

Neurobiología de la memoria

(Algunas consideraciones acerca de su paralelismo con la inmunología)

MANUEL VELASCO-SUÁREZ*

Las bases físico-biológicas de la memoria se hallan todavía sujetas a discusiones, que van desde las fases moleculares hasta la estimulación eléctrica del recuerdo. Lo que resulta indiscutible es que lo mucho o poco que aprendemos es problema de memoria y sin embargo, como dice Hilgard¹. . . “es una mancha sobre el ingenio científico el que después de tantos años de investigación sepamos tan poco de los procesos físicos-biológicos del aprendizaje.”

Como humanos somos acúmulos de recuerdos. Si esa facultad de archivar o de usar el archivero se pierde, dejamos de saber quienes somos. El individuo, está supeditado a la memoria y aun cuando la vida emocional a veces es más llevadera por el olvido, los recuerdos son, en general, cuanto menos gratos más difíciles de destruir. Macbeth pide a su médico algo imposible, que “arranque del recuerdo un dolor arraigado, que extirpe los pesares inscritos en el cerebro. . . .”

Recoger los rastros del pasado es algo así como “desandar” la existencia, no volviendo a vivirla, sino exhumando un poco las reliquias, las trazas, los documentos, las ruinas de edificios, buscando señales de sucesos que ocurrieron, como si fueran recuerdos de culturas pretéritas y que constituyen algo así como

la memoria estructural arqueológica de la historia. Reminiscencias surgidas del examen de viejos manuscritos y agregados sugerentes para la reconstrucción imaginaria de las cosas, no resultan conceptos extraños en biología.

El gigantesco número de neuronas, incapaces de reproducirse, supone que la experiencia del cerebro o su memoria se almacena en forma de circuitos y sistemas electrobioquímicos en las mismas células nerviosas. Si hubiera producción de nuevas neuronas, estas interferirían con la ordenación establecida y por lo tanto, se alteraría la memoria.

La disciplina de la anatomía comparada nos enseña que el pasado evolutivo de cada organismo está representado en su anatomía actual. La genética y la evolución nos enseñan cómo puede ser esto; la experiencia filogenética viene incluida estructuralmente en cada uno de los miembros de las especies. Diganlo si no, la ínsula, los restos de alo cortex, el complejo amigdalino y algunas áreas del hipocampo. Estamos hablando ya de aspectos somáticos de grupo. El almacén de la memoria biológica es, por supuesto, el código genético, sin el cual no podrían explicarse las funciones superiores de la memoria.

En biología somos, hasta cierto punto, el resultado de un complejo arreglo de moléculas y la naturaleza del material genético se entiende ahora en términos de la química de sus ácidos nucleicos (ADN y ARN)

* Académico titular. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

de sus agentes protécicos operacionales. Cómo la doble "hélice de oro", en sus giros a derecha e izquierda, ayuda al "encendido y apagado" de los genes para tareas como la producción de anticuerpos en el combate de enfermedades y hasta volver cancerosas algunas células (?), es cuestión vigente.²

Sin embargo, los problemas biológicos más difíciles de asegurar son los que se refieren a la naturaleza y evolución de la inteligencia, forzosamente derivadas de la evolución del cerebro. El más simple de los organismos vivos de hoy, tiene una historia evolutiva tras de sí, que explica cómo la bioquímica compleja de una bacteria contemporánea es quizás más eficiente que la de una bacteria de hace cien millones de años, pero en el modelo de información genética pudiera no haber mucha diferencia. Hay que distinguir entre calidad y cantidad de información.

Todos los organismos vivos poseen cromosomas contenedores del material genético de generación a generación y la molécula hereditaria, con pocas excepciones, es de ácido desoxirribonucleico. La noción de complejidad de una célula, de un grupo de células que integren un organismo, habrá de considerarse por su conducta, que en cierta forma es "memoria", como resultado de un estímulo.

En el fondo, toda evolución biológica reconoce mutaciones, cambios en la secuencia de los nucleótidos a merced de instrucciones hereditarias en la molécula de ADN. Las mutaciones pueden ser causadas por radiactividad en el ambiente, por rayos cósmicos en el espacio, por agresiones y respuestas que suponen, a veces hasta la habilidad para reparar daños estructurales y explicar algunos fenómenos inmunológicos con impacto muy significativo en el entendimiento de las enfermedades, su prevención y el alivio o disminución de algunos sufrimientos humanos.

En el progreso del vasto campo de la inmunología no ha escapado su relación filogenética y el desarrollo ontogénico de la formación de anticuerpos y la importancia fascinante de los mecanismos de inducción de la inmunorrespuesta. La inmunología celular durante la inducción y las fases efectoras ha permitido también la manipulación deliberada para la inmunosupresión, como para la inmunostimulación, cuya mejor aplicación nadie mejor que el profesor Gajdusek puede enseñárnoslo.

Estamos esperando que el torrente de hallazgos experimentales nos familiarice con los hechos principales de la inmunología. Sabemos que el organismo posee un sistema de células capaces de fabricar un anticuerpo específico en respuesta a un estímulo antigénico específico, especificidad que resulta fatal y duradera para el mismo antígeno. A partir de su acción, el organismo ha puesto en juego aquel sistema inmunitario que ha "aprendido" el patrón de ese antígeno particular. Durante un período consi-

derable habrá "inmunomemoria" ante cualquier agresión ulterior. La lección no se olvida pronto; parece molecularmente procesada e inmunológicamente repetida. La memoria, por lo tanto, no es un fenómeno limitado al cerebro.

La analogía inmunitaria de la memoria, se encuentra con grandes obstáculos, sobre todo si quisiéramos transpolarla directamente a la neurobiología cerebral. Sin embargo, hemos creído que su paralelismo es útil para asomarnos a las teorías relativas al mecanismo de una y otra. Smith³ diría que estamos cogidos en el círculo vicioso de tratar de explicar nuestra ignorancia con ignorancia, ya que no es claro, ni mucho menos suficiente, el conocimiento que se tiene acerca del complicado proceso bioquímico de la respuesta inmunológica y aun así, su complejidad es mucho menor, en muchos órdenes de magnitud, a la de los mecanismos neurales de la memoria, aun la más fugaz de circuitos eléctricos simples y sobre todo, de la memoria impresa en la neurona, sus colinas axónicas y multitudinaria reverberación.

El desarrollo del sistema inmunológico, "defensivo" en algún sentido, tiene cercana analogía con el sistema nervioso, cuyos mecanismos suponen la presencia de posibles productores de anticuerpos provenientes quizá de la herencia y parcialmente, por mutaciones somáticas, estas como selecciones de antígenos que son amplificadas en un largo proceso de multiplicación clonal.

Podríamos también definir las "memorias" de un individuo como un particular ordenamiento de distintos estados "vividos" por estos sistemas durante su existencia, y registrados en su ADN heredado y en cuya selección interviene el proceso de aprendizaje en importante colaboración con la adaptación.

Hughlings Jackson nos proveyó de la historia y geografía del sistema nervioso. La memoria, como esencialmente histórica, es un registro preferencial, hecho con utilitarismo para el futuro, y respecto a su geografía, diríamos que es encontrada en todas partes y en todos los seres vivos.

Muchas partes diferentes del sistema nervioso central contribuyen al aprendizaje, pero cada una de ellas en un camino diferente y específico. Los cambios críticos pueden tener lugar en una célula o algunos grupos celulares, pero para que la función sea efectiva, es necesaria la cooperación de las otras partes que intervienen en el todo, como unidad interconectada. La gran cuestión en biología sigue abierta: ¿cómo es que las células vivas colectan, retienen y seleccionan la información apropiada?

La acción combinada de la información interna del ADN y la influencia externa de factores de presión ambiental, nos pone frente a un sistema de "doble dependencia",⁴ cuya influencia memorística sirve a todos los organismos para su sobrevivencia.

En un contexto neurobiológico, el término "me-

moria" hace suponer un cambio duradero en el comportamiento en respuesta a un estímulo. Según esta definición, la respuesta inmunitaria podría incluirse bien en el término "memoria", pero esta definición, como la mayoría de las biológicas, es criticable, pues parece confundir memoria con recuerdo. En esencia, la memoria se refiere a la estructura responsable del cambio duradero en el comportamiento, en tanto que el recuerdo es la "localización" mental de este cambio estructural. Por ejemplo, alguna y muchas veces se nos ha olvidado un nombre que recordamos horas o días después. En la traza de la memoria estaba presente ese nombre, pero por alguna razón nos era inaccesible para el recuerdo. Una enferma epiléptica a quien estimulábamos con electrodos de profundidad en áreas límbico-amigdalinas, en inconsciencia crítica recordaba detalles precisos de su infancia, de los cuales se olvidaba totalmente en estado de vigilia.⁵ Gerald⁶ refiere el caso de un enfermo quirúrgico que durante la operación, en periodo de anestesia total, registró en su memoria una conversación entre el cirujano y su asistente, que jamás se hubiese descubierto sino porque en años después refirió tal conversación bajo hipnosis.

El paralelismo inmunológico de la memoria neurológica sugiere una base física, que en el lenguaje de la ciencia de las computadoras incrementa el interés por saber cómo el cerebro vivo almacena la información que le es presentada durante su vida. Aquí sí el conocimiento no es heredado. La capacidad de aprender por la experiencia es una propiedad común a todos los sistemas nerviosos, que también puede detectarse en otros sistemas fisiológicos microcelulares. El gran asunto de la memoria es una parte del problema del aprendizaje y de la información, con la que hacemos trabajar a nuestras computadoras.

Los tipos de aprendizaje más estudiados y más precisamente definidos, son los que se relacionan con los reflejos condicionados. En las experiencias de Pavlov, los incidentes ambientales se pueden controlar rigurosamente, seguro de que la reacción que se observa es una respuesta a un estímulo preciso o a un patrón estimulador. Poniendo polvo de carne sobre la lengua de un perro provoca la salivación, como reflejo directo o incondicionado. Si al mismo tiempo de presentar la carne se toca una campana, después de cierto número de pruebas, la salivación se hace presente con sólo tocar la campana. Este es un reflejo condicionado, cuya intensidad cuantificó Pavlov midiendo la saliva segregada. El estímulo incondicionado (carne) se va asociando en el sistema nervioso central del perro con el estímulo condicionado (la campana). Cuando el entrenamiento es completo, la respuesta es condicionada. Pavlov creyó que cuando estudiaba estos reflejos, estaba estudiando realmente las propiedades de la corteza cerebral.

Sin embargo reflejos de este tipo se han podido inducir en animales decorticados.

A diferencia del clásico condicionamiento pavloviano, también supone "memoria" la respuesta apropiada a un estímulo doloroso, que puede ser una descarga eléctrica, que el animal aprende a evitar presionando una palanca o levantando una pata. Si a la descarga eléctrica se añade un estímulo neutro, como una campanada, se observa que los animales inteligentes aprenden rápidamente a dar una respuesta condicionada al estímulo condicionado. En este tipo de acondicionamiento, el animal toma una participación activa en el proceso operante o instrumental, que sí depende en mucho de la integridad de la corteza cerebral.

El aprendizaje mediante pruebas de error y aciertos es más evidente cuando se presenta la necesidad de experimentar soluciones para resolver el hambre, por ejemplo, con otros patrones de orden sensorial. Se ha considerado el aprendizaje interior como un aprendizaje por prueba y error, virtual o substituido, es decir, que todas las pruebas y errores se realizan en el cerebro, como ocurre con la propia experiencia humana de la educación, con implicaciones hasta en las funciones del sueño, que ya Hughlings Jackson propuso como "borrador" de recuerdos menos importantes, establecidos en conexiones transitorias y apropiado para consolidar los recuerdos necesarios. Hipótesis que ulteriormente se ha fortalecido con el conocimiento de los ciclos S y D y las consecuencias del sueño MOR (REM) en el aprendizaje.

Las correlaciones eléctricas difusas del aprendizaje son múltiples y aprender es memorizar, pero esto no responde a la pregunta de dónde almacena el cerebro la información que ha aprendido o bajo qué forma se almacena la información biológica que hace posible la inmunorrespuesta. Investigaciones recientes parecen indicar que podría tener una base molecular. Hasta se ha llegado a pensar en la posibilidad de transmitir recuerdos específicos de un individuo a otro, inyectando las moléculas apropiadas.

Mediante la ablación y otras técnicas, se estudia la capacidad parcial u holística (holograma de Pribram) del cerebro para el aprendizaje y mediante el registro con electrodos, la implantación de drogas, el análisis clínico y la investigación microscópica, se va integrando la base fisico-química en el proceso de aprendizaje y el establecimiento conceptual definidor de la memoria. Sin embargo, sigue en pie la pregunta: ¿cuándo empieza el proceso de aprendizaje? ¿cuánto dura? ¿hay inmunidad y sanción penal para las estructuras que no responden? ¿con qué rapidez decae?

La técnica utilizada hasta ahora ha sido la de extraer ciertas moléculas del cerebro de un animal adiestrado e inyectarlas a un animal no adiestrado. Si esta técnica se pudiera desarrollar, muchas posibilidades extrañas se presentarían por sí solas, inclui-

dos los riesgos inmunológicos; pero si se alcanzara, ya se advierte que en vez de tener que programar al cerebro con unos 20 años de educación, nos podemos encontrar un día con que se puede programar (?) sin esfuerzo con una serie de inyecciones y tal vez evitar el decaimiento de la memoria con técnicas químicas similares.

Los motivos prácticos serían imprevisibles; la adquisición de la ciencia se habría perturbado y las motivaciones socioculturales del hombre perderían la influencia moral del esfuerzo, la dedicación y la proyección vital del conocimiento. Pero a pesar de todo, seguirían adelante los mecanismos propios que tiene el cerebro para analizar lo que almacena. ¿Las lesiones de ciertas regiones de la corteza cerebral humana, capaces de producir amnesia, afasias o apraxias, se comportarían en forma clínica diferente por el conocimiento inyectado o las palabras de la experiencia ajena? La llegada hasta allá de los fisiobiólogos dentro del peligroso tránsito por avenidas de rechazo, lleva consigo la posibilidad catastrófica del "enriquecimiento en la pobreza de interpretación", frente al compromiso global en que trabaja el cerebro.

Ahora bien, si la sección del cuerpo calloso evita que un hemisferio comparta lo aprendido con su vecino (Sperry), ¿querría esto decir que la mitad derecha no siempre sabe lo que está haciendo la mitad izquierda? En lo que se refiere al comportamiento aprendido, cada hemisferio parece actuar en forma bastante independiente del otro, con mayor razón cuando también se secciona el quiasma óptico. Los recuerdos visuales, como la memoria auditiva y táctil, pueden atraparse así en un solo hemisferio y precisamente en la corteza cerebral, permitiéndonos entender que en los mamíferos los "engramas" se forman en la corteza cerebral, que siendo un gran analizador, es también el elevado almacén de la información, que puede ser activado o desactivado por centros menos altos y más profundos.

La información enviada a la corteza por los receptores de distancia con el "psicoantígeno" (?) p. ej., emocional o intelectual e ideatorio, puede o no coincidir con los patrones del aprendizaje ya establecidos. ¿Cómo se reconocen, y qué forma adopta la memoria? Esta es la formidable cuestión en la investigación del cerebro.

La esencia física de este asunto estaría en responder cómo los efímeros flujos de iones que duran unos pocos milisegundos en el impulso nervioso, se constituyen en rastros de memoria que pueden durar toda la vida y cómo un grama permanente se convierte una y otra vez en potencial de acción dinámico durante el proceso del recuerdo.

Habría una memoria para "corto plazo" y otra a "largo plazo". Aprendemos el nombre de una persona recién presentada durante una entrevista intrascendente y apenas se retira la hemos olvidado. En

cambio, seguimos recordando el día, el mes y el año en que fue fundada nuestra ciudad natal. La memoria a corto plazo no queda impresa. Los recuerdos más antiguos permanecen indelebles. Es obvio que estas simples observaciones son importantes para la discusión paralela o divergente sobre las bases físicas de la memoria celular en inmunología y la gran experiencia compleja del kilogramo de neuronas en el sistema nervioso central humano.

La memorización en este último órgano se acompaña de actividad eléctrica fugaz y relativamente local para la memoria de corto plazo y de una actividad eléctrica difusa y relativamente duradera, en muchas regiones del encéfalo, para el proceso de fijación de la memoria impresa para largo plazo. En ambas, la fase dinámica de la memoria entra en circuitos neuronales cortos la primera, y "reverberantes" múltiples los impulsos para la memoria perdurable. Pocos minutos de esta reverberación hacen pasar por los circuitos muchos millones de impulsos.⁸

Los centros del sistema límbico más profundos son capaces de fijar esta actividad. Gloor⁷ ha señalado que tales centros y en particular la amígdala, cuyo estímulo con electrodos de profundidad en enfermos epilépticos da lugar a fenómenos reminiscentes, explican que las situaciones emocionales tienen bases físico-químicas en centros que favorecen la persistencia de los recuerdos. Estas investigaciones refuerzan las teorías para encontrar alguna explicación molecular en los cambios sinápticos no imposibles de detectar.

Las memorias genética y neurológica se basan en similares mecanismos fundamentales del cuerpo celular sobre la síntesis proteica en experimentos con diminutas planarias y la regeneración de fragmentos que muestran la persistencia de un reflejo condicionado preestablecido en el gusano original, observándose cambios claros en la composición de las bases del ARN. Se encontrará una relación directa entre aprendizaje y metabolismo de proteínas y del ácido ribonucleico de los pericariones y sus prolongaciones, que esbozan su sistema nervioso central. Jacobsen, Friet y Hollowitz⁹ han podido extraer ARN de platelmitos condicionados e inyectarlo a platelmitos incondicionados, logrando que estos últimos se comportaran como poseedores de la respuesta condicionada enseñada al primer grupo.

proceso de biosíntesis proteica ha fortalecido la neurobiología molecular de la memoria. Así, la 8-azaguanina interfiere en la síntesis de ADN, ya que la célula "la confunde con la guanina". La actinomicina D inhibe la síntesis de ARNm a partir de un molde de ADN. La puromicina y la acetoxiciclohexamida bloquean, transformando la información llevada por el ARNm, modificando la estructura proteica. Estas drogas tendrían por lo tanto, un efecto amnesicogénico como el del electrochoque.¹⁰

Podría concluirse que la actividad eléctrica difusa del cerebro durante el aprendizaje es también señal de activación bioquímica de un gran número de circuitos "memorísticos". En la mayor parte de las células involucradas, como en el proceso inmunológico, pueden producirse proteínas inhibitoras o suprimirse proteínas excitadoras. De este modo, los circuitos biológicamente adecuados y correctos se consolidarían mientras ocurre la supresión de circuitos y agentes inapropiados. ¿Ocurrirá esto más durante el sueño que en la vigilia?

¿Sería demasiada especulación si pensáramos que en las reacciones antígeno-anticuerpo hay intereses o "satisfacción" en evitar una "insatisfacción" o enfermedad, cuyo antígeno hizo producir anticuerpos en una célula que también puede olvidar o caer en el cansancio ante agentes estimulantes?

La memoria cerebral está ligada con la capacidad de reconocimiento, de comparación y de asociar, hasta llegar a la abstracción y al empleo de símbolos como realizaciones culminantes del hombre. Quizá en paralelo, las moléculas-anticuerpo con bivalencia crítica actúan entre grupos de antígenos y su aglutinación sería una acción paralela a la ambivalencia de memoria y recuerdo.

Por fin, el gran reto de los neurotrasplantes no sólo depende del número mendeliano de los genes dominantes en el fenómeno de la aceptación o el rechazo, sino de la compleja función poligénica y otras finuras inmunológicas que el profesor Gadjusek ha dado a conocer al mundo para establecer

un principio de eternidad en la posible donación sucesiva de órganos vitales para el trasplante y la prolongación y sobrevivencia de la memoria.

Las nuevas puertas a la esperanza en la inmunología del cáncer están abriéndose y la importancia clínica de enfermedades inmunoneuronales es creciente, como la trascendencia de ciertos procesos biogénéticos implicados en neurología arcaica, en la infancia anormal como en la vejez fisiológica de las neuronas que desaparecen y el decaimiento de la memoria.

REFERENCIAS

1. Hilgard, E. R.: *Theories of learning*. Nueva York, Appleton. 1940.
2. Judson, H. F.: *El ADN: clave de la vida*. Ciencia y Desarrollo, Núm. 30: 105. 1980.
3. Smith, E.: *The brain. Towards an understanding*. Londres, Farvet & Farvet. 1970.
4. Young, J. Z.: *Memory, heredity and information*. En: *Evolution as a process*. Huxley, J. (Ed.). Londres, Allen & Unwing. 1954. p. 281.
5. Velasco Suárez, M.: *Electrical and chemical stimulation of limbic structures within the temporal lobe*. En: *Stereoecephalotomy*. Basilea, Karger. 1964.
6. Gerald, R. W.: *Neurophysiology*. En: *An handbook of physiology*. 1960.
7. Gloor, P.: *Amygdala*. En: *Op. cit.* en^a.
8. Velasco Suárez, M. y Hernández Peón, R.: *Registros eléctricos de profundidad en un caso de epilepsia amigdalina*. Acta Neurol. Latinoamer. 7: 4, 1961.
9. Jacobsen, A.; Friet, C. y Hollowitz, S. D.: *Planarias and memory*. Nature 204: 599. 1966.
10. Agranoff, B. W.: *Chemical studies on memory fixation in goldfish*. 1966.