



ENCUENTROS EN NEUROCIENCIAS VOL. I

JIMÉNEZ DIAZ L. & NAVARRO LÓPEZ J.D. (eds.)



Instituto
Neurociencias
Federico Olóriz



ENCUENTROS EN NEUROCIENCIAS VOL. I

JIMÉNEZ DIAZ L. & NAVARRO LÓPEZ J.D. (eds.)

Granada, 2011



© De cada capítulo, sus autores. 2011.



El presente trabajo se distribuye bajo licencia Reconocimiento-CompartirIgual (by-sa) - Creative Commons 3.0 España.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/es/>

Usted es libre de:



copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.



hacer obras derivadas.



<http://freedomdefined.org/Definition>

Bajo las condiciones siguientes:



Reconocimiento. Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).



Compartir bajo la misma licencia. Si altera o transforma esta obra, o genera una obra derivada, sólo puede distribuir la obra generada bajo una licencia idéntica a ésta.

- Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.
- Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.
- Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.

ISBN: 978-1-4461-2634-9

PARTICIPANTES

AUTORES

CAPITULO 1

Jennifer Mayordomo Cava
Juan de Dios Navarro-López
Lydia Jiménez-Díaz

CAPITULO 2

Cristina Sánchez Fernández
Enrique J. Cobos
Rafael González-Cano
Daniel Zamanillo
Esperanza Del Pozo

CAPITULO 3

Esther Molina
Jorge A. Cervilla
Margarita Rivera
Francisco Torres-González
Blanca Gutiérrez

CAPITULO 4

Inmaculada Ibañez-Casas
Jorge A. Cervilla Ballesteros

CAPITULO 5

José M. Rodríguez-Ferrer,
Rafael Mancebo-Azor,
Raquel Gutiérrez,
Miguel A. Pugnaire,
Luís F. Canava

CAPITULO 6

Bárbara Rapela Orta
Eva M. Rodríguez Torrecillas
Iris Crespo Martín
José M. Rodríguez Ferrer

CAPITULO 7

Iris Crespo Martín
Bárbara Rapela Orta
Eva M. Rodríguez Torrecillas
Rafael Mancebo Azor
José M. Rodríguez Ferrer

CAPITULO 8

Eva M. Rodríguez Torrecillas
Iris Crespo Martín
Bárbara Rapela Orta
Rafael Mancebo Azor
José M. Rodríguez Ferrer

CAPITULO 9

Elena Delgado-Rico
Natalia Albein Urios
Emilio González Jiménez
Jacqueline Schmidt
Francisco Cruz
Miguel Pérez-García
Cristina Campoy
Antonio Verdejo-García

CAPITULO 10

Fernando Gámiz
Milagros Gallo

CAPITULO 11

Pilar Sánchez
Jesús M. Torres
Beatriz Castro
Esperanza Ortega

CAPITULO 12

Raquel Durán
Francisco J. Barrero
Blas Morales
Juan D. Luna
Manuel Ramírez
Francisco Vives

EDITORES

Lydia Jiménez-Díaz
Juan de Dios Navarro-López

CAPITULO 10

PKM ζ y el mantenimiento de la memoria a largo plazo

***F. Gámiz
M. Gallo***

PKM ζ y el mantenimiento de la memoria a largo plazo

Fernando Gámiz y Milagros Gallo.

Department of Experimental Psychology and Physiology of Behavior. Institute of Neurosciences F. Oloriz., Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

Autor para correspondencia:

Fernando Gámiz, Institute of Neurosciences F. Oloriz, University of Granada, Avda. del Conocimiento, s/n, Campus de la Salud, 18100- Armilla. Granada. Spain.

Dirección de correo electrónico:

FG: fernandogamiz@ugr.es

Resumen

Introducción.- En el último siglo se han realizado importantes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de las primeras fases de adquisición de los recuerdos. Sin embargo, existe un gran desconocimiento sobre los mecanismos implicados en el mantenimiento de la memoria. En los últimos cinco años se ha propuesto la actividad automantenida de PKM ζ como sustrato del mantenimiento de la memoria consolidada. **Resultados.-** El capítulo revisa los resultados de los trabajos publicados en los últimos cuatro años en los que se induce la inactivación de PKM ζ mediante administración i.c. del péptido inhibidor ZIP en el Hipocampo, Amígdala y Corteza Insular. En conjunto, los datos indican un efecto amnésico horas, días e incluso meses después de la adquisición en una variedad de tareas (memoria espacial, miedo condicionado, respuestas condicionadas de evitación activa y pasiva, aversiones gustativas condicionadas) en función del área cerebral inyectada. Por otra parte, la administración inmediata o en los siguientes minutos a la adquisición puede interferir con el procesamiento de situaciones novedosas o estresantes, abriendo la posibilidad de nuevas funciones de PKM ζ relacionadas con la memoria a corto plazo. **Conclusiones.-** La participación de PKM ζ en el mantenimiento de una gran variedad de recuerdos a largo plazo, que dependen de circuitos neurales disociables, abre nuevas posibilidades para avanzar en el conocimiento de la compleja organización anatómico-funcional que sustenta la memoria. En conjunto, los resultados obtenidos son coherentes con los planteamientos vigentes en la actualidad, ya que las estructuras cerebrales abordadas que han podido relacionarse con el efecto amnésico han sido relacionadas previamente con la adquisición de los diferentes tipos de memoria estudiadas. Sin embargo, la interpretación de los resultados y de su posible relevancia para la aplicación clínica debe ser extremadamente cautelosa.

Introducción

Cómo se crean los recuerdos y cómo se mantienen durante largos periodos de tiempo son cuestiones a las que la humanidad está tratando de responder desde la antigüedad. Aunque las civilizaciones egipcia, griega y romana sugirieron respuestas más o menos acertadas, los planteamientos actuales se han beneficiado de los logros obtenidos en el campo de las Neurociencias durante el último siglo. Los retos actuales a la hora de desentrañar la naturaleza de los recuerdos pueden agruparse en torno a dos aspectos: su contenido y su duración.

Con respecto al primer aspecto, una vez superados los debates entre localizacionistas y holistas, hoy en día está ampliamente aceptado que existen diversos tipos de memoria disociables que dependen de una compleja organización de circuitos neurales situados en distintos niveles de organización cerebral. Desde el descubrimiento de la existencia de capacidades de memoria preservadas en pacientes amnésicos con daño del lóbulo temporal medial (Milner, 1965), han predominado las propuestas teóricas dicotómicas que distinguen entre memoria declarativa/explicita versus memorias no declarativas/implícitas (Squire, 2009). La memoria declarativa, que incluye memoria semántica (conocimiento general) y episódica (autobiográfica) depende del lóbulo temporal medial y de sus proyecciones corticales, especialmente con la corteza prefrontal. Este tipo de memoria se describe como el recuerdo consciente al que llamamos *memoria* en seres humanos y muestra características, tales como la dependencia del contexto, rapidez de adquisición, flexibilidad y complejidad representacional, que permiten su estudio en modelos animales. En roedores las tareas más empleadas para estudiar memoria declarativa incluyen el reconocimiento de objetos novedosos con ensayo único y la navegación en laberintos siempre y cuando se base en representaciones complejas y flexibles del contexto, siendo la búsqueda de una plataforma oculta en el laberinto acuático la más empleada. Por su parte, las memorias no declarativas se definen por defecto como todas aquellas que no cumplen las condiciones mencionadas para la memoria declarativa, lo que en términos concretos suele suponer todas las que permanecen preservadas después del daño hipocámpal. El término memoria no declarativa incluye, por tanto, una diversidad de recuerdos, no necesariamente conscientes, adquiridos gracias a las capacidades plásticas de los sistemas sensoriales, motores y emocionales, que se ponen de manifiesto, de manera más automática, cuando las situaciones lo requieren. En roedores se emplean tareas de aprendizaje asociativo (miedo condicionado, evitación activa y pasiva, condicionamiento aversivo gustativo, condicionamiento palpebral, etc...) y no-asociativo (habitación, sensibilización) para investigar estos tipos de memorias. Los resultados de intervenciones cerebrales han mostrado que se trata de recuerdos que dependen de una diversidad de circuitos neurales disociables y que exhiben características diferentes entre sí, lo que está poniendo en tela de juicio el valor de las propuestas radicalmente dicotómicas. Ello, sumado a los datos que demuestran la interacción entre sistemas (Poldrack and Packard, 2003) ha conducido a propuestas alternativas (McDonald et al., 2004; Mizumori et al., 2004) que enfatizan la necesidad de abordar un nivel de integración superior a los planteamientos relativamente simplistas actuales para la comprensión de los sistemas de memoria.

Con respecto al segundo aspecto, desde que los trabajos de Müller y Pilzecker en 1900 y las propuestas de Donald Hebb (1949) dieron lugar a la teoría de la consolidación (McGaugh, 2000), se acepta que, en función de su duración, un recuerdo puede encontrarse en diversas fases de estabilización. Sin entrar en el debate sobre si estas fases se organizan de manera secuencial o en paralelo, puede distinguirse entre memoria inmediata, que se

relaciona con el concepto actual de memoria de trabajo, memoria a corto plazo, con una duración de minutos a horas y memoria a largo plazo que puede durar días, semanas, meses o incluso una vida entera. La teoría de la consolidación, que implica el paso del recuerdo permanente de una fase lábil a una estable no afectada por tratamientos tales como estimulación electroconvulsiva o inhibición de la síntesis de proteínas, por ejemplo, permite explicar la amnesia retrógrada en pacientes con daño del sistema temporal que afecta a recuerdos no consolidados. Esta teoría está siendo enriquecida en la actualidad por datos que indican la maleabilidad de los recuerdos incluso una vez establecidos. En este sentido se incluyen procesos de reconsolidación por los cuales los recuerdos previamente consolidados se desestabilizan parcialmente y se actualizan, integrando nueva información cuando son recuperados (Dudai, 2006; Rodríguez-Ortiz and Bermúdez-Rattoni, 2007; Sara, 2000).

Grandes avances se han realizado en las últimas décadas en la identificación de los mecanismos celulares y moleculares responsables de la memoria gracias a fructíferas líneas de investigación en invertebrados, como la de Erick Kandel en la *Aplysia* por la que recibió el Premio Nobel en 2000 (Kandel, 2000, 2001) y gracias al descubrimiento por parte de Bliss y Lomo (1973) de la potenciación a largo plazo (LTP) en rodajas hipocampales como modelo de plasticidad sináptica (Cooke and Bliss, 2006; Lomo, 2003), hallazgo al que han seguido otros fenómenos plásticos tales como depresión a largo plazo y metaplasticidad. De acuerdo con la teoría de la huella dual de Donald Hebb, que describe una primera fase lábil basada en la actividad neural reverberante, la actividad neuronal mantiene la memoria a corto plazo gracias a cascadas de transducción mediadas por quinasas. Dichas señales cuando son transportadas al núcleo activan procesos de regulación génica que conducen a la síntesis de proteínas y a los cambios plásticos responsables de la alteración duradera en la eficacia sináptica que se propone como subyacente a la memoria a largo plazo. Aunque es objeto de debate, existen datos que apoyan la existencia de mecanismos moleculares compartidos para los procesos de consolidación y reconsolidación (Rodríguez-Ortiz and Bermúdez-Rattoni, 2007).

Dado el gran progreso en los conocimientos sobre los acontecimientos celulares e intracelulares implicados en los cambios responsables de la adquisición y primeras fases de consolidación de los recuerdos, los retos actuales están centrados en dilucidar los mecanismos moleculares implicados en los procesos que median la persistencia, extinción y reconsolidación de los recuerdos. Así, en el año 2006, se ha propuesto un mecanismo molecular responsable del mantenimiento de los recuerdos consolidados. Todd Sacktor y su equipo defienden la importancia funcional de una isoforma atípica de PKC con actividad automantenida (Sacktor et al., 1993). Esta proteína, llamada PKM ζ (proteína quinasa M zeta), al carecer de dominio regulador mantiene su actividad de manera persistente. Resultados aplicando inyecciones intrahipocampales del péptido inhibidor de la proteína quinasa Mzeta (ZIP) han demostrado que PKM ζ es necesaria para el mantenimiento, pero no para la inducción, de LTP (Ling et al., 2002; Pastalkova et al., 2006; Serrano et al., 2005). Todo parece indicar que PKM ζ actúa, principalmente, potenciando la transmisión sináptica mediada por los receptores AMPA, modificaciones indispensables para el mantenimiento de LTP (Ling et al., 2002). Otros hallazgos recientes indican que el mantenimiento de LTP por PKM ζ se debe a la regulación del flujo de GluR2 en los receptores AMPA postsinápticos, ya que se ha demostrado que el bloqueo de PKM ζ correlaciona con el descenso de GluR2 postsináptico (Migues et al., 2010).

El hecho de que la inyección bilateral en el hipocampo dorsal del péptido inhibitorio seudosubtrato ζ (ZIP), que actúa como dominio autorregulador e inactiva a PKM ζ (Hernandez et al., 2003; Ling et al., 2002; Ling et al., 2006; Pastalkova et al., 2006; Serrano et al., 2005;

Sacktor, 2008), elimine el recuerdo adquirido 24 horas antes en una tarea de evitación espacial abrió la posibilidad de que la persistente actividad automantenida de la proteína quinasa Mzeta (PKM ζ) pueda representar el fundamento molecular de la memoria a largo plazo (Pastalkova et al., 2006).

Sin embargo, la exploración del papel de PKM ζ en el mantenimiento de los recuerdos exige una amplia investigación en el nivel de análisis de sistemas. Efectivamente, tal y como señalan voces reconocidas en el tema (Cahill et al., 2001), sólo una aproximación que enfrente la complejidad de las interacciones entre las áreas y circuitos cerebrales implicados en los distintos tipos de memoria puede dar sentido a los resultados obtenidos en el nivel celular y molecular. Independientemente de los circuitos cerebrales específicos implicados en la adquisición de cada tipo de memoria, los recuerdos dependen de diversas áreas cerebrales en función de la fase en que se encuentran durante el proceso de consolidación. Determinadas áreas cerebrales, tales como el Hipocampo y la Amígdala, parecen jugar un papel importante en los procesos de consolidación de la memoria declarativa y no declarativa respectivamente. Como consecuencia de dichos procesos los recuerdos pueden estabilizarse en áreas diferentes de aquellas en que se formaron, lo que se ha denominado migración del engrama.

Tabla 1. Efecto de la administración i.c. de ZIP en el mantenimiento de la memoria
Resumen esquemático de los efectos amnésicos de la inyección i.c. de ZIP en roedores en función del área cerebral y del tipo de tarea comportamental.

| TAREA ZIP | EVITACIÓN ACTIVA DE LUGAR | LABERINTO RADIAL | LABERINTO ACUÁTICO | MIEDO COND. | EVITACIÓN PASIVA | COND. AVERSIVO GUSTATIVO |
|-----------------|--|---------------------------|--|-----------------------------|------------------|--------------------------|
| HIPOCAMPO | ?? | ? | ? | = | | = |
| AMÍGDALA | | | | ? | ? | |
| CORTEZA INSULAR | | | | | | ?? |
| TAREA ZIP | RECUERDO TRAUMÁTICO (laberinto elevado, respuesta de sobresalto y petrificación contextual) | COND. PALPEBRAL DE DEMORA | RECONOCIMIENTO DE OBJETOS OBJETOS LUGAR | FAMILIARIZACIÓN AL CONTEXTO | | |
| HIPOCAMPO | ? | ? | = ?? | ! | | |
| AMÍGDALA | = | | | | | |
| CORTEZA INSULAR | ? | | | | | |

?? = Eliminación total del recuerdo
 ? = Deterioro parcial del recuerdo o de una característica específica
 ! = Mejora en la tarea
 = = Ningún efecto registrado

A continuación se revisan los datos disponibles hasta la actualidad con respecto al efecto de la administración intracerebral de ZIP en diversas áreas cerebrales sobre el

mantenimiento de diversos tipos de memoria. La tabla 1 presenta un resumen de dichos efectos.

Efecto de la inhibición de la actividad de PKMζ en los circuitos cerebrales responsables de la memoria.

Efecto de la inyección bilateral de ZIP en el Hipocampo Dorsal.

De manera coherente con el papel propuesto para el Hipocampo en el sistema de memoria declarativa, así como su función en los procesos de consolidación, es, con diferencia, la estructura que más estudios sobre la relación entre la actividad de PKMζ y memoria ha generado. Todos ellos han aplicado intervenciones similares en roedores inyectando bilateralmente ZIP (10 nmol/1μl de salino) en el Hipocampo Dorsal (HCD).

En 2006 se publicó en Science el primer estudio que vincula la inhibición de PKMζ con el deterioro de la memoria espacial en una tarea de evitación compleja en ratas (Pastalkova et al., 2006). Los autores eliminaron en el mismo estudio LTP inducida in vivo por estimulación de alta frecuencia y memoria espacial en ratas. Dado que la intervención se retrasó 22 horas, se trataba de modificaciones plásticas consolidadas. Los resultados permiten excluir un efecto inespecífico sobre la actividad neural, ya que no altera la transmisión sino ha sido previamente potenciada. La eliminación del recuerdo adquirido en la tarea de aprendizaje es consistente con la relevancia del Hipocampo en el tipo de memoria que involucra representaciones complejas del entorno. La tarea exigía que el animal aprendiera a evitar una ligera descarga en las patas asociada con un sector fijo en relación con el contexto de la habitación en una arena que giraba constantemente. Ello inducía una respuesta de evitación activa por parte del sujeto que debía depender de las señales contextuales. Se trata de un efecto selectivo sobre la memoria a largo plazo que no se produce al inyectar otros inhibidores de PKC, como la stauroporina, que interfieren selectivamente con la inducción de LTP pero no con su mantenimiento. Por otro lado, parece producir selectivamente la eliminación del recuerdo consolidado sin dañar el mecanismo de consolidación, ya que la capacidad de adquirir nuevos recuerdos no resultó afectada si las mismas ratas eran entrenadas de nuevo.

El mismo grupo ha informado de resultados similares empleando otras tareas de aprendizaje y memoria espacial en el laberinto radial y la piscina de Morris (Serrano et al., 2008). En ambos casos los datos han permitido disociar los efectos de la inactivación de PKMζ en distintos tipos de memoria, confirmando un deterioro selectivo de la memoria de referencia a largo plazo sin que resulte afectada la memoria de trabajo. Así, en el laberinto radial de 8 brazos que contiene un pellet de alimento en cuatro de ellos, lo que se interrumpe es el recuerdo de cuales son los brazos con comida, pero no la memoria de los brazos que ya se han visitado en cada ensayo. Del mismo modo otros tipos de memoria no declarativa, tal como los aspectos procedimentales de la tarea no resultan afectados.

El papel de PKMζ en el hipocampo dorsal también ha sido evaluado utilizando otras tareas de memoria dependientes del hipocampo, tales como reconocimiento de la localización de los objetos (Hardt et al., 2009), condicionamiento palpebral de huella (Madroñal et al., 2010) y miedo al contexto (Serrano et al., 2008). En el primer caso la administración intrahipocámpal de ZIP 1 y 6 días tras la adquisición eliminó el recuerdo de la posición del objeto, sin afectar al recuerdo del objeto (Hardt et al., 2009). En el segundo caso, el grupo que recibió la inyección de ZIP 22 horas después del entrenamiento, en comparación con el grupo inyectado con la versión inactiva scrambled-ZIP, mostró un significativo

descenso tanto de las respuestas condicionadas de parpadeo como de los potenciales postsinápticos excitatorios en CA3 y CA1 durante el intervalo entre el tono (EC) y la estimulación por pulso eléctrico de las colaterales de Schaffer (EI). Por el contrario, el miedo al contexto adquirido al establecer una asociación entre descarga en la patas y un sonido dentro de un contexto determinado, que se pone de manifiesto cuando el animal permanece *petrificado*, no resulta afectado por la inhibición de PKM ζ en el HCd.

Por último, dado que diversas teorías han relacionado la función hipocampal con la detección y respuesta ante la novedad, Moncada y Viola (2008), han explorado el papel de la actividad de la PKM ζ hipocampal en la familiaridad espacial. Partiendo del hecho de que los niveles de PKM ζ hipocampal descendían tras aplicar un protocolo de familiarización a un contexto de campo abierto, los autores utilizaron la infusión de ZIP en el HCd para hacer descender los niveles de PKM ζ de manera artificial y evaluar su efecto sobre la conducta exploratoria. Así comprobaron que la inhibición de este péptido inducía familiaridad espacial, y por lo tanto una menor exploración del contexto, a diferencia del grupo inyectado con scrambled-ZIP. Sin embargo, en este caso la administración de ZIP se aplicaba sólo 1 hora después de la exposición al contexto, lo que permite vislumbrar la participación de PKM ζ en otros procesos además del mantenimiento de la memoria del contexto a largo plazo.

Efecto de la inyección bilateral de ZIP en la Amígdala Basolateral.

Con respecto a la adquisición y mantenimiento de recuerdos emocionales, especialmente asociados a situaciones aversivas y al miedo, la Amígdala parece jugar un papel crucial. La Amígdala basolateral (AMbl), posiblemente por representar la vía de salida del complejo amigdalino y por sus amplias proyecciones sobre los circuitos de memoria, ha sido el objetivo de los experimentos dirigidos a explorar el efecto de la inactivación de PKM ζ mediante inyecciones bilaterales de ZIP.

Los primeros datos utilizando una tarea de miedo condicionado (Serrano et al., 2008) muestran que la inyección de ZIP en la AMbl, 24 horas después de que se forme la asociación entre contexto/tono y descarga, atenúan la respuesta condicionada de petrificación tanto ante el contexto como ante el tono, sin que interfiera con la respuesta incondicionada de miedo producida la descarga. Se trata de la misma intervención que no produjo efecto sobre el miedo aprendido cuando se aplicó en el HCd.

En un estudio del grupo de Helmstetter se obtuvieron conclusiones similares (Kwapis et al., 2009). La inhibición de PKM ζ en la AMbl, pero no en el HCd, deteriora la memoria de miedo al contexto y a un tono condicionado dos días antes.

Asimismo, la inyección bilateral de ZIP en la AMbl 24 horas después del entrenamiento en una tarea de aprendizaje de evitación pasiva, en la que se asocia una descarga con la entrada en un compartimento oscuro, deteriora el recuerdo en una prueba posterior. En nuestro laboratorio hemos obtenido resultados similares empleando una tarea de evitación activa. En ambos casos se trata de una atenuación en vez de la eliminación del recuerdo.

Efecto de la inyección bilateral de ZIP en la Corteza Insular.

La corteza insular (CI), especialmente la corteza gustativa insular, ha sido objeto de interés en relación con el papel de PKM ζ en el mantenimiento de la memoria gustativa. El grupo de Yadin Dudai fue el primero en estudiar el papel de PKM ζ en el mantenimiento de aversiones adquiridas a sabores cuya ingestión fue seguida de malestar gastrointestinal en ratas (Shema et al., 2007). Este tipo de asociación produce en un sólo ensayo intensas

aversiones condicionadas difíciles de extinguir que dependen de un circuito neural independiente del hipocampo. Los resultados de Shema et al., publicados en Science en 2007, resultaron especialmente sorprendentes ya que la inhibición de PKM ζ mediante la inyección bilateral de ZIP en la CI, 3, 7 y hasta 25 días después del entrenamiento borraba por completo la aversión, sin dejar rastro alguno que pudiera detectarse con pruebas de recuperación espontánea o reactivación del recuerdo. La intervención parece eliminar selectivamente el recuerdo aversivo sin impedir la adquisición de nuevas aversiones. Los resultados han sido replicados posteriormente (Shema et al., 2009) ampliando el periodo de consolidación previo a la inyección a 3 meses, ya que algunos autores han indicado que el proceso de consolidación en ratas puede durar un mes en ocasiones (Anagnostaras et al., 1999; Bontempi et al., 1999). Aún más, la inyección de ZIP en la CI eliminó aversiones condicionadas previamente a dos sabores distintos e incluso cuando se incrementa el número de ensayos de condicionamiento hasta tres (Shema et al., 2007; 2009).

De acuerdo con los resultados obtenidos con tareas hipocampales, parece tratarse de un efecto específico sobre la memoria a largo plazo, ya que el recuerdo no resultaba alterado si la inyección de ZIP se aplicaba dos horas antes de la presentación del sabor, durante el intervalo entre el sabor y el malestar, o una hora tras la asociación sabor-malestar. Estos datos implican que el bloqueo de PKM ζ en la CI no afecta a la memoria a corto plazo del sabor y posiblemente tampoco a la codificación del malestar. Parece únicamente afectar al mantenimiento del recuerdo consolidado (Shema et al., 2007; 2009).

La huella itinerante de un recuerdo traumático.

La relevancia de la actividad de PKM ζ en la CI para el mantenimiento de recuerdos aversivos es coherente con otros resultados obtenidos en el trabajo de Cohen et al. (2010). En su estudio utilizaron un modelo animal del trastorno por estrés postraumático, en el que las ratas eran expuestas al olor de la cama de un depredador, lo que inducía un incremento posterior de las respuestas de ansiedad, detectable en la ejecución de un laberinto elevado, el reflejo de sobresalto y petrificación contextual. Comprobaron que si se inyectaba ZIP en la CI 10 días tras la exposición estresante la respuesta de ansiedad descendía a niveles basales, a diferencia del grupo que recibió la versión inactiva de ZIP o bien ZIP en el HCd, el ventrículo lateral (VL) y AMbl. Sin embargo cuando la microinfusión de ZIP se realizaba inmediatamente después del estímulo ansiógeno únicamente se eliminaba el recuerdo estresante si era inyectado en el VL o en el HCd, pero no en la CI ni en AMbl. Los autores interpretan que los recuerdos traumáticos están localizados en diferentes áreas cerebrales en función del grado de consolidación, lo que es coherente con los conocimientos existentes. Los resultados parecen indicar que los procesos de consolidación dependerían del sistema hipocampal mientras que a largo plazo los recuerdos serían almacenados en la CI.

Por otra parte, el trabajo aporta información acerca del posible efecto reforzante de la situación estresante sobre recuerdos aversivos anteriores. Así, el recuerdo de una aversión gustativa adquirida 48 horas antes del inicio de la exposición estresante no resultó afectado por la inyección de ZIP en la CI, a pesar de interferir con el recuerdo traumático. La disparidad con los resultados previamente mencionados del grupo de Dudai en ausencia de estimulación traumática (Shema et al., 2007; 2009) pone de manifiesto la complejidad de las interacciones entre diversos tipos de memoria.

Discusión

Los hallazgos revisados en torno a la participación de PKM ζ en el mantenimiento de una gran variedad de recuerdos a largo plazo abren nuevas e interesantes posibilidades para avanzar en el conocimiento de la compleja organización anatómico-funcional que sustenta la memoria.

Buena parte de los resultados obtenidos son coherentes con los planteamientos vigentes en el área en la actualidad. Así, la actividad de la enzima en diversas estructuras cerebrales resulta selectivamente implicada en los diferentes tipos de memoria con los que han sido relacionadas previamente.

Efectivamente, la inactivación de PKM ζ en el Hcd interfiere con la memoria a largo plazo del contexto necesaria para la navegación espacial (Pastalkova et al., 2006) y el reconocimiento de la localización de los objetos (Hardt et al., 2009), así como con el condicionamiento palpebral de demora (Madroñal et al., 2010). A pesar de que el miedo al contexto, cuya adquisición ha resultado sensible a lesiones hipocampales en trabajos previos, no parezca resultar afectado por la inyección de ZIP en el Hcd (Serrano et al., 2008), ello no permite excluir la participación hipocampal, debido a que el Hipocampo ventral no ha sido explorado. Asimismo, los resultados obtenidos con la inactivación de PKM ζ en la AMbl confirman su participación en los recuerdos emocionales adquiridos en tareas de miedo condicionado y evitación. Por último, el hecho de que la inyección bilateral de ZIP en la CI elimine las aversiones gustativas condicionadas aporta un contundente apoyo a planteamientos ya existentes, en función de datos anteriores, que defendían un papel crucial de la zona en la memoria gustativa a largo plazo.

En conjunto los datos apoyan versiones actuales de la teoría de la consolidación por la que los cambios moleculares que conducen a la estabilización de la memoria se producen en circuitos neuronales diversos, pudiendo añadirse otras áreas, tales como la Amígdala, Acumbens, Estriado Ventral, neocorteza e Hipocampo (Bermúdez-Rattoni, 2010). En este sentido, los resultados revisados indican que la actividad de PKM ζ juega un importante papel en el mantenimiento a largo plazo de recuerdos específicos, en todas las áreas estudiadas hasta la fecha.

Sin embargo, otra parte de los resultados obtenidos hasta el momento plantean la necesidad de considerar el papel de PKM ζ más allá de interpretaciones simplistas. Por un lado, diversos resultados parecen indicar que su inactivación puede interferir con una variedad de procesos mnésicos, además del mantenimiento de la memoria a largo plazo. Es el caso de los procesos de consolidación de recuerdos traumáticos (Cohen et al. 2010) o la detección de la novedad (Moncada y Viola, 2008), en el Hipocampo, en los que se emplean inyecciones de ZIP con cortos periodos de dilación. Por otra parte, el grado de interrupción en el caso de las memorias a largo plazo parece variar en función de la zona o del tipo de memoria. Ello pone de manifiesto la posibilidad de la existencia de una variedad de mecanismos con participación diferencial de PKM ζ y la necesidad de continuar investigando con una variedad de protocolos conductuales alterando los parámetros temporales.

En definitiva, la posibilidad de eliminar recuerdos no deseados ha abierto enormes expectativas en la comunidad. Sin embargo, aunque prometedores, los resultados obtenidos hasta el momento necesitan ser replicados, extendidos e integrados con el amplio cuerpo de conocimientos existente acerca de los mecanismos responsables del aprendizaje y la memoria. La manipulación de la actividad de PKM ζ sólo debe ser considerada en la actualidad como una útil herramienta experimental en este sentido.

Conclusiones

1. La actividad automantenida de PKMζ se ha revelado como necesaria para el mantenimiento a largo plazo de una variedad de tipos de memorias tanto declarativas como no declarativas.
2. Los efectos de la inactivación de PKMζ sobre recuerdos consolidados específicos de diversa naturaleza dependen del área cerebral intervenida selectivamente.
3. Se abre la posibilidad de que PKMζ participe en otras funciones mnésicas relacionadas con las primeras fases del proceso de consolidación.
4. Los resultados son congruentes con la existencia de múltiples sistemas de memoria disociables interaccionando a lo largo del tiempo durante los procesos de adquisición, consolidación y mantenimiento de los recuerdos.
5. Aunque la posibilidad de borrar recuerdos no deseados ya consolidados resulta prometedora, la investigación se encuentra en una fase inicial muy alejada de planteamientos relacionados con aplicaciones clínicas potenciales.

Contribución de los Autores

Los dos autores han contribuido por igual a la redacción de esta revisión. La tabla 1 ha sido realizada por Fernando Gámiz.

Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación recibida por parte del MICINN (PSI2008-03933/PSI) y de la Junta de Andalucía (HUM 02763), con la contribución de fondos FEDER.

Referencias

1. Bliss, TVP and Lomo, T: **Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path.** *J. Physiol.* 1973, **232**:331–356.
2. Cahill, L., McGaugh, J.L. and Weinberger, N.M. **The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember.** *Trends in Neurosci.* 2001, **24** (10) 578-581.
3. Cohen H, Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Zohar J: **Mapping the brain pathways of traumatic memory: inactivation of protein kinase M zeta in different brain regions disrupts traumatic memory processes and attenuates traumatic stress responses in rats.** *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Apr;**20(4)**:253-71.
4. Cooke, S.F. and Bliss, T.V. **Plasticity in the human central nervous system.** *Brain* 2006, **129**(Pt 7) 1659-1673.
5. Dudai Y: **Reconsolidation: the advantage of being refocused.** *Current Opinion in Neurobiology* 2006, **16**: 174-178.
6. Hardt O, Miguez PV, Hastings M, Wong J, Nader K: **PKMzeta maintains 1-day- and 6-day-old long-term object location but not object identity memory in dorsal hippocampus.** *Hippocampus* 2009 Oct 5. [Epub ahead of print]
7. Hebb, DO: **Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory.** New York: John Wiley. 1949.
8. Hernandez AI, Blace N, Crary JF, Serrano PA, Leitges M, Libien JM, Weinstein G, Tcherapanov A, Sacktor TC: **Protein Kinase M ζ Synthesis from a Brain mRNA Encoding an Independent Protein Kinase C ζ Catalytic Domain.** *J Biol Chem* 2003, **278 (41)**: 40305-40316.
9. Kandel, E.R. (2001) **The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialog between Genes and Synapses.** *Science* **294** (5544) 1030-1038.
10. Kwapis JL, Jarome TJ, Lonergan ME, and Helmstetter FJ: **Protein Kinase Mzeta Maintains Fear Memory in the Amygdala but Not in the Hippocampus.** *Behav Neurosci.* 2009 August ; **123(4)**: 844–850.
11. Ling DS, Benardo LS, Sacktor TC: **Protein kinase Mzeta enhances excitatory synaptic transmission by increasing the number of active postsynaptic AMPA receptors.** *Hippocampus* 2006, **16(5)**: 443-452.
12. Ling DS, Benardo LS, Serrano PA, Blace N, Nelly MT, Crary JF, Sacktor TC: **Protein kinase Mzeta is necessary and sufficient for LTP maintenance.** *Nat. Neuroscience* 2002, **5(4)**: 295-296.
13. Milner, B. Memory disturbance after bilateral hippocampal lesions. In: P. Milner y S. Glickman (Eds) **Cognitive processes and the brain.** Toronto: D. Van Nostrand Co. Inc, 1965.
14. Lømo, T: **The discovery of long-term potentiation.** *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,2003, **358 (1432)**: 617–20.
15. Madroñal N, Gruart A, Sacktor TC, Delgado-García JM: **PKMzeta inhibition reverses learning-induced increases in hippocampal synaptic strength and memory during trace eyeblink conditioning.** *PLoS One.* 2010 Apr 29; **5(4)**: e10400.
16. McDonald, R.J., Devan, B.D. and Hong, N.S. **Multiple memory systems: the power of the interactions.** *Neurobiology of Learning and Memory*, 2004, **82**, 333-346.
17. McGaugh, J.L. **Memory. A century of consolidation.** *Science*, 2000, **287**, 248-251.

18. Migues PV, Hardt O, Wu DC, Gamache K, Sacktor TC, Wang YT, Nader K. **PKMzeta maintains memories by regulating GluR2-dependent AMPA receptor trafficking.** *Nat Neurosci.* 2010, **13(5)** 630-634.
19. Mizumori, S.J.Y., Yeshenko, O., Gill, K.M. and Davis, D.M. **Parallel processing across neural systems: implications for a multiple memory system hypothesis.** *Neurobiology of Learning and Memory*, 2004, **82**, 278-298.
20. Moncada D, Viola H: **PKM ζ inactivation induces special familiarity.** *Learn Mem* 2008, **15**: 810-814.
21. Pastalkova E, Serrano P, Pinkhasova D, Wallace E, Fenton AA, Sacktor TC: **Storage of Spatial Information by the Maintenance Mechanism of LTP.** *Science* 2006, **313**: 1141-1144.
22. Poldrack, R.A. and Packard, M.G. **Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies.** *Neuropsychologia*, 2003, **41**, 245-251.
23. Rodríguez-Ortiz, C.J. and Bermúdez-Rattoni, F. Memory reconsolidation or updating consolidation?. In: F. Bermúdez-Rattoni. **Neural plasticity and memory: from genes to brain imaging.** CRC Press, 2007.
24. Sacktor TC, Osten P, Valsamis H, Jiang X, Naik MU, Sublette E: **Persistent activation of the ζ isoform of protein kinase C in the maintenance of long-term potentiation.** *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1993, **90**: 8342-8346.
25. Sacktor TC: **PKM ζ , LTP maintenance, and the dynamic molecular biology of memory storage.** *Prog Brain Res* 2008, **169**: 27-40.
26. Sara SJ: **Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering.** *Learn Mem.* 2000,**7**: 73–84.
27. Serrano P, Friedman EL, Kenney J, Taubenfeld SM, Zimmerman JM, Hanna J, Alberini C, Kelley AE, Maren S, Rudy JW, Yin JCP, Sacktor TC, Fenton AA: **PKM ζ Maintains Spatial, Instrumental, and Classically Conditioned Long-Term Memories.** *PLoS Biol* 2008, **6(12)** e318: 2698-2706.
28. Serrano P, Yao Y, Sacktor TC: **Persistent phosphorylation by protein kinase Mzeta maintains late-phase long-term potentiation.** *J Neurosci* 2005, **25(8)**: 1979-84.
29. Shema R, Sacktor TC, Dudai Y: Rapid Erasure of Long-Term Memory Associations in the Cortex by an Inhibitor of PKM ζ . *Science* 2007, **317**: 951-953.
30. Shema R, Hazvi S, Sacktor TC, Dudai Y. **Boundary conditions for the maintenance of memory by PKMzeta in neocortex.** *Learn Mem.* 2009 **6(2)** 122-128.
31. Sacktor TC, Dudai Y: **Rapid Erasure of Long-Term Memory Associations in the Cortex by an Inhibitor of PKM ζ .** *Science* 2007, **317**: 951-953.
32. Squire, LR: **Memory and brain systems: 1969-2009.** *J. Neurosci.*, 2009, **29(41)**: 12711-12716.