

Aprendizaje y memoria implícita: mecanismos y neuroplasticidad

S. Machado ^{a,b}, C.E. Portella ^a, J.G. Silva ^{a,b}, B. Velasques ^{a,b}, V.H. Bastos ^{a,b},
M. Cunha ^{a,b}, L. Basile ^d, M. Cagy ^{a,c}, R.A. Piedade ^a, P. Ribeiro ^{a,b}

APRENDIZAJE Y MEMORIA IMPLÍCITA: MECANISMOS Y NEUROPLASTICIDAD

Resumen. Introducción. El aprendizaje y la memoria son procesos complejos que hace más de un siglo que desafían a los investigadores en su intento de esclarecer cuáles son los mecanismos básicos implicados. Objetivos. Revisar los mecanismos celulares y moleculares básicos implicados en el proceso de retención de procedimientos, proporcionar una visión global de los mecanismos básicos implicados en el almacenamiento de información mediante teorías y modelos de la memoria, y discutir los diferentes tipos de memoria y el papel del cerebelo como modulador de la memoria de procedimientos. Desarrollo. Los resultados experimentales de las últimas décadas establecieron nuevas direcciones en la participación de los procesos bioquímicos y celulares relacionados con la consolidación de la información en el sistema nervioso. Conclusiones. Los circuitos neuronales implicados en la adquisición y consolidación de la memoria aún no se conocen del todo, ni tampoco la localización de la memoria en el sistema nervioso. Numerosos factores intrínsecos y extrínsecos interfieren en estos procesos, como los mecanismos moleculares (potenciación y depresión a largo plazo) y celulares, que responden a la comunicación y transmisión entre las células nerviosas, y los factores que proceden del medio externo, capaces de propiciar, a través de las asociaciones de sucesos, la formación de nuevas memorias o de desviar al sujeto de su foco principal. La memoria no es un hecho único; se subdivide en declarativa y no declarativa, o, cuando se refiere al tiempo de duración, en memoria de corta y larga duración. Además, no se puede afirmar que la memoria constituya un proceso aislado, dada su relación con los mecanismos neuronales del aprendizaje. [REV NEUROL 2008; 46: 543-9]

Palabras clave. Aprendizaje. Cerebelo. Hipocampo. LTD. LTP. Memoria implícita. Neurona.

INTRODUCCIÓN

El aprendizaje y la memoria son procesos correlacionados capaces de sufrir modificaciones en función de los estímulos ambientales. Desde el punto de vista procedimental, no se consigue separar el aprendizaje de la memoria, ni resulta posible realizar dicha distinción dentro del circuito neuronal [1]. La medida de lo aprendido se relacionaría con la memoria, siendo ésta la expresión de la capacidad de recuperar informaciones adquiridas [2]. Por tanto, los dos procesos tienen una relación íntima. En el 'lenguaje' del sistema nervioso, aprender significa producir una referencia básica a través de los patrones neuronales construidos e incorporados a lo largo de las diversas etapas comprendidas entre el nacimiento y la madurez [3]. El aprendizaje y la memoria se incorporan durante toda la vida, lo cual nos permite prepararnos para una situación de respuesta ante un estímulo anteriormente vivido [4]. En este contexto, el aprendizaje es el proceso gracias al cual los seres humanos y los animales adquirimos conocimientos sobre el ambiente que nos rodea. La memoria sería la capacidad del individuo de retener y utilizar informaciones de diferentes maneras y en diferentes períodos [5]. Así pues, este estudio tiene como objetivo revisar los mecanismos celulares y moleculares básicos implicados en el proceso de retención de procedimientos, proporcionar una visión glo-

bal de los mecanismos básicos que participan en el almacenamiento de informaciones mediante teorías y modelos de memoria, y discutir los diferentes tipos de memoria y el papel del cerebelo como modulador de la memoria procedimental. En ese sentido, se ha llevado a cabo una revisión de la bibliografía existente sobre el tema del aprendizaje y la memoria implícita, en base a artículos de revisión de los últimos siete años indexados en la base de datos Medline y, posteriormente, a los artículos originales citados en esas referencias, si se consideraban importantes para el objetivo propuesto.

LA CÉLULA NERVIOSA

El cerebro se compone de billones de células nerviosas que, a lo largo de su trayectoria, se organizan y reorganizan en busca del equilibrio y desarrollo de diversas funciones. Las neuronas son las principales células nerviosas y se distribuyen por el sistema nervioso central y periférico [6]. Es a través de la comunicación entre estas células que los seres humanos obtienen información sobre su ambiente. Estas informaciones se procesan mediante diferentes receptores sensoriales y son transformadas por el cerebro en percepciones en el control del movimiento [7]. Tales actividades se llevan a cabo utilizando sólo neuronas y sus conexiones [8].

Las neuronas constituyen la maquinaria de comunicación en el sistema nervioso. Estas células nerviosas son los elementos primarios responsables de la transmisión de información de una célula nerviosa a otra, lo que permite al organismo percibir, interpretar e interactuar con el medio externo [6]. Se diferencian de las células de la glía (otro tipo de célula nerviosa) en la capacidad de recibir (input) y emitir (output) informaciones a través de variaciones del potencial eléctrico de sus membranas [9]. Los experimentos realizados a finales del siglo XIX por Ramón y

Aceptado tras revisión externa: 01.04.08.

^a Laboratorio de Cartografía Cerebral e Integración Sensomotora. Instituto de Psiquiatría (IPUB). Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ). ^b Instituto Brasileño de Biociencias Neuronales (IBBN). ^c División de Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Salud Comunitaria. Universidad Federal Fluminense (UFF). Río de Janeiro. ^d Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina (USP). São Paulo, Brasil.

Correspondencia: Dr. Sergio Machado. Rua Professor Sabóia Ribeiro, 69. Apto. 104. CP 22430-130. Leblon, RJ, Brasil. E-mail: secm80@ig.com.br

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Cajal empezaron a esclarecer las premisas básicas de la estructura neuronal. Gracias al uso de los métodos de impregnación con plata desarrollados por Golgi fue posible distinguir las cuatro regiones morfológicamente diferentes de la neurona: el cuerpo celular, las dendritas, el axón y sus terminaciones presinápticas, que desempeñan un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria [11].

El cuerpo celular (soma) es el centro metabólico de la neurona y contiene el núcleo como mecanismo sintetizador de neurotransmisores [12]. En el núcleo se encuentra casi la totalidad del ADN y ARN neuronales. Constituye un compartimiento clave en la estructura de la neurona, ya que la transcripción del ARN mensajero tiene lugar en su interior. Investigaciones recientes indican que la consolidación de la memoria depende de la síntesis de moléculas de proteínas y del ARN mensajero. La transcripción del ARN, a su vez, se asocia al período de consolidación de la memoria y a la forma de presentación del estímulo [13]. Las prolongaciones parten del cuerpo celular y se ramifican en forma de pequeños arbustos (dendritas). A través de las dendritas, cada neurona recibe informaciones que proceden del resto de neuronas a las que se encuentra asociada [14].

En este contexto, las neuronas se clasifican de tres maneras diferentes. La primera clasificación corresponde al número de neuritas (axones y dendritas) que se extienden a partir del cuerpo celular; según esta clasificación, se distinguen neuronas unipolares (con una única neurita) o bipolares (con dos neuritas) [15]. La segunda clasificación se basa en las dendritas y diferencia entre neuronas sensoriales, interneuronas o neuronas motoras. Cada una de ellas realiza una función específica y presenta una morfología distinta. La neurona sensorial es la más compleja: sus dendritas están directamente unidas al axón, lo que hace que el cuerpo celular se desvíe hacia uno de sus lados [14]. Las interneuronas engloban células de asociación, células piramidales y células de Purkinje. Por último, las neuronas motoras presentan una extensa red dendrítica, un cuerpo celular considerablemente grande y un largo axón que se extiende hasta los músculos. Un tercer sistema de clasificación de las neuronas, funcionalmente más específico, se basa en el uso de los neurotransmisores [16]. Los colinérgicos emplean acetilcolina como mensajero químico; los adrenérgicos, epinefrina; los noradrenérgicos, norepinefrina, y los peptidérgicos, los péptidos [14].

MODELOS TEÓRICOS DE LA MEMORIA

A principios del siglo XX, el psicólogo experimental Karl Lashley (1890-1958) elaboró uno de los primeros modelos de la memoria distribuida. Este modelo contrariaba la visión de la época, basada en creer la existencia de un lugar específico de la corteza responsable del almacenamiento de la información. Tal postura era defendida por un grupo de investigadores conocidos como ‘localizacionistas’ [17]. Este modelo teórico, en cierta medida, se utiliza hoy día, aunque en lugar de buscar un ‘lugar de la memoria’, los científicos buscan las modificaciones en la transmisión neuronal [18]. En este contexto, el objetivo de Lashley era, en principio, encontrar un lugar de la memoria, pero alteró esa concepción a lo largo de sus investigaciones [19].

En concreto, Lashley ideó un experimento consistente en un laberinto donde dos grupos de ratones debían encontrar la salida. En un grupo, todos los ratones eran sanos y, a pesar de algu-

na dificultad inicial, encontraban la salida. Con la repetición de la tarea, este grupo aumentó la velocidad de ejecución, consiguiendo salir cada vez más rápidamente del laberinto. El otro grupo sufría lesiones de extensión variada en diferentes partes del encéfalo. Lashley apreció que cuanto mayor era la cantidad de tejido afectado, más tiempo tardaba el animal en salir del laberinto, independientemente de la localización de la lesión. Ante ese resultado, Lashley concluyó que la memoria se localizaba de forma distribuida en el sistema nervioso. Estos hallazgos constituyeron la base de la postura antilocalizacionista de la memoria; esta postura proponía que diferentes áreas corticales contribuían en igual medida al proceso de formación de la memoria [20]. Hoy día se sabe que Lashley interpretó erróneamente su experimento, ya que no todas las áreas corticales contribuyen en igual medida a la memoria. Sin embargo, sus descubrimientos fueron significativos porque contribuyeron al entendimiento de los procesos implicados en el almacenamiento de la información [19].

El discípulo más conocido de Lashley, el canadiense Donald Hebb (1904-1985), propuso que un grupo de neuronas, denominado ‘agrupación de células’, se activaba simultáneamente en la corteza cerebral para representar un suceso o un objeto [21]. Si ese suceso u objeto accediese a la corteza a través de la audición, afectaría a las áreas auditivas; si fuera a través de la visión, a las áreas visuales; si lo hiciera a través de una habilidad manual, a las áreas motoras, y así se llevaría a cabo un proceso de autoorganización en la corteza [22,23]. Además de imaginar que estas células debían estar interconectadas –en una época en la que las sinapsis aún no se habían descubierto–, en el modelo de Hebb este objeto se conservaba en una memoria a corto plazo. Así, su evocación repetida reforzaría las conexiones entre este grupo de células nerviosas. Tras el aprendizaje, la activación de tan sólo una parte del circuito conduciría a la activación de su representación completa [24].

En la búsqueda de la descripción de los mecanismos mentales utilizados en la memoria, diversos investigadores intentaron establecer una secuencia de procesos. Todo proceso mnemónico comienza con la adquisición, que consiste en la entrada de un suceso en el circuito neuronal ligado a la memoria [25]. Por suceso se entiende cualquier acontecimiento susceptible de memorizarse –un pensamiento, un gesto, un objeto–, que puede originarse tanto en el medio externo como en el interno [26]. Generalmente, estos sucesos son complejos, lo que hace que los sistemas de memoria utilicen un proceso de selección y permitan solamente la adquisición de aspectos relevantes [27]. Aunque este proceso de selección sea aún desconocido, podemos ejemplificarlo fácilmente cuando intentamos recordar una jugada en el contexto de un partido de fútbol: sólo conseguimos recordar algunos momentos y no la ‘escena’ como un todo.

Tras la adquisición, estos sucesos se almacenan por algún tiempo, que puede oscilar entre algunos segundos y muchos años. Este fenómeno se denomina ‘retención’. En cuanto al tiempo de retención, podemos clasificar la memoria en memoria de corta duración y de larga duración [28]. La memoria de corta duración posee una capacidad de retención de segundos, minutos u horas. Se sitúa en el momento presente, lo que garantiza su secuencia lógica. La memoria de larga duración se extiende a horas o días y es responsable, principalmente, de la historicidad del individuo [14]. En la transcurso de este artículo se presentará la memoria en cuanto a su tipología, haciendo uso de su división en declarativa y no declarativa.

TIPOS DE ALMACENAMIENTO: SUCESOS Y PROCEDIMIENTOS

Las investigaciones recientes indican la existencia de dos tipos de memoria capaces de sintetizar el proceso de almacenamiento de la información: memoria declarativa y no declarativa. La memoria declarativa sería aquella capaz de ‘retener’ números, hechos, acontecimientos y otras situaciones conscientes; por este motivo, también se denomina ‘memoria explícita’ [29]. Dado que puede adquirirse rápidamente, también se puede olvidar con la misma velocidad [30]. Por esta razón, esta memoria provoca cambios poco significativos en las conexiones sinápticas que se distribuyen por toda la corteza [31]. En la región del lóbulo temporal se localizan las principales estructuras nerviosas implicadas en la memoria declarativa, como el hipocampo y la corteza entorrinal [32]. Además de la asociación que mantienen entre sí, también se comunican con otras regiones corticales.

Existen regiones, denominadas ‘moduladoras’, que actúan en la formación de las memorias declarativas. Entre otras estructuras se encuentran la amígdala –localizada en la fase inicial del lóbulo temporal–, la sustancia negra, los núcleos del rafe y el núcleo basal de Meynert [33]. La amígdala es la estructura que recibe el primer impacto de las hormonas periféricas (corticoides, adrenalina) liberadas en la sangre como resultado del estrés o fuertes emociones en el momento de formación de la memoria [34]. Las otras regiones reguladoras de los estados de ánimo, la ansiedad, la alerta y las emociones son responsables de la liberación de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina, serotonina y acetilcolina. Este proceso se lleva a cabo mediante el contacto de sus axones con el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, la corteza cingulada y la corteza parietal [33].

La memoria no declarativa se encarga de informaciones más subjetivas, como la sensación de miedo que afecta a la amígdala y el aprendizaje de las habilidades motoras, los hábitos y comportamientos. Ese tipo de almacenamiento se denomina ‘memoria de procedimientos’ [35]. Aunque la memoria de procedimientos también se almacena en la corteza, su recuperación es diferente a la de la memoria declarativa. La memoria de procedimientos se recupera de manera inconsciente: por ejemplo, una vez se ha aprendido a ir en bicicleta y se codifica este hecho, sólo se podrá demostrar con la realización específica de dicha tarea [36]. Aunque pasen algunos años, en el momento en el que el sujeto se encuentra ante el vehículo de dos ruedas, lo identificará (memoria declarativa) y seleccionará la mecánica adecuada al movimiento, aunque no siempre sea posible declararla. Otro ejemplo de memoria de procedimientos es la demostrada por un sujeto mediante la experiencia de enumerar todas las ventanas de su propia residencia (el sujeto debe recordar el número de ventanas de su casa). Para dar la respuesta se precisa una organización mental estratégica que le permita visualizar el lugar y efectuar el recuento, creando así una conducta de procedimientos [37,38].

La memoria no declarativa, frecuentemente denominada ‘memoria implícita’, es el resultado de la experiencia adquirida a lo largo del tiempo por el individuo. La formación de este tipo de memoria requiere cambios duraderos en las conexiones sinápticas y se adquiere mediante la práctica y la repetición de los hechos que deben aprenderse, dando lugar a un aprendizaje de larga duración [39]. Las regiones responsables son, básicamente, el núcleo caudado (inervado por la sustancia negra) y el cerebelo. Sin embargo, algunas veces la memoria de procedimientos hace uso también de los lóbulos temporales. Ese tipo de memoria difícilmente falla y sufre modulación por variables emocionales. Su ma-

yor influencia proviene de la vía sustancia negra-núcleo caudado, responsable, por ejemplo, de la aparición de temblores o alteraciones del tono muscular ante una perturbación emocional [40].

APRENDIZAJE: MODELOS CONDICIONANTES

Como la memoria, el aprendizaje no es un proceso único, sino que tiene dos formas principales. Una forma, considerada explícita, se relaciona con los procesos cognitivos; la otra, considerada implícita, con los procesos motores o el aprendizaje verbal, sin ser dependiente de los procesos cognitivos [41]. Las formas implícitas de aprendizaje pueden ser no asociativas o asociativas. En la primera, la respuesta a un estímulo se produce en función del tiempo y se observa a través del comportamiento. Existen dos tipos de aprendizaje no asociativo: habituación y sensibilización [42]. La habituación se entiende como la reducción de la eficiencia al estímulo que, por no ser significativo, conduce a ignorarlo. La sensibilización es la intensificación de la respuesta en función de un fuerte estímulo capaz de producir incluso la percepción de estímulos que, anteriormente al hecho, se consideraban débiles [43].

Bajo el punto de vista neurofisiológico, las formas simples del aprendizaje implícito producen alteraciones en la eficacia de la transmisión sináptica. En modelos animales, a través de experimentos realizados con el molusco *Aplysia californica* fue posible observar mecanismos sensoriales asociados a la memoria [44]. En particular, la aplicación de estímulos inocuos (chorros de agua) repetidamente en el sifón del molusco producía una disminución en los potenciales sinápticos disparados por la neurona sensorial en las interneuronas y en las neuronas motoras (habituación). Se supone que tal fenómeno es el resultado de la disminución de la cantidad de glutamato liberado por la terminación presináptica y de la reducción de la capacidad de las vesículas. Las vesículas contienen transmisores que previenen tanto su movilización hacia la zona activa como la disponibilidad para una nueva liberación [45]. Esa reducción de la eficacia sináptica puede durar varios minutos, y también pueden producirse alteraciones duraderas en las conexiones sinápticas del área activada (alteraciones plásticas) [46]. Este hecho produce el almacenamiento de una memoria reflexiva simple, que no se restringe a un solo lugar, pero que se distribuye a lo largo del circuito neuronal y probablemente representa el proceso de memoria a corto plazo para la habituación [47].

Siendo considerada más compleja que la habituación en el proceso de aprendizaje no asociativo, la sensibilización puede durar minutos, días o incluso semanas [48]. En el estudio con el molusco citado fue posible observar que la aplicación de un único estímulo nocivo en la cabeza o en el pie provocó una modificación en las conexiones sinápticas del circuito neuronal del reflejo de retirada de las branquias, en las neuronas sensoriales, interneuronas o neuronas motoras [49]. Este hecho lleva a considerar que un mismo grupo de conexiones sinápticas puede responder a la habituación o a la sensibilización. Mientras que la habituación provoca una reducción de la fuerza sináptica, la sensibilización origina una facilitación de ésta. En otras palabras, las neuronas facilitadoras (algunas de las cuales son serotoninérgicas) intensifican la liberación de transmisor en las sinapsis de las terminaciones de las neuronas sensoriales, al aumentar la cantidad del segundo mensajero [50].

El aprendizaje asociativo se caracteriza por asociaciones entre hechos. Podemos diferenciar entre condicionamiento clásico

y condicionamiento operador. En el condicionamiento clásico se produce la relación estímulo-respuesta, donde el primer estímulo evoca una respuesta que se puede medir de forma diferente a aquella que se produce como resultado de la aplicación del segundo estímulo. El primero es el estímulo incondicionado, que no requiere entrenamiento o preparación anticipada a la respuesta; el segundo es la estimulación condicionada, que necesita del entrenamiento específico sobre la acción motora pretendida [51]. Este aprendizaje no presenta un intervalo de tiempo entre el estímulo condicionado y el incondicionado, el factor fundamental para que se produzca una convergencia de los estímulos sobre las neuronas sensoriales individuales. Esa peculiaridad promueve una facilitación presináptica y su intensidad de acción es inversamente proporcional al intervalo de tiempo aplicado. Esa facilitación se conoce como potenciación a largo plazo –*long-term potentiation* (LTP)–. El condicionamiento operador es la asociación de un comportamiento particular a un estímulo significativo, una relación estímulo-comportamiento orgánico donde el acto motor es consecuencia de una respuesta neurofisiológica a un suceso [52].

NEUROQUÍMICA DEL APRENDIZAJE DE LA MEMORIA

Los estudios sobre los mecanismos celulares y moleculares del aprendizaje y la memoria tienen su foco principal en la plasticidad sináptica promovida por la LTP y por la depresión a largo plazo –*long-term depression* (LTD)– [53]. Investigaciones recientes demuestran que ambas se relacionan directamente con los estadios de aprendizaje de la memoria. El fenómeno resultante de las alteraciones bioquímicas que comportan modificaciones plásticas duraderas, la LTP, se puede observar en diversas sinapsis por todo el sistema nervioso central, y su acción puede prolongarse durante horas, días o semanas. Tales investigaciones se centran en la región del hipocampo, dada su estructura y organización simples. Incluso el mismo hecho de mantenerlo *in vitro* durante muchas horas posibilita la observación de modificaciones sinápticas inducidas por estímulos eléctricos [54]. El hipocampo está formado por dos áreas principales: el cuerno de Amón, subdividido en las regiones CA1, CA2, CA3 y CA4, y el giro dentado. Esta estructura recibe como aferentes las fibras perforantes que establecen sinapsis con las células granulares del giro dentado. Los axones de las células granulares se extienden hasta la región CA3, estableciendo sinapsis con las dendritas de las células piramidales [55].

La presencia de LTP en regiones implicadas en la memoria declarativa, como el hipocampo y la neocorteza, se considera significativa; tal hecho fomenta la hipótesis de su participación en la formación de la memoria y el aprendizaje [56,57]. En un experimento reciente, un grupo de ratones se sometió a un entrenamiento (1 hora al día durante 3-5 días) consistente en aprender una tarea específica: alcanzar una caja con alimento y con un orificio que permitía el acceso a su interior de un solo individuo. Tras el entrenamiento fue posible observar, gracias a la muestra de la corteza motora, que la amplitud de los ‘potenciales de campo’ en la región contralateral del individuo entrenado aumentó significativamente en relación al hemisferio opuesto del que no se entrenó. Además, la cantidad de LTP que podía inducirse en un ratón entrenado fue menor que en el grupo control. Esto sugiere que el efecto del entrenamiento, en principio, se produjo como resultado de los mismos mecanismos que la LTP [57].

A partir de la teoría de Hebb se desarrollaron diferentes investigaciones. Como se ha descrito con anterioridad, Hebb defendía que la conexión sináptica se fortalecería cuando las neuronas pre y postsinápticas se activaran simultáneamente [58].

En la actualidad se sabe que la actividad de la célula presináptica igualada con un nivel específico de despolarización de la célula postsináptica interfiere en este proceso. Una fuerte despolarización provoca la LTP, y una débil despolarización, la LTD [59]. Así, los mecanismos responsables de la inducción de la LTP difieren de acuerdo con la región implicada. A partir de esa constatación, fue posible observar que la LTP puede tener características diferenciadas, como cooperatividad (activación mediante múltiples entradas a la célula nerviosa), asociatividad (activación simultánea de neuronas pre y postsinápticas) y especificidad (se produce específicamente en la zona de entrada del estímulo, sin afectar a otras áreas). Tales características se pueden presentar de manera conjunta o aislada [60].

En la región CA1 del hipocampo, por ejemplo, la LTP presenta características cooperativas, asociativas y de especificidad. Las sinapsis entre las colaterales de Schaffer y las dendritas de las células piramidales de CA1 son glutamatérgicas. La membrana postsináptica de las prolongaciones dendríticas posee tres tipos de receptores glutamatérgicos: el tipo NMDA, el tipo no NMDA (AMPA) y el tipo metabotrópico. Tras la acción de potencial excitador, el glutamato se libera en la hendidura sináptica de las colaterales de Schaffer, activando en primer lugar el receptor no NMDA (AMPA), que abre el paso de Na^+ y K^+ generando una fuerte despolarización de la membrana postsináptica y poniendo en movimiento el Mg^+ , que normalmente bloquea el canal del receptor NMDA, lo que provoca su apertura. Esa apertura posibilita un aumento del flujo de cationes monovalentes en la membrana y de gran cantidad de Ca^{++} del exterior hacia el interior de las prolongaciones a través del canal. Como un efecto ‘cascada’, la despolarización induce la apertura de otros canales de Ca^{++} (no ligados al receptor NMDA), amplificando su efecto [61].

La prolongación del fenómeno de la LTP en la región CA1 puede relacionarse con el óxido nítrico (NO), gas que procede de la acción del enzima NO-sintetasa (localizado en las prolongaciones dendríticas de las células piramidales de CA1), activado por las cinasas dependientes de Ca^{++} resultantes de la presencia de la LTP. Este gas permite a la célula presináptica aumentar la liberación del glutamato, dando continuidad al proceso. La presencia de LTP en el proceso anteriormente descrito se produce en un formato simplificado, ya que existen evidencias de otros factores que interfieren e interactúan en su desencadenamiento, por ejemplo, ciertas proteínas (proteína G, CaMKII, proteína cinasa C, AMP cíclico, tirosinasa Src y MAPK). La misma incertidumbre puede extenderse a la participación de los mensajeros retrógrados (NO, monóxido de carbono, ácido araquidónico y activadores de plaquetas). Hasta el momento no existen evidencias que apoyen el grado de participación de éstos [62].

Otro tipo de plasticidad sináptica es el fenómeno de la LTD. Al igual que la LTP, la LTD depende de las alteraciones en las conexiones sinápticas y de la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje. En contraposición a lo que ocurre en la LTP, donde la comunicación entre las células se fortalece y se potencia, el fenómeno de la LTD provoca depresión en la célula postsináptica durante un largo período (mínimo 1 hora) disminuyendo, en consecuencia, su respuesta al suceso. La LTD se detectó en varias regiones del encéfalo, aunque se sabe muy po-

co sobre esta forma de plasticidad. El cerebelo y el hipocampo fueron los lugares donde la evaluación experimental fue eficiente, dada la facilidad de la retirada y mantenimiento de sus partes *in vitro*, en condiciones ideales durante un largo período. Otros factores importantes fueron la simplicidad del circuito hipocampal y el amplio conocimiento de los procesos básicos que implican las relaciones sinápticas cerebelares [63].

CEREBELO E HIPOCAMPO: FUNCIONES EN LA MEMORIA DE PROCEDIMIENTOS

El cerebelo es efectivamente conocido por su participación en el control y regulación motora en los vertebrados. Es una región en donde la plasticidad sináptica está presente en todo momento [40]. Existen estudios que atribuyen al cerebelo otras importantes participaciones, como en el aprendizaje motor y en la memoria [64]. La corteza cerebelar está formada por tres capas principales: la molecular, la de las células de Purkinje y la de las células granulares [14]. Las células de la capa de Purkinje presentan axones largos que se comunican a través de las sinapsis con las neuronas de los núcleos cerebelares profundos. Tales núcleos representan la principal vía de salida del cerebelo y reciben influencias tanto excitadoras como inhibitorias [65].

Las investigaciones muestran que la LTD en el cerebelo constituye un mecanismo molecular que depende de dos principios básicos: especificidad a la entrada y asociatividad [66]. Esta propiedad se relaciona con la sinapsis establecida entre una fibra paralela y una célula de Purkinje, al mismo tiempo que se produce estimulación pareada de las fibras trepadoras con estas células [62], que se detecta en sus dendritas como resultado de la LTD en las células de Purkinje. Este hecho lleva a tomar en consideración la fuerte despolarización generada en esta región por las fibras trepadoras, que permite la firme apertura de los canales de Na^+ y Ca^{++} , ambos dependientes del voltaje. Esta facilitación provoca un potencial postsináptico excitador elevado, que genera un potencial de acción en la célula postsináptica [67].

El aumento de la concentración de Ca^{++} es una señal considerada como crítica para la inducción de la LTD. Este hecho se comprobó a partir de un experimento en el cual, al inyectar un quelante de Ca^{++} —sustancia que se une al calcio impidiendo el aumento de su concentración—, la LTD no se detectó en la dendrita de la célula de Purkinje [68]. Otro factor importante es el aumento de Na^+ en esta región. Su entrada está favorecida por uno de los receptores del glutamato, denominado AMPA. El otro receptor postsináptico implicado en este evento es el receptor glutamatérgico metabotrópico, que al acoplarse a la fosfolipasa C mediante la proteína G, activa un segundo mensajero. Éste es el responsable de la activación de la proteincinasa C y se cree que esta proteína interfiere en el cierre de parte de los canales despolarizantes [69].

Los tres hechos antes citados (el aumento de las concentraciones de Ca^{++} y de Na^+ y la activación de la proteincinasa S) son considerados por varios autores como los responsables de la LTD cerebelar, siempre que se produzcan simultáneamente [70]. Existe una reducción en el número de receptores AMPA en la membrana postsináptica y la consecuente disminución de las corrientes excitadoras, produciendo una respuesta final de poca sensibilidad al glutamato [71]. Lo que sucede tras esta fase aún no está definido. Se cree que el aprendizaje asociativo se relaciona con la etapa de simultaneidad de los sucesos y la memoria en el período de disminución de la respuesta a un estímulo [56].

La LTD también se ha descrito en el hipocampo siguiendo las mismas propiedades que la LTP hipocampal y la misma lógica que la LTD cerebelar, que promueve una disminución de la efectividad sináptica [62]. Se sabe que el hipocampo es capaz de modificar bidireccionalmente el rumbo de sus respuestas, dependiendo de la entrada del estímulo y de la asociación de éste con la despolarización de la célula postsináptica. Cuando esta célula esté débilmente despolarizada por otros impulsos y reciba un nuevo estímulo, se producirá la LTD. Las células responsables de la bidireccionalidad acaecida en el hipocampo se conocen como células de lugar y se justifica su cambio en la respuesta a un nuevo estímulo y la disminución a un estímulo antiguo [14].

El análisis de la LTD se realizó al principio en la región CA1 y, posteriormente, se observó en las colaterales de Schaffer a partir de la estimulación prolongada y de baja frecuencia. Se conoce como sinapsis específica, ya que tan sólo ha disminuido la respuesta en la vía previamente estimulada [72]. Los mismos factores que probablemente son responsables de la LTD cerebelar aparecen también en esta estructura: el aumento de Ca^{++} en la región postsináptica, la activación de los receptores NMDA, la internalización de los receptores AMPA y la activación de las proteínas fosfatasa [73].

CONCLUSIÓN

Los mecanismos neuronales implicados en la adquisición y consolidación de la memoria no se conocen aún del todo, ni tampoco la localización de la memoria en el sistema nervioso. Se sabe que muchos factores intrínsecos y extrínsecos interfieren en estos procesos, como los mecanismos moleculares (LTP y LTD) y celulares que responden a la comunicación y transmisión entre células nerviosas y los factores procedentes del medio externo, capaces de propiciar, a través de la asociación de sucesos, la formación de nuevas memorias, o bien de perjudicar, desviando al sujeto de su foco principal. En realidad, la memoria no es un suceso único, sino que se divide en declarativa y no declarativa o, cuando se hace referencia a su duración, en memoria de corta o de larga duración. Además, no se puede afirmar que la memoria constituya un proceso aislado, en vista a su relación con los mecanismos neuronales del aprendizaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poolton JM, Masters RS, Maxwell JP. The relationship between initial errorless learning conditions and subsequent performance. *Hum Mov Sci* 2005; 24: 362-78.
2. Hummel F, Andres F, Altenmuller E, Dichgans J, Gerloff C. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain* 2002; 125: 404-20.
3. Martel G, Millard A, Jaffard R, Guillou JL. Stimulation of hippocampal adenylyl cyclase activity dissociates memory consolidation processes for response and place learning. *Learn Mem* 2006; 13: 342-8.
4. Levitt T, Fugelsang J, Crossley M. Processing speed, attentional capacity, and age-related memory change. *Exp Aging Res* 2006; 32: 263-95.
5. Etchepareborda MC, Abad-Mas L. Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Rev Neurol* 2005; 40: 79-83.
6. Duque-Parra JE. Células nerviosas: glía (células ependimarias son glía) y neuronas únicamente. *Rev Neurol* 2003; 37: 199-200.
7. Teixeira LA, Chua R, Nagelkerke P, Franks IM. Use of visual information in the correction of interceptive actions. *Exp Brain Res* 2006; 175: 758-63.

8. Vislay-Meltzer RL, Kampff AR, Engert F. Spatiotemporal specificity of neuronal activity directs the modification of receptive fields in the developing retinotectal system. *Neuron* 2006; 50: 101-14.
9. Suzumura A, Takeuchi H, Zhang G, Kuno R, Mizuno T. Roles of gliaderived cytokines on neuronal degeneration and regeneration. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1088: 219-29.
10. Louis E, Degli Esposti Boschi C, Ortega GJ, Fernández E. Role of transport performance for neuron cell morphology. *FASEB J* 2007; 21: 866-71.
11. Nieus T, Sola E, Mapelli J, Saftenku E, Rossi P, D'Angelo E. LTP regulates burst initiation and frequency at mossy fiber-granule cell synapses of rat cerebellum: experimental observations and theoretical predictions. *J Neurophysiol* 2006; 95: 686-99.
12. Nevian T, Larkum ME, Polsky A, Schiller J. Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a direct patch-clamp recording study. *Nat Neurosci* 2007; 10: 206-14.
13. Nikitin VP, Kozirev SA. Transcription factor serum response factor is selectively involved in the mechanisms of long-term synapse-specific plasticity. *Neurosci Behav Physiol* 2007; 37: 83-8.
14. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Princípios da neurociência*. São Paulo: Manole; 2002.
15. DeFelipe J. Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramon y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends Neurosci* 2002; 25: 481.
16. Hoshino O. Coherent ongoing subthreshold state of a cortical neural network regulated by slow- and fast-spiking interneurons. *Network* 2006; 17: 351-71.
17. Glassman RB. Topology and graph theory applied to cortical anatomy may help explain working memory capacity for three or four simultaneous items. *Brain Res Bull* 2003; 60: 25-42.
18. Fuster JM. The cognit: a network model of cortical representation. *Int J Psychophysiol* 2006; 60: 125-32.
19. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 82: 171-7.
20. Bruce D. Fifty years since Lashley's. In search of the engram: refutations and conjectures. *J Hist Neurosci* 2001; 10: 308-18.
21. Casanova-Sotolongo P, Casanova-Carrillo P, Casanova-Carrillo C. La memoria. Introducción al estudio de los trastornos cognitivos en el envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol* 2004; 38: 469-72.
22. Brown JW, Bullock D, Grossberg S. How laminar frontal cortex and basal ganglia circuits interact to control planned and reactive saccades. *Neural Netw* 2004; 17: 471-510.
23. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Rev Neurol* 2005; 40: 289-97.
24. Molter C, Salihoglu U, Bersini H. The road to chaos by time-asymmetric hebbian learning in recurrent neural networks. *Neural Comput* 2007; 19: 80-110.
25. Ruiz-Contreras A, Cansino S. Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Rev Neurol* 2005; 41: 733-43.
26. Khan AZ, Pisella L, Rossetti Y, Vighetto A, Crawford JD. Impairment of gaze-centered updating of reach targets in bilateral parietal-occipital damaged patients. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1547-60.
27. Poolton JM, Maxwell JP, Masters RS, Raab M. Benefits of an external focus of attention: common coding or conscious processing? *J Sports Sci* 2006; 24: 89-99.
28. Nacher V, Ojeda S, Cadarso-Suárez C, Roca-Pardinas J, Acuña C. Neural correlates of memory retrieval in the prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 925-36.
29. Fell J, Fernández G, Klaver P, Axmacher N, Mormann F, Haupt S et al. Rhinal-hippocampal coupling during declarative memory formation: dependence on item characteristics. *Neurosci Lett* 2006; 407: 37-41.
30. Manns JR, Eichenbaum H. Evolution of declarative memory. *Hippocampus* 2006; 16: 795-808.
31. Kohler S, Danckert S, Gati JS, Menon RS. Novelty responses to relational and non-relational information in the hippocampus and the parahippocampal region: a comparison based on event-related fMRI. *Hippocampus* 2005; 15: 763-74.
32. Buffalo EA, Bellgowan PS, Martin A. Distinct roles for medial temporal lobe structures in memory for objects and their locations. *Learn Mem* 2006; 13: 638-43.
33. Paz R, Pelletier JG, Bauer EP, Pare D. Emotional enhancement of memory via amygdala-driven facilitation of rhinal interactions. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1321-9.
34. Hammond RS, Bond CT, Strassmaier T, Ngo-Anh TJ, Adelman JP, Maylie J, et al. Small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel type 2 (SK2) modulates hippocampal learning, memory, and synaptic plasticity. *J Neurosci* 2006; 26: 1844-53.
35. Hotermans C, Peigneux P, Maertens de Noordhout A, Moonen G, Maquet P. Early boost and slow consolidation in motor skill learning. *Learn Mem* 2006; 13: 580-3.
36. De Carvalho-Machado SE, Marques-Da Cunha M, Do Vale-Bastos VH, Veiga-Dias Alves H, Cagy M, McDowell K, et al. Modificaciones en la distribución de potencia en función de la consolidación de la memoria implícita mediante una tarea de dactilografía. *Rev Neurol* 2005; 41: 635-8.
37. Poldrack R, Clark J, Pare-Blagoev E, Shohamy D, Creso-Moyano J, Myers C, et al. Interactive memory systems in the human brain. *Nature* 2001; 414: 546-50.
38. Robertson EM, Cohen DA. Understanding consolidation through the architecture of memories. *Neuroscientist* 2006; 12: 261-71.
39. Press DZ, Casement MD, Pascual-Leone A, Robertson EM. The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 25: 375-8.
40. Hernández-Muela S, Mulas F, Mattos L. Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos. *Rev Neurol* 2005; 40: 57-64.
41. Mitchell DB. Nonconscious priming after 17 years: invulnerable implicit memory? *Psychol Sci* 2006; 17: 925-9.
42. Simons-Weidenmaier NS, Weber M, Plappert CF, Pilz PK, Schmid S. Synaptic depression and short-term habituation are located in the sensory part of the mammalian startle pathway. *BMC Neurosci* 2006; 7: 38.
43. Del Rosal E, Alonso L, Moreno R, Vázquez M, Santacreu J. Simulation of habituation to simple and multiple stimuli. *Behav Process* 2006; 73: 272-7.
44. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Biosci Rep* 2004; 24: 475-522.
45. Pittenger C, Kandel ER. In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: *Aplysia* and the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 757-63.
46. Drake TJ, Jezzini S, Lovell P, Moroz LL, Tan W. Single cell glutamate analysis in *Aplysia* sensory neurons. *J Neurosci Methods* 2005; 144: 73-7.
47. Squire LR, Kandel ER. *Memória: da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed; 2003.
48. Marinesco S, Wickremasinghe N, Carew TJ. Regulation of behavioral and synaptic plasticity by serotonin release within local modulatory fields in the CNS of *Aplysia*. *J Neurosci* 2006; 26: 12682-93.
49. Bristol AS, Sutton MA, Carew TJ. Neural circuit of tail-elicited siphon withdrawal in *Aplysia*. I. Differential lateralization of sensitization and dishabituation. *J Neurophysiol* 2004; 91: 666-77.
50. Pedrazza EL, Riboldi GP, Pereira GS, Izquierdo IA, Bonan CD. Habituation to an open field alters ecto-nucleotidase activities in rat hippocampal synaptosomes. *Neurosci Lett* 2007; 413: 21-4.
51. Hoover BA, Nguyen H, Thompson L, Wright WG. Associative memory in three aplysiids: correlation with heterosynaptic modulation. *Learn Mem* 2006; 13: 820-6.
52. Earnshaw BA, Bressloff PC. Biophysical model of AMPA receptor trafficking and its regulation during long-term potentiation/long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26: 12362-73.
53. Gómez-Palacio Schjetman A, Escobar-Rodríguez ML. Codificación y retención de la memoria: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la plasticidad sináptica. *Rev Neurol* 2007; 45: 409-17.
54. Mendoza E, Galarraga E, Tapia D, Laville A, Hernández-Echeagaray E, Bargas J. Differential induction of long term synaptic plasticity in inhibitory synapses of the hippocampus. *Synapse* 2006; 60: 533-42.
55. Okada T, Yamada N, Tsuzuki K, Horikawa HP, Tanaka K, Ozawa S. Long-term potentiation in the hippocampal CA1 area and dentate gyrus plays different roles in spatial learning. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 341-9.
56. Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex* 2006; 16: 376-85.
57. Hodgson RA, Ji Z, Standish S, Boyd-Hodgson TE, Henderson AK, Racine RJ. Training-induced and electrically induced potentiation in the neocortex. *Neurobiol Learn Mem* 2005; 83: 22-32.
58. Blitzer RD, Iyengar R, Landau EM. Postsynaptic signaling networks: cellular cogwheels underlying long-term plasticity. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 113-9.
59. Cooper SJ. Donald O. Hebb's synapse and learning rule: a history and commentary. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 28: 851-74.
60. Popescu AT, Saghyian AA, Pare D. NMDA-dependent facilitation of corticostriatal plasticity by the amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 341-6.
61. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 2004; 84: 87-136.
62. Bear M, Connors B, Paradiso M. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Porto Alegre: Artmed; 2002.
63. Pugh JR, Raman IM. Potentiation of mossy fiber EPSCs in the cerebellar nuclei by NMDA receptor activation followed by postsynaptic re-bound current. *Neuron* 2006; 51: 113-23.

64. Torriero S, Oliveri M, Koch G, Gerfo EL, Salerno S, Petrosini L, et al. Cortical networks of procedural learning: evidence from cerebellar damage. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1208-14.
65. Swinny JD, Van der Want JJ, Gramsbergen A. Cerebellar development and plasticity: perspectives for motor coordination strategies, for motor skills, and for therapy. *Neural Plast* 2005; 12: 153-60.
66. Bellamy TC, Ogden D. Short-term plasticity of Bergmann glial cell extrasynaptic currents during parallel fiber stimulation in rat cerebellum. *Glia* 2005; 52: 325-35.
67. Ye GL, Yi S, Gamkrelidze G, Pasternak JF, Trommer BL. AMPA and NMDA receptor-mediated currents in developing dentate gyrus granule cells. *Brain Res Dev Brain Res* 2005; 155: 26-32.
68. Rancz EA, Hausser M. Dendritic calcium spikes are tunable triggers of cannabinoid release and short-term synaptic plasticity in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci* 2006; 26: 5428-37.
69. Soler-Llavina GJ, Sabatini BL. Synapse-specific plasticity and compartmentalized signaling in cerebellar stellate cells. *Nat Neurosci* 2006; 9: 798-806.
70. Faulstich M, Van Alphen AM, Luo C, Du Lac S, De Zeeuw CI. Oculomotor plasticity during vestibular compensation does not depend on cerebellar LTD. *J Neurophysiol* 2006; 96: 1187-95.
71. Volk LJ, Daly CA, Huber KM. Differential roles for group 1 mGluR subtypes in induction and expression of chemically induced hippocampal long-term depression. *J Neurophysiol* 2006; 95: 2427-38.
72. Balderas I, Ramírez-Amaya V, Bermúdez-Rattoni F. Cambios morfológicos asociados a la memoria. *Rev Neurol* 2004; 38: 944-8.
73. Yang S, Lee DS, Chung CH, Cheong MY, Lee CJ, Jung MW. Long-term synaptic plasticity in deep layer-originated associational projections to superficial layers of rat entorhinal cortex. *Neuroscience* 2004; 127: 805-12.

LEARNING AND IMPLICIT MEMORY: MECHANISMS AND NEUROPLASTICITY

Summary. Introduction. *Learning and memory are complex processes that researchers have been attempting to unravel for over a century in order to gain a clear view of the underlying mechanisms.* Aims. *To review the basic cellular and molecular mechanisms involved in the process of procedural retention, to offer an overall view of the fundamental mechanisms involved in storing information by means of theories and models of memory, and to discuss the different types of memory and the role played by the cerebellum as a modulator of procedural memory.* Development. *Experimental results from recent decades have opened up new areas of study regarding the participation of the biochemical and cellular processes related to the consolidation of information in the nervous system.* Conclusions. *The neuronal circuits involved in acquiring and consolidating memory are still not fully understood and the exact location of memory in the nervous system remains unknown. A number of intrinsic and extrinsic factors interfere in these processes, such as molecular (long-term potentiation and depression) and cellular mechanisms, which respond to communication and transmission between nerve cells. There are also factors that have their origin in the outside environment, which use the association of events to bring about the formation of new memories or may divert the subject from his or her main focus. Memory is not a singular occurrence; it is sub-divided into declarative and non-declarative or, when talking about the time it lasts, into short and long-term memory. Moreover, given its relation with neuronal mechanisms of learning, memory cannot be said to constitute an isolated process.* [REV NEUROL 2008; 46: 543-9]

Key words. *Cerebellum. Hippocampus. Implicit memory. Learning. LTD. LTP. Neuron.*