

María E Pedreira y Laura Kaczer

Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE),
UBA-Conicet

El eterno resplandor de una mente con recuerdos

Consolidación y labilización de la memoria animal

En la película estadounidense (2004) *Eternal Sunshine of the Spotless Mind* (*Eterno resplandor de una mente sin recuerdos* en Hispanoamérica, *¡Olvidate de mí!* en España), dirigida por Michel Gondry, el personaje de Joel (Jim Carrey) desea borrar de su memoria todos los recuerdos de su ex novia Clementine (Kate Winslet). Pero, a diferencia del mundo real, donde debemos conformarnos con un olvido que tal vez nunca llegue, para no dejar rastros de sus recuerdos amorosos

Joel acude a una clínica especializada en borrar memorias. Allí los médicos le indican que recuerde, uno por uno, los cientos de momentos de su vida con Clementine, pues de este modo pueden localizarlos en el cerebro y, mediante una pequeña descarga eléctrica, borrarlos para siempre.

Lo anterior constituye ciencia ficción: sabemos que no existe fórmula mágica para deshacernos de recuerdos. Sin embargo, algunos hallazgos recientes sobre la

¿DE QUÉ SE TRATA?

Cómo la memoria puede modificarse con el uso.

neurobiología de la memoria muestran que esta puede volverse vulnerable cuando se recuerda y, eventualmente, puede llegar a perderse.

Aprender, recordar y actuar en consecuencia parece constituir una secuencia básica en el comportamiento de todos los animales. La capacidad de establecer relaciones causales entre distintos estímulos —por ejemplo, asociar el calor del fuego con el dolor de las quemaduras— permite sobrevivir y adaptarse al medio. De esta manera, los animales son capaces de reconocer dónde hay alimento, cómo volver a su refugio o la ubicación de un predador para evitarlo.

Los seres humanos creamos constantemente memorias de hechos o acontecimientos, aprendemos el significado de palabras desconocidas, adquirimos el manejo de nuevas tecnologías. Debemos recordar dónde dejamos estacionado el auto, qué reunión tenemos a las 10 de la mañana, qué camino nos conviene tomar para no llegar tarde. Una de las preguntas más desafiantes de la neurobiología es identificar los mecanismos que nos permiten aprender, recordar y usar esa información almacenada para dirigir nuestro comportamiento de un modo adecuado a las circunstancias.

En este contexto, resulta necesario explicar brevemente la diferencia entre dos términos estrechamente vinculados: aprendizaje y memoria. *Aprendizaje* es un proceso de adquirir información a partir de experiencias sensoriales, motrices o emocionales que produce un cambio de comportamiento. La información almacenada de modo perdurable constituye la memoria de esa experiencia. Más específicamente, *memoria* es la representación mental de algo ocurrido en el mundo que ha sido experimentado y aprendido o registrado mentalmente por una persona o un animal. Esa representación significa codificar el mundo exterior en el lenguaje neuronal que utiliza el cerebro. Podríamos entenderla como la traza de los acontecimientos en el cerebro, una huella perdurable que contiene los recuerdos almacenados.

Hace más de un siglo, investigaciones pioneras llevadas a cabo en la Universidad de Gotinga por Georg Elias Müller (1850-1934) y su discípulo Alfons Pilzecker (1865-1949) permitieron concluir que la fijación de la memoria no es inmediata, sino que requiere un período de estabilización. Durante este tiempo la memoria presenta un estado de fragilidad y puede verse afectada positiva o negativamente por diversos factores o experiencias. El proceso que lleva del estado frágil al perdurable se conoce como *consolidación de la memoria*. De esto se desprendería que una memoria atraviesa el proceso de consolidación una única vez y que luego no puede modificarse. Sin embargo, si reflexionamos sobre nuestros propios recuerdos, advertimos que muchas veces estos parecen modificarse con el tiempo, algo que encuentra sustento en el concepto de

maleabilidad de la memoria, propio de la psicología, pero ajeno a la neurobiología.

Hacia mediados de la década de 1960, en la que estaba vigente un concepto rígido de consolidación de la memoria, los resultados de algunos experimentos parecieron apuntar en una dirección diferente. En un estudio realizado en ratas por los estadounidenses Donald J Lewis y James R Misanin, del Susquehanna College y la Universidad del Sur de California respectivamente, los animales debían asociar determinado contexto con un leve choque eléctrico en las patas. El aprendizaje de esa asociación les generaba una memoria de miedo que se consolidaba y perduraba por varios días. Lo inesperado fue que al volver a exponer tiempo después a los animales, a modo de recordatorio, al mismo contexto de aprendizaje, los nombrados constataron que su memoria retornó al estado frágil. De este modo fue posible afectarla, modificar su contenido e incluso hacerle perder la información adquirida antes. Como estos hallazgos contradecían la visión entonces dominante, quedaron en el olvido por muchos años. Hubo que esperar hasta el año 2000 para que volviera a cobrar fuerza y se aceptase la idea de que es posible modificar una memoria previamente almacenada.

Para representar esta idea de modificación de memorias, podríamos imaginarnos la memoria consolidada como una caja cerrada que, en ocasiones, puede abrirse y permite ser reordenada. La apertura de la caja, que se produce al presentar un recordatorio, se denomina *labilización* de la memoria, mientras que la reorganización de su contenido se conoce como *reconsolidación*. Se ha podido caracterizar una serie de propiedades bioquímicas y cerebrales distintivas de este proceso, por las que se puede identificar el mecanismo neurobiológico que permitiría la maleabilidad de la que habla la psicología.

Preguntas y respuestas

El concepto de reconsolidación dio lugar a que se plantearan muchísimas preguntas, como las que siguen (con las respuestas que podemos dar hoy):

- El hecho de que la memoria pueda volver a un estado de labilidad ¿significa que cada vez que recordamos algo se inicia la fase de reconsolidación y la memoria puede ser alterada? No. No toda memoria pasa inevitablemente por ese proceso cada vez que recordamos. Hemos descubierto que la antigüedad del recuerdo, la intensidad de su traza en el cerebro y el tipo de claves que llevaron a recordarlo son factores que limitan la entrada de la memoria en el proceso de reconsolidación. Es decir, memorias adquiridas hace más tiempo, con trazas muy fuertes y situaciones iguales a las vividas durante la

adquisición no inician el proceso de labilización-reconsolidación.

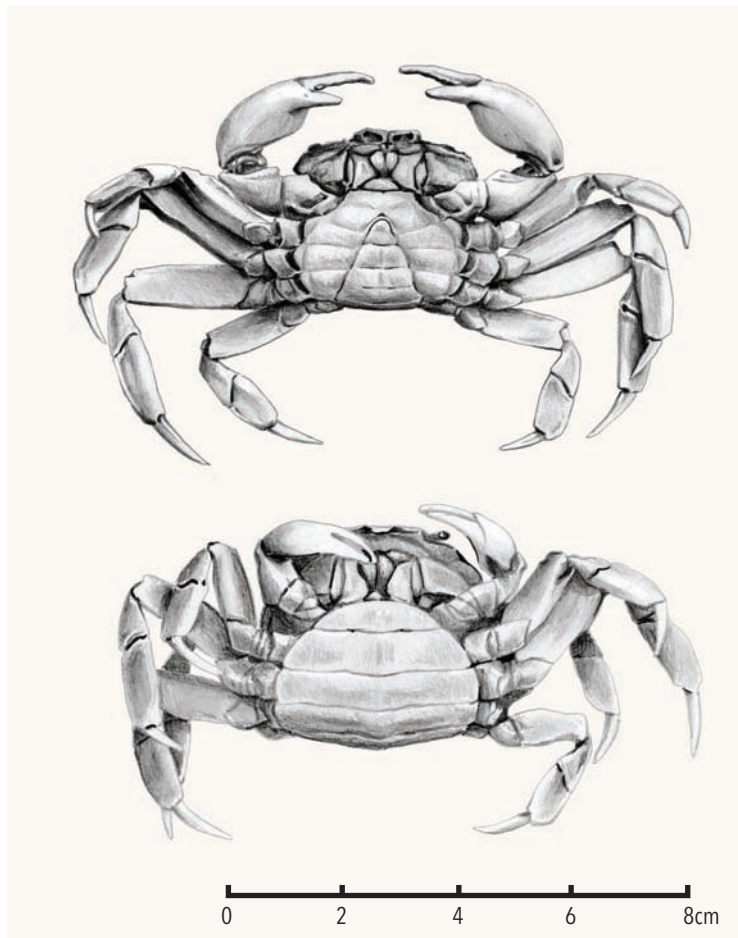
- ¿Es la fase de reconsolidación similar a la consolidación inicial? Sí, parcialmente. Aunque en principio se pensó que serían procesos idénticos, investigaciones que buscaron confirmar que en ambos se producían cambios bioquímicos similares en las neuronas cerebrales advirtieron algunas diferencias entre ellos. Se concluyó entonces que comparten el hecho de convertir en estable una memoria que se encuentra en estado de fragilidad, pero que los mecanismos celulares implicados presentan ciertas diferencias.
- ¿La reconsolidación está presente en toda la escala animal? Sí. La consolidación de las memorias está presente en los animales desde hace por lo menos 600 millones de años. Existen evidencias de que algo similar ocurriría con la reconsolidación, que se ha demostrado para animales muy diferentes y memorias asociadas con tareas bien disímiles. Desde babosas de mar que aprenden que un determinado sabor trae aparejado malestar, pasando por abejas que asocian un olor con una recompensa azucarada, o ratas que asocian un sonido con un leve choque eléctrico en las patas. Se puede concluir que se trataría de un proceso funcional para la vida de los organismos, es decir, una característica con valor adaptativo.
- ¿Por qué entraría en un nuevo estado de fragilidad una memoria que se encuentra consolidada? Se han barajado dos hipótesis como respuesta a esta pregunta, no necesariamente excluyentes. Una es que la reconsolidación permite incorporar a la memoria cambios ocurridos luego de su formación y consolidación originales, y conservar así su relevancia. La otra es que permite fortalecer la traza original. Así, el riesgo de perder información queda balanceado por los beneficios que se obtendrían del proceso.

Nuestro trabajo con cangrejos

El laboratorio en el que se desempeñan las autoras estudia los procesos de memoria en cangrejos desde hace treinta años, cuando Héctor Maldonado (1927-2010) inició tales investigaciones. Trabajamos con unos cangrejos pequeños (de aproximadamente 10cm), de dorso negruzco y resto del cuerpo blanco-rosado, que habitan entre otros lugares en los humedales costeros de San Clemente del Tuyú (especie *Neohelice granulata*). En su hábitat natural, son presa de aves como las gaviotas cangrejeras (*Larus atlanticus*) y escapan rápidamente cuando perciben

que su cercanía podría representar un peligro. En el laboratorio recreamos esa situación mediante la imagen de un cuadrado negro en una pantalla, de la forma que explica la siguiente nota de este número de CIENCIA HOY ('Cómo advertimos lo que se nos viene encima. Neuronas detectoras de colisiones'). Así, sometemos al animal a un contexto de aprendizaje.

En nuestros experimentos con un grupo de cangrejos comprobamos que, expuestos de modo reiterado al peligro, si bien inicialmente corren para escapar de él, luego se quedan inmóviles frente a la pantalla, pues advierten que el cuadrado negro no es un predador y no gastan más energía huyendo. Al día siguiente, cuando la memoria del episodio ya está consolidada, exponemos brevemente a una parte de los animales a idéntico contexto, y luego de ese recordatorio les aplicamos una droga que tiene efectos amnésicos. En paralelo, aplicamos la droga a los otros animales sin exponerlos al recordatorio. Comparando la reacción de ambos grupos, comprobamos que el estado de fragilidad en la memoria solo sobreviene entre los integrantes del primer grupo, es decir, entre los animales expuestos al recordatorio, en los que la droga amnésica tiene efecto y



Neohelice granulata. Dibujo Pablo Yungblut



Nehohice granulata. Fotos Diego Spivacow, revista digital *Anfibia*, UNSAM.

pierden la memoria que habían adquirido el día anterior. Los cangrejos que no pasan por el recordatorio mantienen la memoria a pesar de haber recibido la droga amnésica.

Sin embargo, no siempre que los animales recuerdan se exponen a perder la memoria. Hemos constatado en el laboratorio que una de las condiciones necesarias para que eso acontezca es que exista una incongruencia entre lo que ocurre cuando se recuerda y lo vivido durante el aprendizaje. Si lo que se les presenta para que evoquen es igual a lo que vieron cuando se formó el recuerdo, la memoria no se labiliza. En cambio, si sucede algo que no estaba presente cuando se formó esa memoria, que enfrenta al cangrejo con un hecho inesperado, se produce la labilización. Es como si la nueva información justificase —por así decirlo—, abrir el archivo de la memoria para sumarle los nuevos elementos.

En el ser humano

A la luz de lo explicado, toma relevancia la pregunta sobre la posibilidad de modificar las memorias de los seres humanos, por ejemplo las asociadas con eventos traumáticos o con el consumo de drogas, como también encontrar el mecanismo de formación de las memorias dañinas. En otras palabras: ¿se producirá la reconsolidación de memorias típicamente humanas como las que nos permiten recordar y narrar hechos o vivencias?

Los recuerdos de las vacaciones del año pasado o de la fiesta de anoche constituyen ejemplos de memorias declarativas, de las que tenemos conciencia y podemos narrar. En cambio, las memorias de acciones como caminar o andar en bicicleta no requieren una evocación consciente para expresarse.

Nuestro laboratorio abordó el estudio de memorias declarativas usando un tipo de aprendizaje inspirado en los pioneros trabajos de Herman Ebbinghaus (1859-1909), realizados en las universidades de Berlín, Breslau y Halle a fines de siglo XIX. En ellos, voluntarios memorizaban asociaciones entre pares de tres letras sin significado, como SRE-GLO. Con una computadora, creamos un contexto particular de luz, imagen y sonido en el que solicitamos a los participantes que recuerden cinco pares de tres letras. Luego presentamos a cada uno de ellos sucesivamente uno de los grupos de tres letras de cada par y les pedimos que digiten el otro en el teclado.

El resultado fue una réplica de los hallazgos obtenidos en cangrejos. Comprobamos que la memoria de las personas se vuelve frágil y, en consecuencia, se inicia el proceso de reconsolidación cuando se usa el mismo contexto de luz-imagen-música en que tuvo lugar el aprendizaje y se le presenta al voluntario un recordatorio de los pares de letras (para que recuerde el par asociado), pero se le impide que responda. Luego se le presenta al mismo sujeto una segunda situación de aprendizaje de similares características, con diferentes pares de letras y contexto de luz, imagen y sonido. Esta manipulación actúa como agente amnésico. En otras palabras, la discrepancia entre lo que el sujeto espera (completar la respuesta) y lo que ocurre (interrupción) es condición necesaria para que el agente amnésico pueda actuar, es decir, para que tenga lugar el proceso de labilización y posterior reconsolidación de la memoria reactivada.

Nos propusimos también establecer el valor biológico de este tipo de reconsolidación de la memoria. Por un lado, vimos que es posible facilitar la incorporación de nueva información a la memoria original. Encontramos, además, que iniciar varias veces el proceso de reconsolidación y dejar que la memoria se reestablece

la hace más precisa y persistente, es decir, la persona recuerda mejor los detalles y los retiene por más tiempo. Comprobamos así experimentalmente las dos funciones propuestas para el proceso de reconsolidación de la memoria en los seres humanos: por un lado, permite actualizar y, por el otro, fortalecer la traza cerebral de la información que se tiene guardada.

Posibles aplicaciones de la reconsolidación

El proceso de reconsolidación de la memoria se ha visto como una nueva herramienta para el diseño de terapias aplicables en tratamiento de patologías asociadas con trastornos de ansiedad, adicción a drogas y recuerdos traumáticos. Un obstáculo no menor es que posiblemente las memorias asociadas con desórdenes emocionales —causantes, por ejemplo, de estrés postraumático que afecta a víctimas de una violación o a ex combatientes de guerra— serían muy difíciles de labilizar, o por lo menos requerirían procedimientos especiales para lograr hacerlo.


Asimismo, si consideramos que la reconsolidación serviría para actualizar o fortalecer los recuerdos, su inclusión en nuevos protocolos terapéuticos podría ser provechosa en terapias de rehabilitación. En este tipo de terapia para rehabilitar la memoria se enseñan maneras de recuperar esa información guardada. Por lo tanto, esas memorias podrían fortalecerse si se aplican procedimientos que inicien repetidamente el proceso de reconsolidación, que harían más accesibles y recordables las memorias para los pacientes.

Por otro lado, la reconsolidación de la memoria podría aprovecharse en educación para incrementar la capa-

cidad de los estudiantes de retener lo aprendido. En ese sentido, los exámenes y las evaluaciones pueden considerarse una forma de reactivar y fortalecer la traza cerebral del conocimiento adquirido. Los resultados observados parecen apoyar esta idea, pues se ha encontrado que el desempeño de estudiantes que deben dar examen o someterse a evaluación es mejor que el de sus pares que simplemente repasan lo estudiado.

Conclusiones

El concepto de reconsolidación de la memoria apareció en escena hace unos quince años y sacudió la rígida estantería de los estudios de la memoria. Atrajo a muchos grupos de investigación en diversos países, lo que resultó en una minuciosa descripción del proceso. La nueva visión de la memoria como una entidad maleable abrió nuevos caminos terapéuticos y también proporcionó nuevos recursos para mejorar la adquisición de conocimiento.

Retomemos la imagen de que cada memoria es una caja, que abrirla es labilizarla y que reordenarla es reconsolidarla. En el laboratorio somos capaces de generar una nueva caja por medio de experimentos, y luego podemos manipular su contenido en busca de respuestas acerca de los mecanismos en juego. En la vida real tenemos un sinfín de recuerdos guardados —un sinfín de cajas—, y cada circunstancia con que nos enfrentamos podría estar evocando uno de esos recuerdos o abriendo alguna de las cajas. En este complejo escenario la pregunta central sobre los mecanismos que nos permiten aprender, recordar y usar esa información cobra más riqueza y nos invita a seguir buscando respuestas. 

LECTURAS SUGERIDAS

DUDAI Y, 2012, 'The restless engram: Consolidations never end', *Annual review of neuroscience*, 35: 227-247.

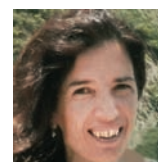
FORCATO C, RODRÍGUEZ ML & PEDREIRA ME, 2011, 'Repeated labilization-reconsolidation processes strengthen declarative memory in humans', *PloS one*, 6, 8, e23305.

MALDONADO H, 2008, *La memoria animal: adquisición, persistencia y olvido*, Eudeba, Buenos Aires.

PEDREIRA ME, PÉREZ-CUESTA L & MALDONADO H, 2004, 'Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction', *Learning & Memory*, 11: 579-585.

SCHILLER D & PHELPS EA, 2011, 'Does reconsolidation occur in humans?', *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 24.

SPIVAK ED, 2010, 'The crab *Neohelice* (= *Chasmagnathus*) *granulata*: An emergent animal model from emergent countries', *Helgoland Marine Research*, 64, 3: 149-154.



María E Pedreira

Doctora en ciencias biológicas, UBA.
Investigadora independiente del Conicet en el IFIBYNE.
mpedreira@fbmc.fcen.uba.ar



Laura Kaczer

Doctora en ciencias biológicas, UBA.
Investigadora asistente del Conicet en el IFIBYNE.
laurak@fbmc.fcen.uba.ar