeamiento, el cual consiste en ensayos discretos cada 60 segundos, en donde se presenta la iluminación durante 8 s (estímulo condicionado, EC) seguido de la entrega de un pellet de comida (estímulo incondicionado, EI).

Durante los ensayos, si el animal introduce la cabeza al comedero cuando éste está iluminado (EC), el ensayo se acorta, la luz se apaga y se entrega un pellet de comida. Esta respuesta por parte del sujeto experimental se considera una respuesta condicionada (RC), y el incremento o decremento de la misma es una medida del aprendizaje asociativo. Durante la primera sesión se realizan 10 ensayos

discretos (≈ 12 min) seguido de sesiones con 20 ensayos discretos a las 1.5, 24 y 48 horas para la evaluación de la memoria a corto y largo plazo (Meneses *et al.*, 2009). Además de la respuesta condicionada, el equipo de automoldeamiento proporciona otro parámetro conductual durante cada sesión de prueba, el número total de contactos al comedero (CC) que proporciona información acerca de la actividad exploratoria y la motivación por el alimento que tiene el animal.

9.6 PROTOCOLO DE FORMACIÓN DE LA MEMORIA Y EL OLVIDO

El protocolo de formación de memoria y el olvido es un estudio experimental, comparativo, longitudinal y prospectivo, que consiste en la evaluación del proceso de olvido cuando se inhibe la síntesis de proteínas o de ARNm.

Para la evaluación del olvido se sometió a los animales a un protocolo de formación de la memoria, con el objetivo de lograr el aprendizaje asociativo por parte de los sujetos experimentales y posteriormente someter a los individuos a un protocolo de olvido y evaluar los efectos de la manipulación farmacológica en el olvido.

Se manejaron dos diferentes calendarios que indicaban las actividades a realizar durante el protocolo dependiendo del tiempo de administración, los animales tratados durante la consolidación siguieron las actividades indicadas en la *tabla 5* y aquellos tratados durante la recuperación en la *tabla 6*.

Actividades	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Protocolo de memoria					
Cirugía estereotáctica					
Protocolo de memoria					
Manipulación farmacológica					
Protocolo de olvido					

Tabla 5. Cronograma de actividades de los grupos tratados durante la consolidación de la información en CPF e HPC.

Actividades	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Protocolo de memoria					
Protocolo de memoria					
Cirugía estereotáctica					
Manipulación farmacológica					
Protocolo de olvido					

Tabla 6. Cronograma de actividades de los grupos de tratados durante la recuperación de la información en CPF e HPC.

A los grupos tratados durante la consolidación (tabla 5) se operaron entre los dos protocolos de formación de la memoria, mientras que los grupos tratados durante la recuperación (tabla 6) se operaron al concluir ambos protocolos de memoria. Una vez terminado en segundo protocolo de memoria, se respetaron dos semanas en las cuales no se llevó a cabo la tarea de automoldeamiento para favorecer el olvido.

9.7 PROTOCOLO DE FORMACIÓN DE LA MEMORIA

El protocolo de formación de memoria en la tarea de automoldeamiento consistió en una sesión de entrenamiento de 10 ensayos discretos y tres sesiones de 20 ensayos discretos a las 1.5 horas (MCP) y a las 24 y 48 horas (MLP). El protocolo de formación de la memoria se esquematiza en la figura 11.

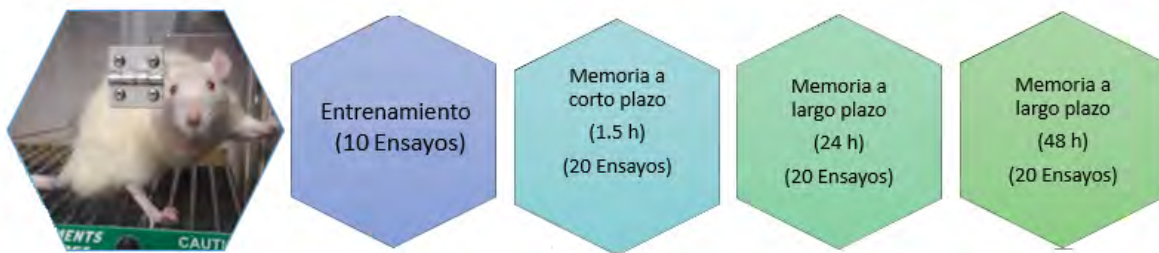


Figura 11. Protocolo de memoria.

Una vez concluidos los dos protocolos de formación de memoria en cada grupo experimental, se seleccionó a los animales que mostraron un aprendizaje asociativo para someterlos al protocolo de olvido. Se consideró que los animales mostraron un aprendizaje asociativo cuando presentaron al menos una respuesta condicionada a las 48 h del segundo protocolo de memoria, aquellos animales que no presentaron como mínimo una respuesta condicionada fueron eliminados del protocolo experimental.

9.8 PROTOCOLO DE OLVIDO

Al finalizar el segundo protocolo de formación de la memoria, se dio inicio al protocolo de olvido, el cual consistió en una sesión de 20 ensayos discretos en la tarea de automoldeamiento a las dos semanas (384 h) de concluído el segundo protocolo de memoria (*Figura 12*).

Al término de la última sesión de prueba, después del protocolo de olvido, los animales se sacrificaron por decapitación para la posterior extracción de cerebros, los cuales se almacenaron a -72°C . La extracción de cerebros permitió corroborar que la administración se realizó en la región cerebral correcta.

Se evaluó el porcentaje de olvido comparando las respuestas condicionadas en la sesión a las 48 h del segundo protocolo de memoria con las respuestas condicionadas a las 384 h. Las RC a las 48 h se consideró el 100% de aprendizaje para cada sujeto experimental.



Figura 12. Protocolo de olvido.

9.9 CIRUGÍA

Con la finalidad de determinar el papel de la transcripción de genes y la síntesis de proteínas en el proceso de olvido se administró de manera intracerebral los fármacos de interés (Anisomicina, DRB o solución salina), mediante la infusión bilateral a través de cánulas guía en la región CA3 en el hipocampo o en la corteza prefrontal.

Para dirigir la administración en el cerebro los sujetos experimentales fueron sometidos a una cirugía, donde inicialmente se administró una mezcla de Ketamina (Pisa, concentración de 100mg/mL) y Xilacina (Pisa, 20mg/mL) vía intraperitoneal en una dosis de 70 mg/kg y 7 mg/kg respectivamente, siguiendo el método de *Hudson et. al, (2007)* para anestésiar y sedar animales de laboratorio sugeridas en el Código Ético para personal Académico de Instituto de investigaciones Biomédicas de la UNAM.

Una vez anestesiados los animales se llevó a cabo la cirugía estereotáctica siguiendo las coordenadas del Atlas del Cerebro de Rata de *Paxinos & Watson (2007)*, el cual permite mediante un sistema de coordenadas una administración dirigida. El sistema de referencia de las coordenadas se basa en dos planos coronales y dos planos horizontales a nivel de bregma y la línea interaural (*Figura 13*).

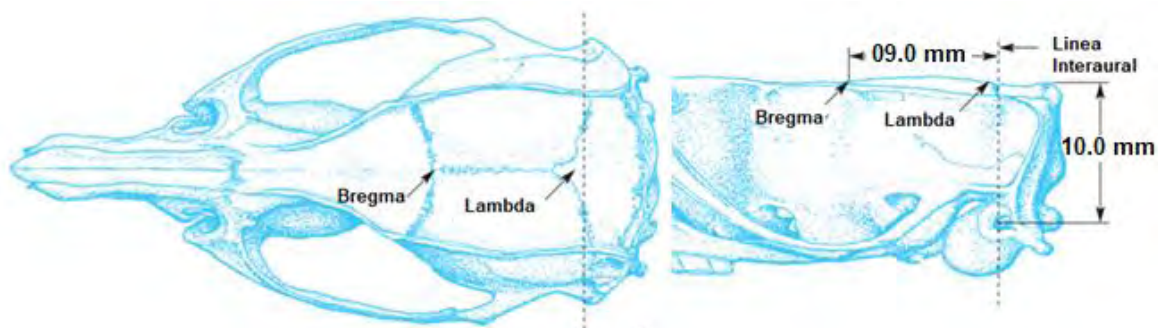


Figura 13. Vista lateral y dorsal del cráneo de una rata Wistar de 290 g. (Modificado de Paxinos & Watson,2007). En la figura se muestran las posiciones de bregma, lambda y el plano interaural en la vista lateral.

Las coordenadas empleadas para la administración se determinaron mediante las mediciones en los esquemas cerebrales a escala del Atlas del Cerebro de Rata de Paxinos & Watson (2007). Las coordenadas empleadas se expresan en la *tabla 7*.

Sistema de referencia	Coordenadas (mm)	
	HPC	CPF
Antero-posterior de bregma (AP)	-3.36	2.04
Medio lateral de la línea media (ML)	2.4	2.4
Dorso-ventral de la superficie del cráneo (DV)	3.6	2.0

Tabla 7. Coordenadas de CA3 y CPF del Atlas del Cerebro de Rata de Paxinos & Watson (2007).

En las *figuras 14 y 15* se muestran las coordenadas utilizadas para la administración en el HPC y la CPF.

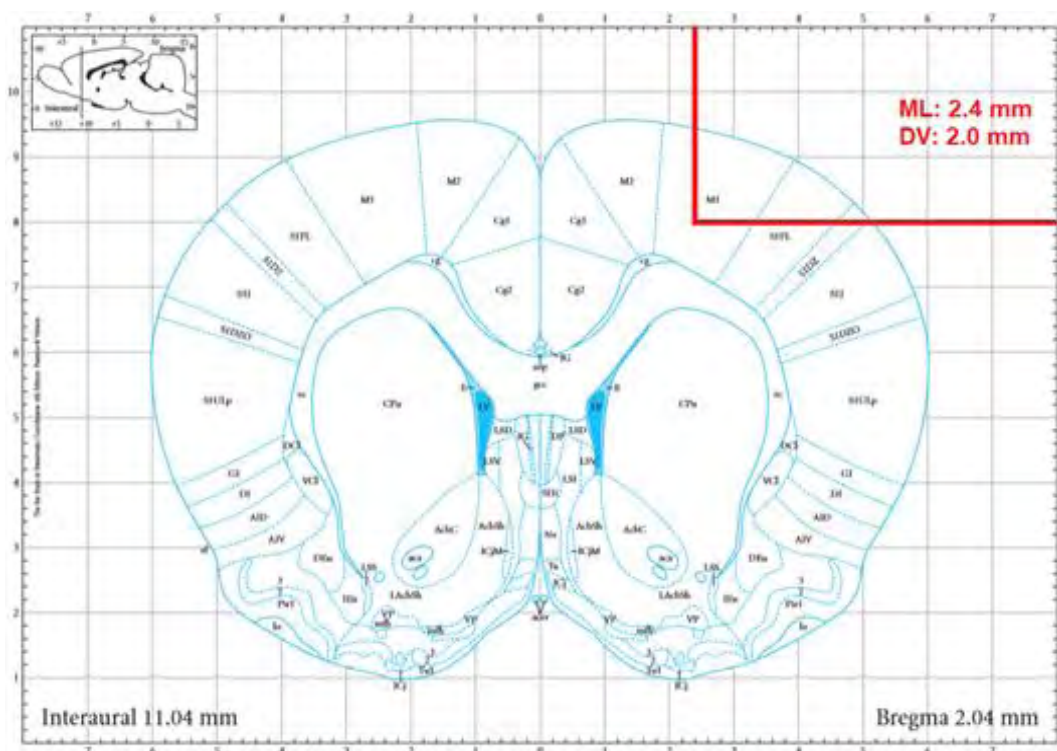


Figura 14. Esquema cerebral de rata Wistar de 290 g a 2.04 mm de Bregma. (Modificado de Paxinos & Watson, 2007).

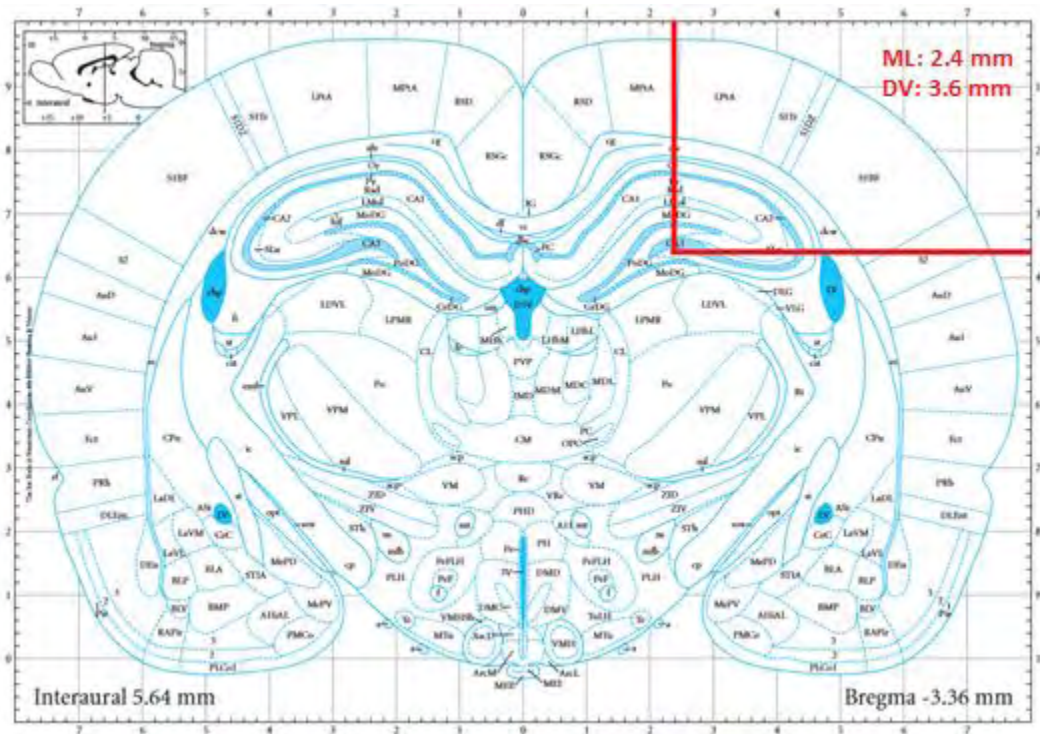


Figura 15. Esquema cerebral de rata Wistar de 290 g a -3.36 mm de Bregma. (Modificado de Paxinos & Watson, 2007).

Entre la intervención quirúrgica y las posteriores etapas de evaluación se respetó una semana para la recuperación a las ratas. Durante la extracción de cerebros se corroboró la adecuada administración en las regiones cerebrales mediante cortes cerebrales con un criostato (*Leica*) a una temperatura de -21 a -18°C.

9.10 FÁRMACOS Y DOSIS

La Anisomicina (97% pureza, Sigma Aldrich) y el DRB (donación del CINVESTAV) se disolvieron en DMSO (99.9% pureza, Sigma Aldrich) para obtener soluciones de concentración de 125 µg/mL y 80 µg/mL respectivamente (*tabla 8*). La administración de los fármacos se realizó mediante una microinyección a través de la cánula guía, con una jeringa Hamilton de 50 µL, inyectando un volumen de 2.0 µL a una tasa de inyección de 20 µL/min. A las ratas pertenecientes al grupo control se les administró solución salina isotónica al 0.9%.

La concentración y diferentes tratamientos empleados se expresa en la *tabla 8*.

Tratamiento	Concentración
Anisomicina	125 µg/mL (Reportado por Qi, Z., & Gold, P. E, 2009).
DRB	80 µg/mL (Meneses, 2007).
Solución Salina	0.9%

Tabla 8. Concentración de tratamientos farmacológicos.

9.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las curvas temporales de la memoria y el olvido el % de RC se expresó como la media \pm error estándar de la media (EEM). Los valores se analizaron con la prueba de Análisis de variancia (ANADEVA) de dos vías de medidas repetidas, seguida de la prueba post-hoc de Tukey; comparando el tiempo de memoria contra los tratamientos farmacológicos para todos los parámetros conductuales. En todas las comparaciones estadísticas se utilizó un valor de $p < 0.05$ como criterio de significancia.

Para el análisis estadístico entre los grupos de animales que presentaron el fenómeno de olvido y aquellos que recordaron la información se realizó una prueba de T de *Student* con un p de significancia de 0.05.

Finalmente, se evaluó el porcentaje de olvido en las diferentes regiones cerebrales mediante una prueba de T de *Student* con un p de significancia de 0.05 en donde el porcentaje de olvido se obtuvo comparando las respuestas condicionadas en la sesión a las 48 h del segundo protocolo de memoria con las respuestas condicionadas a las 384 h.

10 RESULTADOS Y DISCUSION

10.1 REGIONES CEREBRALES ADMINISTRADAS

Para obtener un efecto más localizado, se administró de manera intracerebral los fármacos de interés (Anisomicina, DRB o solución salina) y así, posteriormente, evaluar los mecanismos de estudio, en las regiones cerebrales de interés durante el olvido. En la *figura 16*, se muestran los cortes cerebrales en donde se corroboró que efectivamente se administró en las regiones de interés del protocolo experimental.

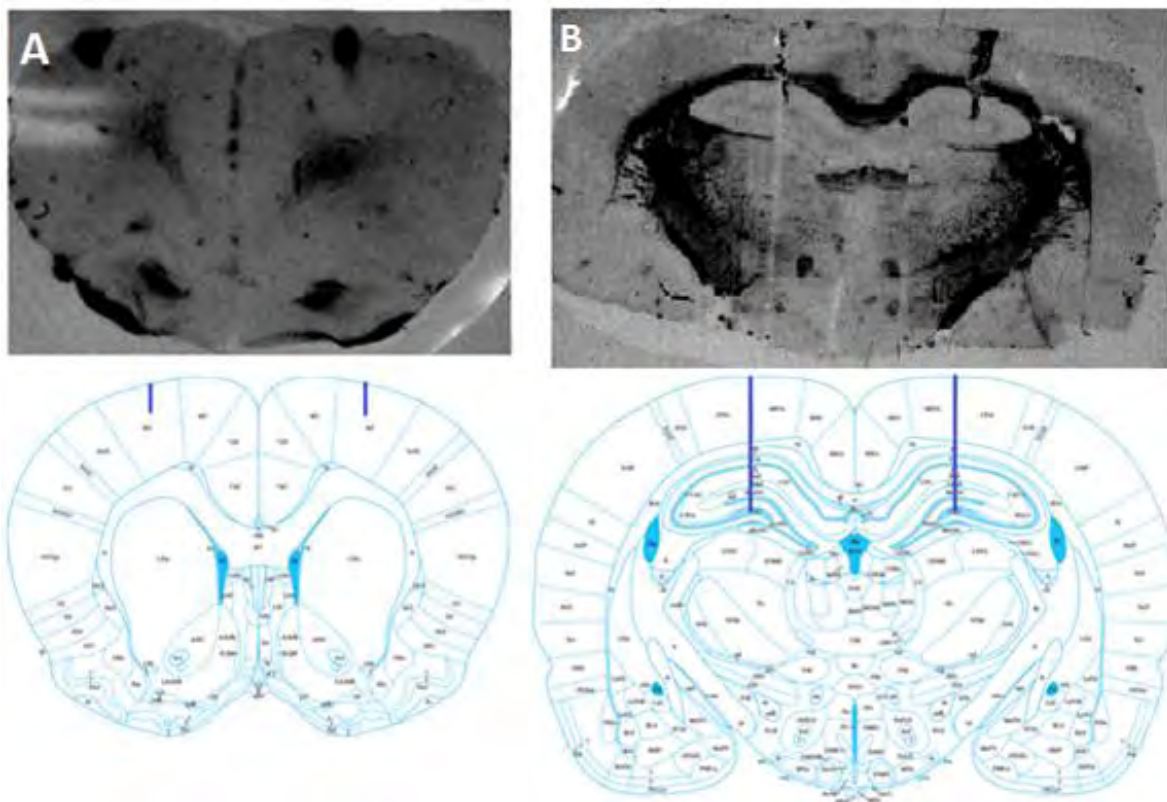
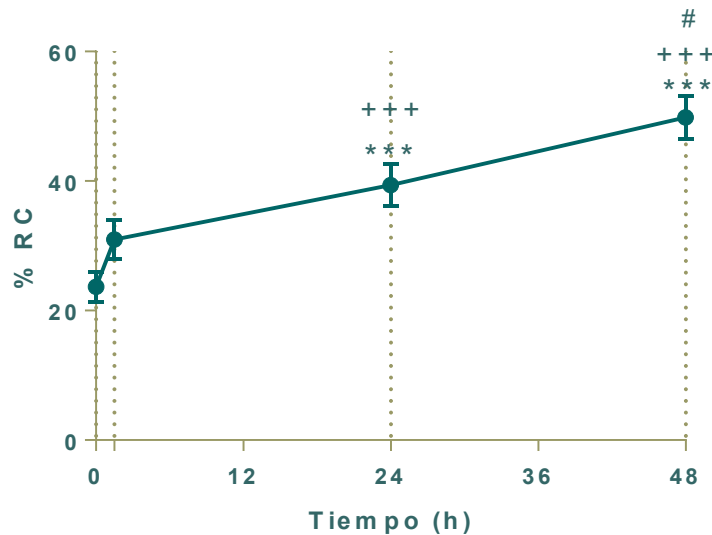


Figura 16. Cortes cerebrales y esquemas cerebrales de rata Wistar de 290 g en A) la corteza prefrontal a 2.04 mm de bregma y B) en el Hipocampo (CA3) a -3.36 mm de bregma. (Modificado de Paxinos & Watson, 2007).

10.2 FORMACIÓN DE LA MEMORIA

Meneses (2003) describe al automoldeamiento como una tarea que busca la asociación de un estímulo condicionado (EC) y uno incondicionado (EI) por parte del sujeto experimental, a través del emparejamiento secuencial *Pavloviano* (estímulo-estímulo), en este caso de los pellets de alimento (EI) y la iluminación en la caja de condicionamiento (EC). Como consecuencia de varias presentaciones de estímulos emparejados, posteriormente, el sujeto muestra respuestas instrumentales (respuestas condicionadas, RC) como la inserción de la nariz al comedero, las cuales representan una forma de cuantificar el aprendizaje asociativo de los sujetos experimentales y son el resultado de la asociación estímulo-estímulo (*Meneses, 2003*).



*Gráfico 1. Curso temporal de la formación de memoria. Media ± EEM del porcentaje de Respuestas Condicionadas (%RC). Prueba de ANADEVIA de una vía de medidas repetidas, post hoc de Tukey; *** $p < 0.001$ de MLP con respecto al entrenamiento (tiempo 0), +++ $p < 0.001$ de MLP con respecto a la MCP, # $p < 0.001$ de MLP (48 h) con respecto a la MLP (24 h).*

El *grafico 1* muestra el porcentaje de respuestas condicionadas en función del tiempo durante el protocolo de formación de la memoria, donde la línea azul indica

el progreso gradual de los animales en la asociación de estímulos conforme aumenta el número de ensayos. De manera general, se observa que conforme se avanzó en el protocolo de memoria en las diferentes sesiones (0, 1.5, 24 y 48 h), se presentó un aumento en las respuestas condicionadas, evidenciando que la memoria es un proceso dependiente del tiempo, como describe *McGaugh (1996)*, en el cual se presenta un progreso gradual conforme a la práctica.

La curva de formación de memoria muestra un comportamiento clásico que concuerda con lo publicado por *Bronfman, Ginsburg & Jablonka en el 2014*, *Scholl et al. en 2015* y *Qin, et al., 2012*, quienes al igual que en el presente, reportan que la curva de formación de la memoria relaciona los cambios en el aprendizaje de una tarea con el tiempo, la práctica y la experiencia en una relación hiperbólica.

A pesar de la representación gráfica que se le puede dar a los datos obtenidos, se desconoce la capacidad de llevar a cabo un análisis matemático más profundo y encontrar una expresión matemática que describa la curva de aprendizaje, debido a que existen diversos modelos de animales que permiten cuantificar de manera indirecta el aprendizaje, como lo son las respuestas condicionadas (*Pérez et al., 2006*), la dilatación de pupila (*Qin, et al., 2012*), entre otros.

El análisis estadístico indica que existe diferencia significativa mayor a la esperada debido al azar con una $p < 0.001$ en el porcentaje de respuestas condicionadas con respecto al tiempo. Dado que no se realizó ninguna intervención farmacológica durante la formación de la memoria, el aumento significativo del porcentaje de respuestas condicionadas se atribuye al reforzamiento en la asociación de estímulos en cada sesión y al progreso natural del proceso de formación de la memoria.

En la curva, la transición del entrenamiento (tiempo 0) a la memoria a corto plazo (1.5 h) representan los únicos puntos que no mostraron una diferencia significativa en el porcentaje de respuestas condicionadas; al contrario de la transición a la memoria a largo plazo, donde se observan cambios significativos en el porcentaje de RC entre el entrenamiento (tiempo 0) y la memoria a largo plazo (24 y 48 h), la memoria a corto plazo (1.5 h) y la memoria a largo plazo (24 y 48 h) y entre las 24 y 48 h.

Se infiere que en la transición del entrenamiento (tiempo 0) a la memoria a corto plazo (1.5 h), no se presentó un cambio estadístico significativo en las respuestas condicionadas debido a que, el sujeto que coloca a los animales en la cámara de automoldeamiento, al igual que los animales, requiere de un entrenamiento en la realización del protocolo para que los animales progresen más rápido en la tarea de automoldeamiento. Debido a la poca experiencia del experimentador, el aumento en el % de RC del tiempo 0 a las 1.5 h es mínimo.

Cavallaro et al. (2002) mencionan que la formación de la memoria a corto plazo involucra modificaciones postraduccionales, las cuales presentan un menor tiempo de permanencia en la memoria y una menor eficiencia en el proceso de aprendizaje; mientras que en la memoria a largo plazo involucra los procesos de la transcripción de genes y la síntesis de proteínas, los cuales almacenan permanentemente la información y mejoran significativamente el proceso de aprendizaje.

Por lo cual se deduce que los cambios significativos en el porcentaje de RC en la transición del entrenamiento a la MLP y de la MCP a la MLP se atribuye a que la memoria largo plazo involucra procesos moleculares más permanentes y eficientes para almacenar la información en comparación de la memoria a corto plazo.

El aumento significativo en el porcentaje de RC entre el entrenamiento y la sesión a las 48 h demuestra que los animales lograron un aprendizaje asociativo, además de que mejoraron en la realización de la tarea en cada sesión.

10.3 OLVIDO

Una vez que los animales aprendieron la asociación de estímulos en la tarea de automoldeamiento, se sometieron al protocolo de olvido, el cual consistió en una prueba de 20 ensayos discretos dos semanas después de concluido el protocolo de formación de memoria (384 h). Durante las dos semanas se favoreció el olvido debido al transcurso del tiempo.

Como ya se mencionó anteriormente, los sujetos experimentales que después del segundo protocolo de memoria no demostraron al menos un 5% de RC se excluyeron del protocolo de olvido, ya que no es posible evaluar el olvido de una

tarea en la cual los sujetos experimentales nunca lograron la asociación de estímulos.

Existen múltiples factores que pueden influenciar la formación de la memoria y el olvido, de manera que del grupo de animales evaluados en protocolo de formación de la memoria y el olvido se presentaron dos grupos de animales, aquellos que después de dos semanas olvidaron la asociación de estímulos y aquellos que recordaron e inclusive mejoraron en la tarea de automoldeamiento independientemente del sometimiento al protocolo de memoria. Para el análisis de la ausencia del olvido en ciertos individuos se realizó el siguiente gráfico, que representa el promedio del porcentaje de RC a las 48 h del segundo protocolo de memoria de los animales que olvidaron y de los que recordaron.

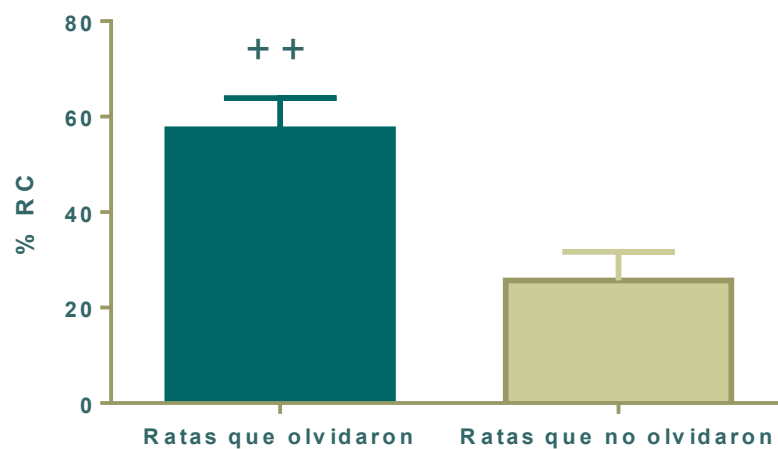


Gráfico 2. Presencia o ausencia de olvido en ratas. Media \pm EEM del % RC. Prueba de T de Student, ++ $p < 0.002$.

El análisis estadístico de los datos representados en el *gráfico 2*, indica que existe una diferencia significativa ($p < 0.002$) entre las RC a las 48 h entre los grupos de animales que olvidaron y aquellos que recordaron la asociación de estímulos, de manera que el porcentaje de respuestas condicionadas a las 48 h de los sujetos que olvidaron es significativamente mayor al de los sujetos que recordaron la información e inclusive mejoraron en la realización de la tarea.

La ausencia del proceso de olvido presentado en ciertos animales a pesar de que todos los sujetos se sometieron al mismo protocolo de olvido se atribuye al predominio de los mecanismos de consolidación de la información sobre los mecanismos de olvido, favoreciendo la permanencia de la información (*Davis y Zhong, 2017*).

A partir de los datos representados en el *gráfico 2* se deduce el posible mecanismo de olvido presentado en los sujetos experimentales de acuerdo a lo mencionado por *Davis & Zhong (2017)*, donde la incapacidad de un individuo para recordar información que permanece almacenada y el desgaste de las biomoléculas en las cuales se encuentra codificada la información son los dos principales mecanismos por las cuales se presenta el fenómeno del olvido.

Ya que las respuestas condicionadas representan una forma de cuantificar el aprendizaje asociativo de los sujetos experimentales (*Meneses, 2003*), se establece que los animales que olvidaron fueron aquellos que mostraron un mayor grado de aprendizaje.

Tonegawa, et al. (2015) mencionan experimentos que reflejan al aprendizaje como un proceso dependiente de cambios físicos y químicos en las células del engrama, en los cuales se presenta una mayor expresión de biomoléculas resultado de la plasticidad neuronal, así como una mayor estabilidad de los cambios provocados, como consecuencia de un incremento en el nivel de aprendizaje.

Con base a lo reportado por dichos autores se infiere que los animales que mostraron un mayor grado de aprendizaje (presentaron mayor % de RC), formaron engramas más estables en comparación con aquellos cuyo porcentaje fue menor.

Dado que los animales que olvidaron en mayor medida mostraron un mayor grado de aprendizaje y la formación de engramas más estables, se infiere que el mecanismo de olvido asociado no se relaciona con el metabolismo de las biomoléculas presentes en el engrama, sino con la incapacidad de los sujetos experimentales de recordar la información que permanece intacta en los engramas, ya que sí el olvido fuera consecuencia del metabolismo de las biomoléculas de engrama, los animales que olvidaron en mayor medida corresponderían con

aquellos animales con un menor grado de aprendizaje y por lo tanto la formación de engramas menos estables.

Por lo tanto, se deduce que el proceso de olvido presentado por los sujetos experimentales, involucra mecanismos de olvido pasivo dependientes del paso del tiempo, donde la información permanece almacenada pero no puede ser evocada. *Davis y Zhong (2017)* mencionan que el olvido, como consecuencia de la incapacidad para recordar información almacenada, depende de diversos factores como el contexto, estado anímico, estado de energía, la realización de otras actividades, la presencia de pistas, entre otros factores.

10.4 OLVIDO EN LA CORTEZA PREFRONTAL

10.4.1 OLVIDO EN LA CORTEZA PREFRONTAL DURANTE LA RECUPERACION DE LA INFORMACIÓN

En el *grafico 3* se observa un aumento progresivo en el porcentaje de RC conforme aumenta el número de ensayos, siendo significativo el aumento en el porcentaje de RC a las 48 h con respecto al el entrenamiento (tiempo 0) y la MCP (1.5 h) ($p < 0.001$), entre la MCP (24 h) y el entrenamiento y finalmente entre la memoria a las 384 h en comparación con el entrenamiento y la MCP (1.5 h). Los aumentos significativos representados en el *gráfico 3* desde el entrenamiento hasta las 48 h se atribuyen al progreso natural de la formación de la memoria y a la mejora en la realización de la tarea por parte de los sujetos experimentales debido a que la manipulación farmacológica se presentó 90 minutos antes de la sesión a las 384 h.

La diferencia presentada entre la memoria a las 384 h en comparación con el entrenamiento y la MCP (1.5 h) indica que a pesar de las dos semanas en las cuales se indujo el olvido, el porcentaje de respuestas condicionadas sigue siendo significativamente mayor que el porcentaje emitido al inicio del protocolo de memoria.

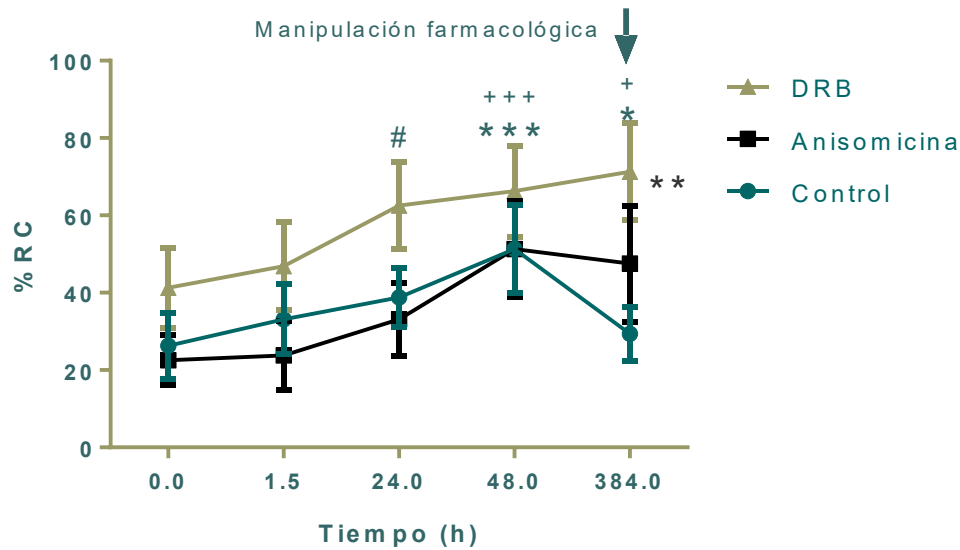


Gráfico 3. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 384 h (recuperación) en la corteza prefrontal. Media \pm EEM del porcentaje de respuestas condicionadas. Prueba con ANADEVIA de dos vías de medidas repetidas. Prueba post hoc Tukey. *** $p < 0.001$ de la MLP (48h) con respecto al entrenamiento, +++ $p < 0.001$ de la MLP (48 h) con respecto a la MCP (1.5 h), # $p < 0.05$ de la MLP (24 h) con respecto al entrenamiento, * $p < 0.05$ de la memoria a las 384 h en comparación con el entrenamiento, + $p < 0.05$ de la memoria las 384 h con respecto a la MCP (1.5 h), ** $p < 0.05$ del grupo tratado con DRB (384 h) con respecto al control (384 h).

De manera general, el análisis estadístico de los datos representados en el gráfico 3 indica que no hay una diferencia estadística significativa a las 384 h en el tiempo, pero sí con respecto al tratamiento, de manera que el grupo tratado con DRB presentó un aumento significativo en el porcentaje de respuestas condicionadas en comparación con el control. Esto sugiere que el tratamiento inhibió el proceso de olvido en CPF a las 384 h, por lo que se infiere que la transcripción de genes es un proceso involucrado en el olvido en CPF durante la recuperación de información. Por su parte, en el mismo gráfico, también se observa que el grupo control y el grupo administrado con anisomicina presentaron el proceso de olvido natural, lo cual se manifiesta como una tendencia a disminuir en el porcentaje de RC a las 384 h.

Dado que, en la corteza prefrontal, durante la etapa de recuperación, el olvido involucra la transcripción de genes, pero no la síntesis de proteínas, se infiere que el olvido depende de la transcripción de ARN no codificante durante la recuperación de información.

Kandel et al. (2014) reportaron que la recuperación de la información es un proceso dependiente de la interacción de la corteza prefrontal y el lóbulo medio temporal, ya que según lo reportado por *Preston & Eichenbaum (2013)*, durante la recuperación de la información, la corteza prefrontal, es la región encargada del almacenamiento y la recuperación de información, además del olvido de información distractora que compite por ser evocada (*Wimber et al., 2015*); mientras que el hipocampo es la región encargada de solicitar la información a recordar mediante la formación de una representación interna adecuada al contexto (*Kesner, 2013*).

La información antes mencionada, concuerda con los resultados experimentales sugiriendo que la corteza prefrontal es la región candidata que da inicio a los procesos involucrados en el olvido durante la etapa de recuperación, como lo es la síntesis de ARN no codificantes.

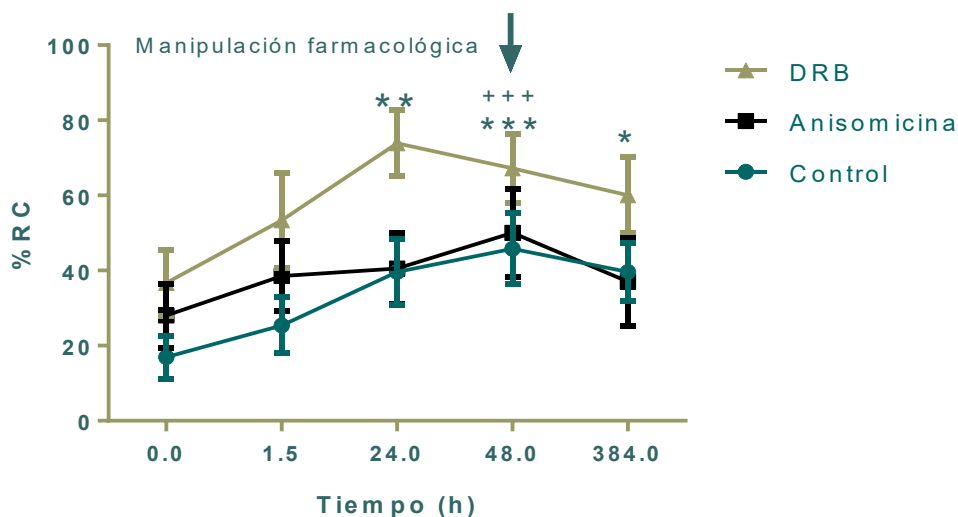
10.4.2 OLVIDO EN LA CORTEZA PREFRONTAL DURANTE LA CONSOLIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En el *grafico 4*, correspondiente al curso temporal de los animales tratados en corteza prefrontal durante la consolidación, se observa un aumento progresivo en el porcentaje de RC conforme aumenta el número de ensayos, siendo significativo en el porcentaje de RC entre la MLP (24 y 48 h) y el entrenamiento (tiempo 0), entre la MLP (48 h) y la MCP a las 1.5 h y entre la memoria a las 384 h y en entrenamiento. Debido a que a las 48 h no se había presentado la manipulación farmacológica, las diferencias significativas del porcentaje de RC presentadas en tiempos anteriores a las 48 h se atribuyen al progreso natural de la formación de la memoria y a la mejoría de los sujetos experimentales en la realización de la tarea.

En el *gráfico 4* se presenta una tendencia a disminuir en el porcentaje de RC entre las 48 y 384 h en los tres grupos tratados independientemente del tratamiento, por

lo que se deduce que se presentó un progreso natural del olvido a pesar de la intervención farmacológica.

Con base en los resultados, se puede afirmar que, durante la consolidación en la corteza prefrontal la transcripción de genes y la síntesis de proteínas no son mecanismos moleculares involucrados en el olvido.



*Gráfico 4. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 48 h (consolidación) en la corteza prefrontal. Media \pm EEM del porcentaje de respuestas condicionadas. Prueba con ANADEVA de dos vías de medidas repetidas. Prueba post hoc Tukey. *** $p < 0.001$ de la MLP (48 h) con respecto al entrenamiento, +++ $p < 0.05$ de la MLP (48 h) con respecto a la MCP (1.5 h), ** $p < 0.001$ de la MLP (24 h) con respecto al entrenamiento, * $p < 0.05$ de la memoria a las 384 h con respecto al entrenamiento.*

Con la finalidad de evaluar el olvido en CPF, se seleccionaron los sujetos que presentaron el fenómeno de estudio y se comparó el porcentaje de olvido presentado en los diferentes tratamientos y tiempos de administración, lo cual se encuentra representado en el gráfico 5.

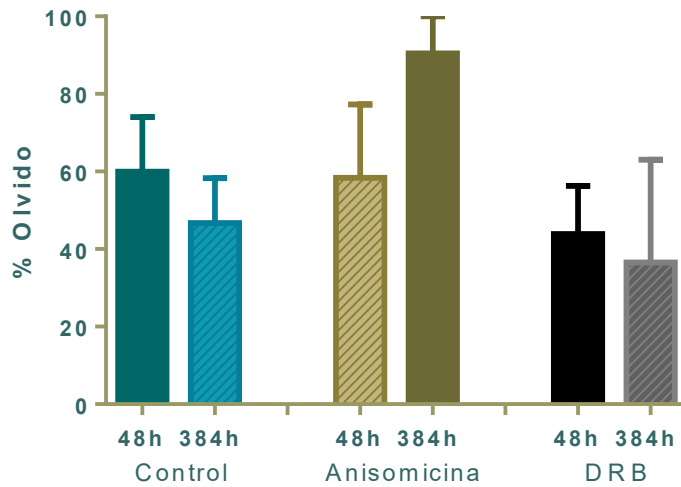


Gráfico 5. Porcentaje de olvido en la corteza prefrontal durante etapas de consolidación (48 h) y recuperación (384) bajo los diferentes tratamientos. Media \pm EEM del porcentaje de olvido. Prueba con ANADEVVA de una vía.

De acuerdo al análisis estadístico, no se presentaron diferencias significativas entre los porcentajes de olvido de los grupos independientemente del tiempo de administración (posterior a la sesión a las 48 o antes de la sesión a las 384 h) y el tratamiento farmacológico. Con respecto a los grupos controles manejados se observó un porcentaje de olvido similar a pesar de que se trataron en diferentes etapas en el protocolo, lo cual indica un adecuado desarrollo del protocolo experimental, ya que técnicamente no debería existir una diferencia en dichos grupos.

Por su parte, los dos grupos administrados con DRB, presentaron un porcentaje de olvido similar entre sí, muy parecido a los grupos controles, a pesar de los diferentes tiempos de administración y el tratamiento, lo cual sugiere que el porcentaje de olvido presentado no depende del tiempo ni del tratamiento farmacológico.

Finalmente, el porcentaje de olvido del grupo tratado con anisomicina a las 384 h tiende a aumentar en comparación del grupo tratado a las 48 h y a los grupos controles, sin ser estadísticamente significativo, por lo que se puede afirmar que el porcentaje de olvido no depende del tiempo de administración ni del tratamiento.

Comparando los porcentajes de olvido en los tres tratamientos, a los dos tiempos en los cuales se realizó la intervención farmacológica, se puede afirmar que no hay diferencia significativa en el porcentaje de olvido a pesar de los diferentes tratamientos y tiempos de manipulación.

10.5 OLVIDO EN EL HIPOCAMPO (CA3)

10.5.1 OLVIDO EN EL HIPOCAMPO DURANTE LA RECUPERACIÓN DE LA INFORMACION

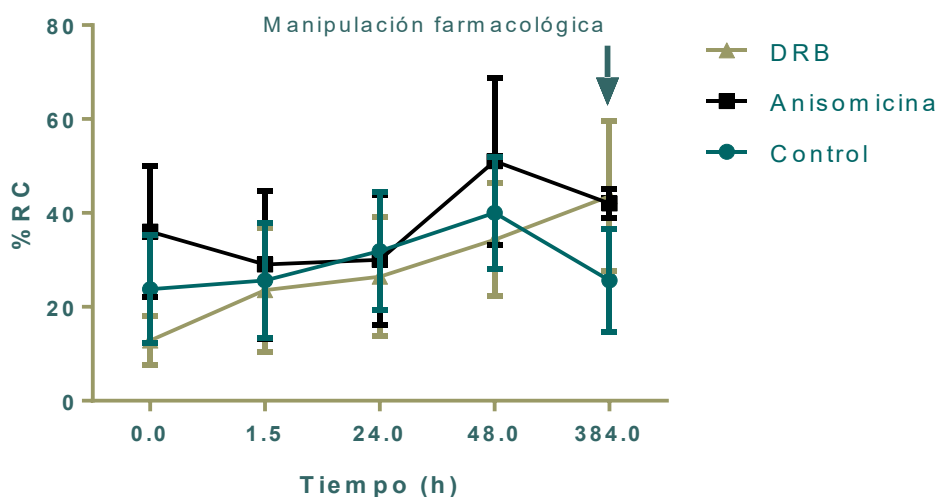


Gráfico 6. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 384 h (recuperación) en CA3. Media \pm EEM del porcentaje de respuestas condicionadas. Prueba con ANADEV A de dos vías de medidas repetidas.

En el gráfico 6, correspondiente al curso temporal de los animales tratados en el hipocampo a las 384 h, se observa que los diferentes grupos experimentales (control, anisomicina y DRB) mostraron una tendencia a aumentar en el porcentaje de RC conforme se presentaron un mayor número de ensayos desde el tiempo cero, hasta las 48 h. Dado que la intervención farmacológica se realizó 90 minutos antes de la sesión a las 384 h, se asume que los aumentos y descensos presentados en

el porcentaje de RC antes de la sesión a las 48 h se deben al progreso natural de la formación de memoria.

Posterior a las 48 h, tanto en el grupo control, como en el grupo tratado con anisomicina se observó una tendencia a disminuir en el porcentaje de respuestas condicionadas, lo cual se atribuye al transcurso del tiempo y al progreso natural del proceso de olvido.

En el caso del grupo tratado con DRB, se observó que el porcentaje de RC tendía a aumentar entre las 48 y las 348 h, sin embargo, no es posible afirmar que dicho aumento se atribuya al tratamiento, por lo que se sugiere aumentar el número de sujetos experimentales en trabajos posteriores para verificar si dicho aumento se atribuye o no al tratamiento.

Considerando el progreso de los animales en el protocolo de formación de la memoria y el olvido, se afirma que en el grupo control y el grupo tratado con anisomicina presentaron el fenómeno de olvido independientemente del tratamiento, por lo que la síntesis de proteínas no es un proceso molecular involucrado en el olvido en el hipocampo durante la recuperación de la información. Por otra parte, para llegar a una conclusión de la participación de la transcripción de genes en el olvido en el hipocampo en la etapa de recuperación, se requiere de un mayor número de sujetos experimentales el grupo tratado con DRB.

10.5.2 OLVIDO EN EL HIPOCAMPO DURANTE LA CONSOLIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En el *gráfico 7*, se observa que el porcentaje de RC de los diferentes grupos (control, anisomicina y DRB) incrementa gradualmente conforme hay un mayor número de ensayos hasta la MLP a las 48 h, siendo significativo el aumento en las respuestas condicionadas a las 48 h con respecto al entrenamiento (tiempo 0) y la MCP (1.5 h). Debido a que no se realizó ninguna manipulación farmacológica durante la formación de la memoria hasta las 48 h, se infiere que los cambios significativos observados en el porcentaje de RC corresponden a la progresión natural de la

memoria y a la mejora en la tarea de automoldeamiento por parte de los sujetos experimentales.

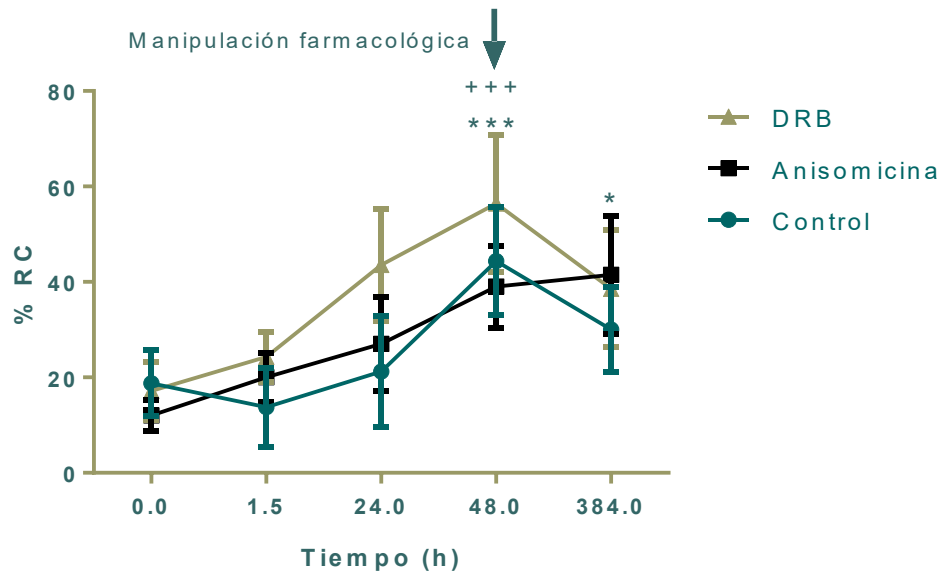


Gráfico 7. Curso temporal de la formación de la memoria y el olvido en automoldeamiento y su manipulación farmacológica a las 48 h (consolidación) en CA3. Media \pm EEM del porcentaje de respuestas condicionadas. Prueba con ANADEVIA de dos vías de medidas repetidas. Prueba post hoc Tukey.

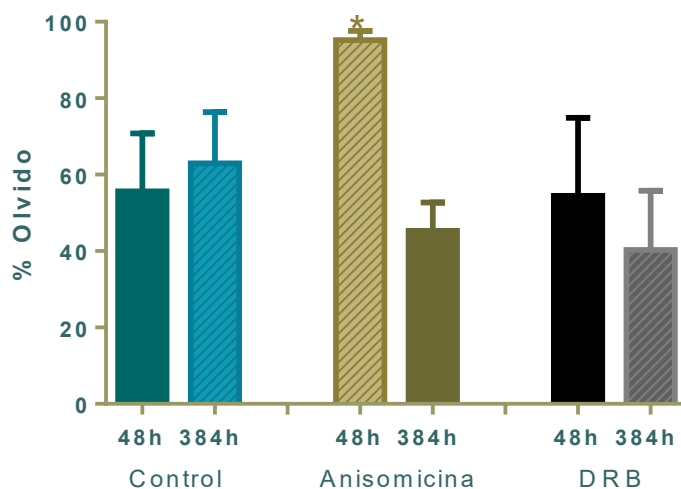
*** $p < 0.001$ de la MLP (48 h) con respecto al entrenamiento (tiempo 0), +++ $p < 0.001$ de la MLP (48 h) con respecto a la MCP (1.5 h), * $p < 0.05$ de la memoria a las 384 h con respecto al entrenamiento (tiempo 0).

Después de las 48 h, se observa que el grupo control y el tratado con DRB después de dos semanas de interrupción en la presentación de estímulos, a las 384 h, presentaron una tendencia a disminuir en porcentaje de respuestas condicionadas atribuida al transcurso del tiempo, de manera que se presentó el fenómeno de olvido independientemente del tratamiento.

Por el contrario, en el grupo tratado con anisomicina, se observa que el porcentaje de RC a las 384 h tiende a aumentar de manera mínima con respecto a las 48 h, sin embargo, no es posible afirmar que dicho aumento se atribuya al tratamiento,

por lo que se sugiere aumentar el número de individuos en trabajos posteriores para verificar si dicho aumento se atribuye o no al tratamiento.

De manera general, para los grupos tratados en el hipocampo (CA3) a las 48 h, se infiere que el olvido no es un proceso dependiente de la transcripción de genes, dado que el grupo tratado con DRB presentó el fenómeno del olvido independientemente del tratamiento. Por otro lado, aún no es posible afirmar la participación de la síntesis de proteínas en el olvido, en el hipocampo durante la consolidación, debido a que se requiere de un mayor número de sujetos experimentales.



*Gráfico 8. Olvido en el hipocampo durante etapas de consolidación (48 h) y recuperación (384). Media \pm EEM del porcentaje de olvido. Prueba con ANADEVIA de una vía. Prueba Post hoc Tukey, * $p < 0.05$ Del grupo tratado con anisomicina a las 48 h con respecto al grupo tratado a las 384 h.*

Con la finalidad de evaluar el olvido en el hipocampo, se seleccionaron los sujetos que presentaron el fenómeno de estudio y se comparó el porcentaje de olvido presentado en los diferentes tratamientos y tiempos de administración, lo cual se encuentra representado en el *gráfico 8*.

De acuerdo a los resultados representados en el *gráfico 8*, como era de esperarse el porcentaje de olvido entre los grupos controles fue similar, lo cual indica el

adecuado desarrollo del protocolo experimental. Este mismo comportamiento también se puede apreciar en los grupos tratados con DRB, donde el porcentaje de olvido no varía independientemente del tiempo de administración. Además, es importante mencionar, que el porcentaje de olvido de los grupos tratados con DRB es similar con el de los grupos controles, sugiriendo que el porcentaje de olvido en el hipocampo no depende de la transcripción de genes durante la consolidación ni la recuperación de la información.

Con respecto a los grupos tratados con anisomicina, se observa que el porcentaje de olvido presentado es significativamente mayor en el grupo tratado durante la etapa de consolidación (48 h) en comparación del grupo tratado con anisomicina a las 348 h, por lo que se afirma que, en el hipocampo, durante la etapa de consolidación, se favorece el olvido al inhibir la síntesis de proteínas.

11 INTERACCIÓN ENTRE EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA PREFRONTAL

El olvido, engloba diferentes sistemas que involucran numerosos mecanismos que se presentan en ciertas regiones cerebrales en un tiempo específico (*Davis & Zhong, 2017*), por lo que, al igual que la memoria, puede ser considerado como un proceso no unitario, para cuyo estudio es necesario determinar la región, el tiempo y los mecanismos que conlleva el olvido de cierta información.

Décadas de investigación han revelado que el hipocampo y la corteza prefrontal son dos regiones cerebrales esenciales en la memoria, donde el hipocampo es la región encargada de adquirir e integrar nueva información (*Korte & Schmitz, 2016*), mientras que la corteza prefrontal es responsable del almacenamiento y recuperación de la información apropiada de acuerdo al contexto proporcionado por el hipocampo (*Peters et al., 2013*).

Ambas regiones, aunque se encuentran anatómicamente separadas, interactúan trabajando coordinadamente para lograr así regular el procesamiento de la información y la realización de diversas tareas cognitivas (*Jin & Maren, 2015*), además de que presentan la capacidad de realizar funciones independientes al

mismo tiempo que pueden interactuar para de asegurar el adecuado procesamiento de información.

Tanto en la memoria como el olvido se presentan etapas transitorias de síntesis de ARNm y de proteínas en distintas regiones cerebrales. *Hernández & Abel (2008)*, mencionaron que la consolidación, durante la formación de la memoria, involucra una serie de procesos en el lóbulo medio temporal, principalmente en el hipocampo, que culminan en la transcripción de genes y la síntesis de nuevas proteínas. En el presente trabajo se observó que, en el hipocampo, durante la consolidación, la inhibición de la síntesis de proteínas favorecía el olvido, mientras que la inhibición de la síntesis de ARN no.

Integrando la información reportada y los resultados experimentales se afirma que, tanto en la memoria, como en el olvido, durante la consolidación de la información, la síntesis de proteínas juega un papel importante en la persistencia o no de la misma.

Por otra parte, los resultados también indicaron que, en la corteza prefrontal, durante la consolidación, los mecanismos de olvido no requieren de la síntesis de proteínas ni de la transcripción de genes.

Durante la etapa de recuperación de la información, experimentalmente se observó que la corteza prefrontal tiene un papel más importante que el hipocampo, en concordancia con autores como *Jin & Maren (2015)*, *Eichenbaum (2017)*, *Preston & Eichenbaum (2013)*, entre otros; ya que en la corteza prefrontal se observó la inhibición de la transcripción de genes inhibía el olvido, sugiriendo que, en la corteza prefrontal, los mecanismos de olvido, requieren de la síntesis de ARN en algún punto, pero no de la síntesis de proteínas. La ausencia de la participación de la síntesis de proteínas en el mecanismo de olvido sugiere que el ARN sintetizado involucrado en el olvido no codifica para ninguna proteína.

Con base en lo anterior, se propone a la corteza prefrontal como la región candidata que da inicio a los procesos involucrados en el olvido durante la etapa de recuperación, como lo es la síntesis de ARN no codificantes.

Durante la recuperación de información en el hipocampo, se observó que la síntesis de ARN y de proteínas no participaban en los mecanismos de olvido en la tarea de

automoldeamiento, de manera que el olvido mostró un comportamiento similar a la memoria según lo reportado por *Davis & Squire (1984)* quienes mencionaron que durante la formación de la memoria, hay un periodo de tiempo en el que se requiere de la síntesis de proteínas para la consolidación de la información, posterior al cual no se requiere más de este proceso para mantener el almacenamiento de la misma. Por lo que se afirma que tanto la memoria, como el olvido, no requieren de la síntesis de proteínas durante la etapa de recuperación de la información en la tarea de automoldeamiento en hipocampo.

Sin embargo, ésta observación no niega la participación de otras regiones del hipocampo como el giro dentado, CA1, CA2 y el subículum.

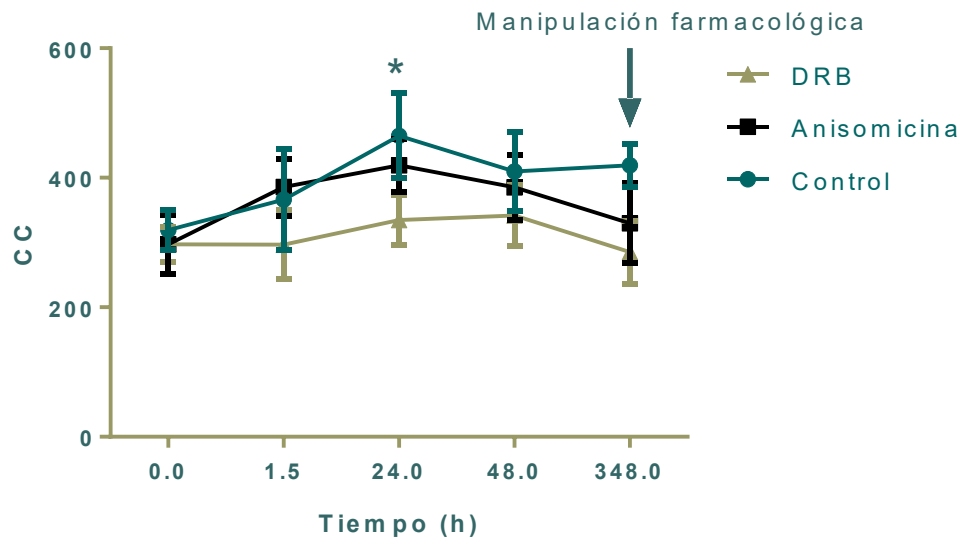
Al no concordar ninguna de estas áreas, con los procesos involucrados en el olvido, se infiere que la síntesis de ARN y proteínas no son los procesos mediante los cuales se presenta la interacción entre el hipocampo y la corteza prefrontal en el olvido en la tarea de automoldeamiento.

12 PARÁMETROS CONDUCTUALES DURANTE LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA Y EL OLVIDO EN EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA PREFRONTAL.

En la tarea de automoldeamiento, el alimento es utilizado como un reforzador que busca la adquisición y manutención de una conducta (*Meneses, 2003*), además de regularizar la emisión de la respuesta condicionada. (*Pérez, Lij & Meneses, 2006*). La privación y la saciedad del alimento son variables importantes durante el estudio del condicionamiento operante debido a que inhabilitan o habilitan la función de estímulos refrozadores operantes (en éste caso es el alimento), que dan lugar a la adquisición y manutención de una conducta (*Bruner, 2010*), por lo que, experimentalmente se monitorearon los contactos al comedero (CC) considerándolos como un parámetro conductual que indica alteraciones en la motivación del alimento y/o la actividad exploratoria durante los ensayos con base en lo reportado por *Téllez (2012)*. La motivación por el alimento, es un proceso que implica cambios en una conducta como consecuencia de operaciones que

antecedentes a la conducta, por ejemplo, la privación, la saciedad, frecuencia y la cantidad de alimento ingerida. A pesar de que la motivación es un proceso diferente al condicionamiento puede afectar las respuestas condicionadas presentadas durante la tarea de automoldeamiento (Bruner, 2010), por lo que durante el experimento se controló esta variable constante mediante el control de peso de los sujetos, horarios de comida durante el protocolo de evaluación y el monitoreo de parámetros conductuales.

En el *gráfico 9*, se muestran los resultados correspondientes al número de contactos al comedero en las diferentes sesiones en la tarea de automoldeamiento en los grupos tratados en la corteza prefrontal antes de la sesión a las 384 h.

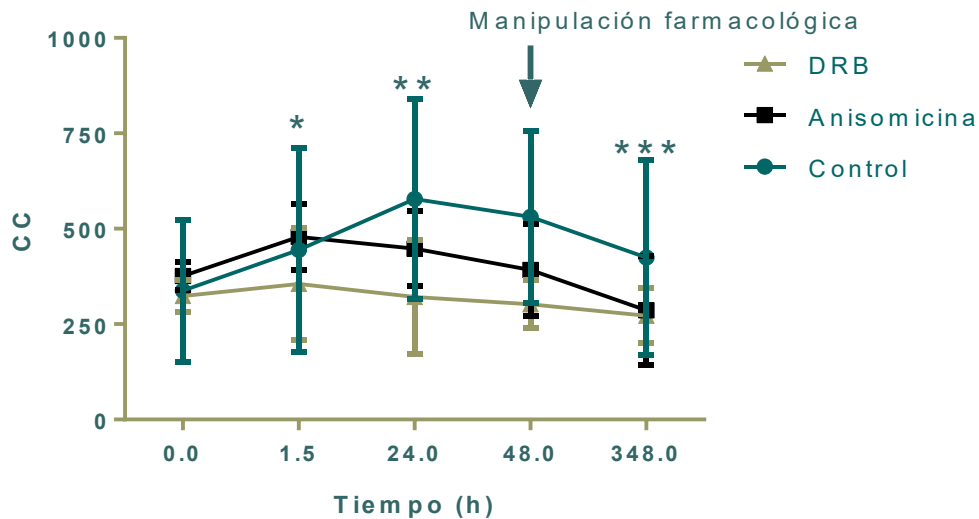


*Gráfico 9. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en CPF, con tratamiento farmacológico a las 384 h. Media ± EEM del porcentaje de CC. Prueba ANADEVA de dos vías de medidas repetidas, post hoc de Tukey; * $p < 0.05$ de la MLP (24 h) con respecto al entrenamiento (tiempo 0).*

El análisis estadístico indica que, a la MLP (24 h), se observa un aumento significativo en los contactos al comedero presentados por los sujetos experimentales con respecto al entrenamiento, lo cual se atribuye a la localización del comedero durante el entrenamiento, provocando un menor número de

respuestas en dicho tiempo. Posterior al entrenamiento no se presentaron aumentos o disminuciones significativas en las CC, de manera que se infiere que no se presentaron alteraciones en la motivación por el alimento y/o la actividad exploratoria de los animales que afectaran los resultados en el porcentaje de las respuestas condicionadas evaluadas durante el olvido.

A continuación, en el *gráfico 10*, se muestran los resultados correspondientes al número de contactos al comedero en las diferentes sesiones de los grupos tratados en CPF a las 48 h. En la MLP, a las 24 h, se observa que se presentó un aumento significativo en los contactos al comedero en comparación entrenamiento y la sesión a las 384 h, lo cual se debe a una mayor motivación por el alimento y/o la actividad exploratoria de los animales en dicha sesión, sin embargo, las alteraciones al presentarse de manera momentánea y reversible no logran influenciar los resultados del porcentaje de RC durante la evaluación del olvido.



*Gráfico 10. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en la CPF, con tratamiento farmacológico a las 48 h. Media ± EEM del porcentaje de CC. Prueba ANADEVA de dos vías de medidas repetidas, post hoc de Tukey; *** $p < 0.001$ de la memoria a las 384 h con respecto a la MLP (24 h) * $p < 0.05$ de MCP (1.5 h) con respecto a la memoria a las 348 h y ** $p < 0.05$ de la MLP (24 h) con respecto al entrenamiento (tiempo 0).*

Durante los procesos de formación de la memoria y el olvido en el hipocampo (CA3), de los grupos tratados a las 348 h, no se presentaron alteraciones significativas en el número de contactos al comedero. En el *gráfico 11*, se observa que se presentaron aumentos y descensos mínimos en el número de CC, de manera que se mantuvieron constante durante los protocolos de evaluación, por lo que el aumento o descenso en el porcentaje de respuestas condicionadas no se ve influenciada por los parámetros conductuales monitoreados, es decir por la motivación por el alimento o la actividad exploratoria.

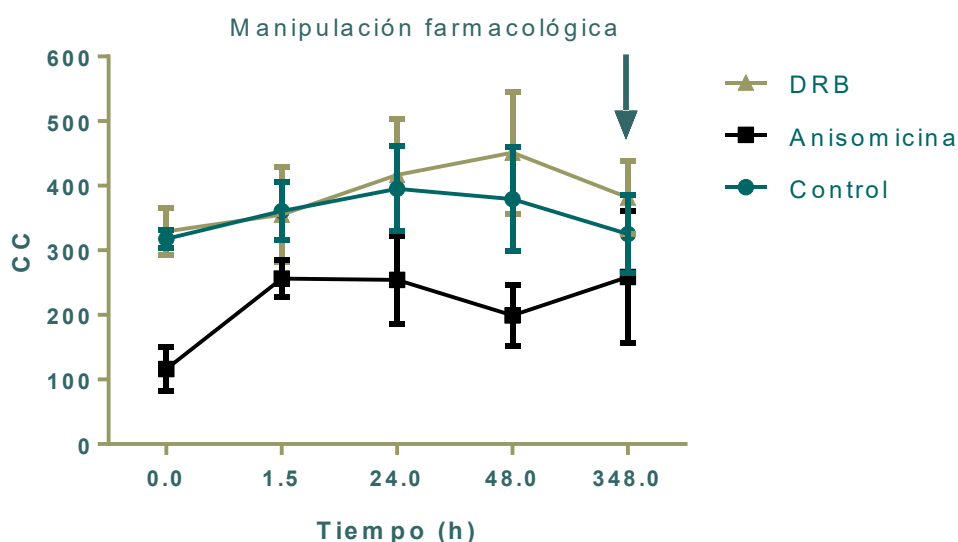


Gráfico 11. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en el hipocampo (CA3), con tratamiento farmacológico a las 384 h. Media ± EEM del porcentaje de CC. Prueba ANADEVa de dos vías de medidas repetidas.

Finalmente, en el *gráfico 12*, se expresa el número de contactos al comedero presentado por los sujetos experimentales tratados en el hipocampo a las 48 h a lo largo del protocolo de memoria y olvido. De manera general, en la memoria a largo plazo, a las 24 h, se observa una disminución significativa en el número de CC con respecto al entrenamiento (tiempo 0), la MCP (1.5 h) y el proceso de olvido (348h), lo cual refleja una disminución en la búsqueda del alimento y/o la actividad exploratoria de los animales en dicho tiempo, sin embargo la disminución en el número de CC a las 24 h no influencia el aumento o descenso en el porcentaje de

respuestas condicionadas durante el protocolo experimental, ya que como se observa en el gráfico, dichas alteraciones fueron momentáneas y reversibles, lo cual se observa en la regularización de CC en las sesiones posteriores. Además de que esta disminución en los contactos al comedero se presentó en una sesión antes de la manipulación farmacológica y de la evaluación del proceso de olvido. Para la evaluación del olvido se consideró el porcentaje de respuestas condicionadas a las 48 y las 348 h, tiempos que como se observa en el gráfico, no presentaron alteraciones en el número de contactos al comedero, por lo que se puede decir que las respuestas evaluadas no son influenciadas por los parámetros conductuales.

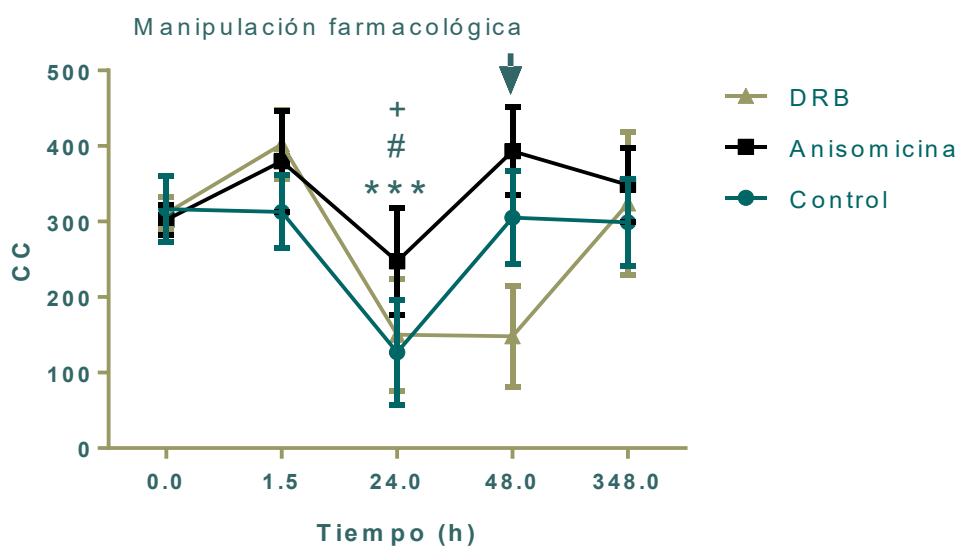


Gráfico 12. Contactos al comedero (CC) durante la formación de la memoria y el olvido en el hipocampo (CA3), con tratamiento farmacológico a las 48 h. Media \pm EEM del porcentaje de Contactos al comedero (CC). Prueba ANADEVa de dos vías de medidas repetidas, post hoc de Tukey; *** $p < 0.01$ de la MLP a la MCP (1.5 h), + $p < 0.05$ de la MLP (24 h) con respecto a la memoria a las 384 h y # $p < 0.05$ de la MLP (24 h) con respecto al entrenamiento.

De manera general, se puede afirmar que en el hipocampo y la corteza prefrontal, las variables que influyen la motivación como la saciedad, frecuencia del consumo y la cantidad de alimento ingerida (Bruner, 2010), fueron factores controlados que mantuvieron constante la motivación por el alimento o que

presentaron un efecto momentáneo y reversible, por lo que las respuestas condicionadas emitidas por los sujetos experimentales no se ven influenciadas por parámetros conductuales y son consecuencia de los procesos de formación de la memoria y el olvido, así como de los diferentes tratamientos. La motivación se mantuvo constante al regular el porcentaje de peso de los sujetos y establecer horarios para la alimentación de los animales durante el protocolo de formación de memoria y el olvido.

13 CONCLUSIÓN

El olvido es un proceso poco descrito, del cual se desconocen los mecanismos moleculares y regiones cerebrales involucradas. En el presente protocolo se observó que el olvido es un proceso no unitario, dependiente del tiempo, que muestra un comportamiento similar a la memoria, de manera que comparten regiones cerebrales y mecanismos moleculares. La inhibición de la síntesis de proteínas en el hipocampo durante la consolidación en la tarea de automoldeamiento aumenta el olvido. Por otra parte, en la tarea de automoldeamiento, el olvido en la corteza prefrontal durante la recuperación de la información es un proceso dependiente de la transcripción de ARN no codificante.

14 PERSPECTIVAS

Jin & Maren (2015) reportan que dentro del hipocampo, CA1 y el subiculum son las regiones que presentan el mayor número de proyecciones neuronales, directas e indirectas, que permiten la interacción de la corteza prefrontal con el hipocampo, por lo que existe la posibilidad de que durante la recuperación, la región CA1 o el subiculum (principalmente la corteza entorrinal) interactúen con la corteza prefrontal en el olvido de información almacenada en memoria a largo plazo así como interactúa durante el procesamiento de información relacionada con el procesamiento de información relacionada con la memoria a largo plazo (*Lee & Kesner, 2003*). Por lo que, para estudios posteriores se propone:

1. El estudio de la transcripción de genes y la traducción de proteínas en la región CA1 durante la consolidación.
2. El estudio de la transcripción de genes y la traducción de proteínas en la región CA1 durante la recuperación de información.
3. El estudio de la transcripción de genes y la traducción de proteínas en la corteza entorrinal durante la consolidación.
4. El estudio de la transcripción de genes y la traducción de proteínas en la corteza entorrinal durante la recuperación de la información.

15 BIBLIOGRAFÍA.

1. Agrawal, R., Tyagi, E., Saxena, G., & Nath, C. (2009). Cholinergic influence on memory stages: A study on scopolamine amnesic mice. *Indian journal of pharmacology*, 41(4), 192.
2. Alberini, C. M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes?. *Trends in neurosciences*, 28(1), 51-56.
3. Amaral, D. G., Scharfman, H. E., & Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Progress in brain research*, 163, 3-790.
4. Andersen, P. (Ed.). (2007). *The hippocampus book*. Oxford University Press. p.p 51-55
5. Aoyama, K. (2000). Effects of hunger state on within-session response decreases under CRF schedule. *Learning and Motivation*, 31(1), 1-20.
6. Atkinson, R. C., and Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and it's control processes. *Psychol. Learn. Motiv.* 2,89–195
7. Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182-194.
8. Bronfman, Z. Z., Ginsburg, S., & Jablonka, E. (2014). Shaping the learning curve: epigenetic dynamics in neural plasticity. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8.
9. Bruner, C. A. (2010). Conducta de comer: Variables comunes a través del Condicionamiento y la Motivación. *Revista mexicana de análisis de la conducta*, 36(2), 9-20.
10. Cabrejos, M., Eugenia, M., Tamayo, C., & Maldonado, M. (2001). Análisis molecular del proceso de transcripción de genes en eucariontes. *Revista chilena de pediatría*, 72(5), 401-407.
11. Cahill, L., McGaugh, J. L., & Weinberger, N. M. (2001). The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember. *Trends in neurosciences*, 24(10), 578-581.

12. Camina, E., & Güell, F. (2017). The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. *Frontiers in pharmacology*, 8, 438.
13. Cavallaro, S., D'Agata, V., Manickam, P., Dufour, F., & Alkon, D. L. (2002). Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(25), 16279-16284.
14. Cervantes-Sandoval, I., Chakraborty, M., MacMullen, C., & Davis, R. L. (2016). Scribble scaffolds a signalosome for active forgetting. *Neuron*, 90(6), 1230-1242
15. Chapman, Daniel P., et al. "PEER REVIEWED: Dementia and its implications for public health." *Preventing chronic disease* 3.2 (2006).
16. Contreras, D., Catena, A., Cándido, A., Perales, J. C., & Maldonado, A. (2008). Funciones de la corteza prefrontal ventromedial en la toma de decisiones emocionales. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 8(1), 285-313.
17. Davis, H. P., & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychological bulletin*, 96(3), 518.
18. Davis, R. L., & Zhong, Y. (2017). The biology of forgetting a perspective. *Neuron*, 95(3), 490-503.
19. Di Lollo, V. (1980). Temporal integration in visual memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 109(1), 75.
20. Dudai, Y. (2007). Memory: It's all about representations. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 11.
21. Dudai, Y. (2007). Persistence. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 191.
22. Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?. *Annu. Rev. Psychol.*, 55, 51-86.
23. Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, 88(1), 20-32.

24. Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural brain research*, 127(1), 199-207.
25. Eichenbaum H. (2007). Persistence: Necessary, but not sufficient. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 193-197.
26. Eichenbaum, H. (2017). Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*. 18(9), 547.
27. Espinosa, V. C. (1991). *La investigación del comportamiento en México*. UNAM. p.p 45
28. Forcato, C., Rodríguez, M. L., & Pedreira, M. E. (2011). Repeated labilization-reconsolidation processes strengthen declarative memory in humans. *PLoS One*, 6(8), e23305.
29. Fox, S. I. A. A., & Luis, J. (2003). *Fisiología humana*. p.p 217
30. Garreau de Loubresse, N., Prokhorova, I., Holtkamp, W., Rodnina, M. V., Yusupova, G., & Yusupov, M. (2014). Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. *Nature*, 513(7519), 517-522.
31. Ghatercole, S. E. (2007). Working memory: What it I, and what it is not. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 155-157
32. Goelet, P., Castellucci, V. F., Schacher, S., & Kandel, E. R. (1986). The long and the short of long-term memory: a molecular framework. *Nature*, 322(6078), 419.
33. Hernández, P. J., & Abel, T. (2008). The role of protein synthesis in memory consolidation: progress amid decades of debate. *Neurobiology of learning and memory*, 89(3), 293-311.
34. Hudson, R., Laclette, J. P., Lomelí, C., Mancilla, R., Morales, M., Ostrosky, P., & Rojas, E. (2007). Código Ético para el Personal Académico del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. *Documento en Internet*) Cd de México.
35. Jin, J., & Maren, S. (2015). Prefrontal-hippocampal interactions in memory and emotion. *Frontiers in systems neuroscience*, 9.

36. Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163-186.
37. Kesner, R. P. (2013). A process analysis of the CA3 subregion of the hippocampus. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7.
38. Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., ... & Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 356(6333), 73-78.
39. Korte, M., & Schmitz, D. (2016). Cellular and system biology of memory: timing, molecules, and beyond. *Physiological reviews*, 96(2), 647-693.
40. Lee, I., & Kesner, R. P. (2003). Differential roles of dorsal hippocampal subregions in spatial working memory with short versus intermediate delay. *Behavioral neuroscience*, 117(5), 1044.
41. Loftus, E., (1985). *Memoria, nuevas introspecciones y sobre cómo recordamos y por qué olvidamos*. Compañía Editorial Continental, S. A. de C. V. México, D. F. p.p 17-57
42. McClelland, J. L. (2011). Memory as a constructive process: The parallel distributed processing approach. In S. Nalbantian, P. M. Matthews, & J. L. McClelland (Eds.), *The memory process: Neuroscientific and humanistic perspectives* (pp. 129-155). Cambridge, MA, US: MIT Press.
43. McGaugh, J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153(3742), 1351-1358.
44. Meneses A. (1987). El efecto de bloqueo en automoldeamiento positivo. Tesis de licenciatura. UNAM, p.p 3-4
45. Meneses, A. (2003). A pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT1 to 5-HT7 receptor subtypes function on a Pavlovian/instrumental autoshaped memory. *Learning & memory*, 10(5), 363-372.
46. Meneses, A. (2007). Do serotonin1–7 receptors modulate short and long-term memory?. *Neurobiology of learning and memory*, 87(4), 561-572.
47. Meneses, A., Perez-Garcia, G., Liy-Salmeron, G., Ponce-Lopez, T., Tellez, R., & Flores-Galvez, D. (2009). Associative learning, memory and serotonin: a neurobiological and pharmacological analysis. *Models of*

- Neuropharmacology. LL Rocha Arrieta, and V. Granados-Soto, eds. (*Transworld Research Network. Trivandrum-695 023, Kerala, India*), 169-182.
48. Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.
49. Moorhead, G. B., Trinkle-Mulcahy, L., & Ulke-Lemée, A. (2007). Emerging roles of nuclear protein phosphatases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(3), 234-244.
50. Morris, R. G. M. (2007). Memory: Distinctions and dilemmas. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 23-30.
51. Nader, K., & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(3), 224.
52. Nalbantian, S., Matthews, P. M., & McClelland, J. L. (Eds.). (2011). *The memory process: neuroscientific and humanistic perspectives*. Mit Press. p.p 1-24, 135-147.
53. Nees, M. A. (2016). Have we forgotten auditory sensory memory? Retention intervals in studies of nonverbal auditory working memory. *Frontiers in psychology*, 7.
54. Olivera-Pueyo, J., & Pelegrín-Valero, C. (2015). Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría*, 5(2), 5-55.
55. Pattwell, S. S., & Bath, K. G. (2017). Emotional learning, stress, and development: An ever-changing landscape shaped by early-life experience. *Neurobiology of Learning and Memory*. p.p 36-48
56. Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates in Stereotaxic Coordinates*. Elsevier. Sexta edición.
57. Pérez, G. G., Liy, S. G., & Meneses, A. (2006). Receptores serotoninérgicos y memoria. *Revista mexicana de análisis de la conducta*, 32, 241-269.
58. Peters, G. J., David, C. N., Marcus, M. D., & Smith, D. M. (2013). The medial prefrontal cortex is critical for memory retrieval and resolving interference. *Learning & Memory*, 20(4), 201-209.

59. Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, 23(17), R764-R773.
60. Prince, M., Guerchet, M., & Prina, M. (2015). The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. *Geneva: World Health Organization*.
61. Qi, Z., & Gold, P. E. (2009). Intrahippocampal infusions of anisomycin produce amnesia: contribution of increased release of norepinephrine, dopamine, and acetylcholine. *Learning & Memory*, 16(5), 308-314.
62. Qin, S., Hermans, E. J., van Marle, H. J., & Fernández, G. (2012). Understanding low reliability of memories for neutral information encoded under stress: alterations in memory-related activation in the hippocampus and midbrain. *Journal of Neuroscience*, 32(12), 4032-4041.
63. Rafieenia, R. (2013). Effect of nutrients and culture conditions on antibiotic synthesis in Streptomycetes. *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*, 3(3), 810-821.
64. Ramirez, G., McDonough, I. M., & Jin, L. (2017). Classroom stress promotes motivated forgetting of mathematics knowledge. *Journal of Educational Psychology*, 109(6), 812.
65. Rescorla, R. A. (2007). Learning: A pre-theoretical concept. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). (2007). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 37-40
66. Roediger, H. L. (2007). Encoding. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 121
67. Roediger, H. L. (2007). Retrieval. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 207.
68. Sachser, R. M., Santana, F., Crestani, A. P., Lunardi, P., Pedraza, L. K., Quillfeldt, J. A., ... & de Oliveira Alvares, L. (2016). Forgetting of long-term memory requires activation of NMDA receptors, L-type voltage-dependent Ca²⁺ channels, and calcineurin. *Scientific reports*, 6, 22771.
69. Schacter, D. L. (2007). Memory: Delineating the core. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 23-24.

70. Scholl, C., Kübert, N., Muenz, T. S., & Rössler, W. (2015). CaMKII knockdown affects both early and late phases of olfactory long-term memory in the honeybee. *Journal of Experimental Biology*, 218(23), 3788-3796.
71. Sehgal, P.B., Darnell, J.E., and Tamm, I. (1976). The inhibition by DRB (5,6-dichloro-1-b-D-ribofuranosylbenzimidazole) of hnRNA and mRNA production in HeLa cells. *Cell* 9, 473–480
72. Squire, L. R. (2007). Memory systems: A biological concept. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 341.
73. Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual review of psychology*, 44(1), 453-495.
74. Sunyer, B., Diao, W., & Lubec, G. (2008). The role of post-translational modifications for learning and memory formation. *Electrophoresis*, 29(12), 2593-2602.
75. Suzuki, W. A. (2007). Working Memory: Signals in the brain. Roediger III, H. L., Dudai, Y., & Fitzpatrick, S. M. (Eds.). *Science of memory: Concepts*. Oxford University Press. p.p 147-149.
76. Szapiro, G., Galante, J. M., Barros, D. M., De Stein, M. L., Vianna, M. R., Izquierdo, L. A., ... & Medina, J. H. (2002). Molecular mechanisms of memory retrieval. *Neurochemical research*, 27(11), 1491-1498.
77. Téllez, R. I. (2012) Influencia de la formación de la memoria y el olvido sobre los niveles de los transportadores 5-HTT, DAT, EACC1 y GAT1 en el cerebro de ratas adultas tratadas con fluoxetina y metanfetamina. Tesis de Doctorado. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
78. Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S., & Redondo, R. (2015). Memory engram cells have come of age. *Neuron*, 87(5), 918-931.
79. van Kesteren, M. T., Ruitter, D. J., Fernández, G., & Henson, R. N. (2012). How schema and novelty augment memory formation. *Trends in neurosciences*, 35(4), 211-219.

80. Wimber, M., Alink, A., Charest, I., Kriegeskorte, N., & Anderson, M. C. (2015). Retrieval induces adaptive forgetting of competing memories via cortical pattern suppression. *Nature neuroscience*, *18*(4), 582-589.
81. Wixted, J. T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu. Rev. Psychol.*, *55*, 235-269.
82. Yamaguchi, Y., Takagi, T., Wada, T., Yano, K., Furuya, A., Sugimoto, S., ... & Handa, H. (1999). NELF, a multisubunit complex containing RD, cooperates with DSIF to repress RNA polymerase II elongation. *Cell*, *97*(1), 41-51.
83. Zhu, B., Wang, H., Liu, Y., Qi, D., Liu, Z., Wang, H., & Chen, X. (2016). Skin-Inspired Haptic Memory Arrays with an Electrically Reconfigurable Architecture. *Advanced Materials*, *28*(8), 1559-1566.