

LECCION MAGISTRAL 2004

“Neurobiología de la Memoria” Dictada por el Dr. Federico Bermúdez Rattóni

El día de hoy platicaremos de cómo se integra la memoria en el sistema nervioso central. Tomémonos un momento para recordar un suceso agradable de nuestra infancia, nuestro primer beso, el rostro de nuestros padres, la muerte de un ser querido, un evento decisivo en nuestra juventud... No sería arriesgado afirmar que estos recuerdos han definido en cierta medida nuestra percepción del mundo, nuestra personalidad y en resumen quien somos hoy en día. Ahora imaginémonos perder el acceso a todos esos recuerdos... es entonces cuando nos percatamos de la tremenda importancia de la memoria. Todo lo que pensamos y hacemos depende de una eficiente operación de dicho sistema.

Como otras capacidades biológicas, la memoria es flexible a las demandas de nuestra vida diaria, mostrando una historia evolutiva a lo largo de las generaciones en respuesta a las presiones de la selección natural. En la naturaleza la capacidad de reconocer y discriminar los alimentos que ofrecen un alto valor energético, así como el recordar los lugares donde se encontraron dichos alimentos, ciertamente ofrece una gran ventaja evolutiva.

Ahora bien, en el laboratorio hemos decidido utilizar como modelo a la memoria de reconocimiento. Una de las razones por las que hemos elegido a la memoria de reconocimiento es porque son memorias que requerimos constantemente en todo momento durante nuestras vidas. El reconocimiento de nuestra madre después del nacimiento, se ha visto que tanto en humanos como en animales, es un requisito indispensable para la sobrevivencia de la especie. Aquel que reconozca o que tenga más facilidad de reconocimiento tendrá más facilidad de sobrevivir ante los retos que presenta la adaptación al entorno. De tal manera, podríamos definir la memoria de reconocimiento como la habilidad para discriminar lo novedoso de lo familiar o para acceder a la familiaridad de las cosas que nosotros previamente hemos experimentado, o la información que habíamos recibido. A la memoria se le define como la capacidad de evocar información adquirida y al aprendizaje como la capacidad de adquirir dicha información, En otras palabras nosotros adquirimos información, esto es aprendizaje y la forma de evocar dicha información es la memoria. Como ustedes saben, existen memorias de corto plazo y de largo plazo, y estos términos los voy a ir describiendo a lo largo de la plática, porque les adelanto existen procesos a nivel de estructuras cerebrales y a nivel celular que participan en memorias de corto y memorias de largo plazo.

Entonces, hemos decidido utilizar la memoria de reconocimiento por su importancia y por la facilidad con la que se pueden utilizar en el laboratorio. La memoria gustativa de reconocimiento utiliza estímulos gustativos para poder formar las memorias y eso es lo que usamos constantemente a lo largo de nuestras vidas. Un catador de vinos es aquella persona que reconoce cuando un vino es de una cosecha determinada, cuando está viejo, cuando es reciente, cuando la cosecha proviene de uvas jóvenes o de uvas más maduras, etc. Incluso, me atrevería a afirmar que gran parte de la cultura de un país o región del mundo se trasmite a través del gusto por determinados alimentos, es decir a través de la cultura culinaria; así tenemos que tradiciones y cultura se van transmitiendo a través de cientos e inclusive miles de años por medio de la comida, y esto resulta en tradiciones y comidas muy identificables, como son la comida y tradición china, mexicana, italiana, japonesa, etc. *Por cierto ya me dijeron que después de esta plática me van a llevar a probar la auténtica comida de Puerto Rico.*

Asimismo, y con una gran ventaja es que la memoria de reconocimiento gustativa puede ser utilizada en el laboratorio, la cual es semejante a la utilizada en humanos y en animales. Ahora bien, ¿de que modo se procede en el laboratorio para usar este tipo de memoria? Lo que hacemos es presentar al animal agua en un bebedero graduado por varios días para que el animal se habitúe a consumir el agua a través de este bebedero, una vez que el animal se ha familiarizado con este procedimiento, colocamos una solución de sacarina sustituyendo al agua, es decir sacarina disuelta en agua en una concentración determinada. ¿Pero por que utilizamos sacarina? esto importante pues podemos utilizar cualquier estímulo gustativo como la sacarosa (azúcar de mesa), quinina (sabor amargo) solución salina o cualquier solución que le dé un estímulo gustativo al animal. Generalmente, usamos sacarina porque no tiene un valor calórico. Como ustedes saben, la sacarina se utiliza para endulzar sin afectar los niveles de glucosa en la sangre de los sujetos, de tal manera, que la sacarina puede ser usada sin ninguna consecuencia en la niveles calóricos del animal.

Una vez que le presentamos al animal dicha solución, nos vamos a percatar que el animal presenta una respuesta de rechazo, o lo que conocemos como respuesta neofóbica o neofobia. La neofobia se define como el miedo o temor a lo nuevo, lo cual es una condición natural del animal. Sin embargo, si nosotros seguimos presentando dicha solución todos los días vamos a ver que hay un incremento en su consumo. Es decir, al día siguiente consume más, y otro día un poco más, hasta llegar a un nivel asintótico, en el cual sigue consumiendo ese mismo volumen de sacarina todos los días. A esta diferencia entre la respuesta neofóbica y el incremento en las respuestas se le conoce como **“atenuación de la neofobia”**. Lo anterior no es otra cosa más que un simple aprendizaje, lo que está memorizando el animal es que el sabor no le ha producido ningún daño y le empieza a **gustar**. Bajo estas condiciones el animal está aprendiendo a reconocer que este estímulo gustativo no tiene ninguna consecuencia y por lo tanto incrementa su consumo, es decir le gusta. Me detengo un momento para hacer notar que el término gusto connota precisamente memorias que tenemos y que no solo se refieren a la comida sino que

inclusive lo generalizamos para referirnos a cosas e inclusive personas; por ejemplo cuando decimos, *me gusta esa chica(o)*.

Muy bien, pero tenemos otra posibilidad, y es cuando el estímulo gustativo puede evocar en el animal rechazo después de una experiencia nociva, y a esto se le conoce como **“condicionamiento aversivo”** a los sabores. A este efecto se le ha llamado efecto García. Este tipo de memoria gustativa fue encontrada por el Dr. John García, en la Universidad de Harvard. Lo que hicieron John y sus colegas fue presentar el estímulo gustativo, sacarina, a un grupo de animales experimentales a los que adicionalmente se le administró dentro del estómago (intragástricamente) cloruro de litio. El cloruro de litio es una toxina que provoca que el animal se enferme, es decir le provoca un malestar gástrico. El malestar gástrico le dura al animal algunas horas, presentando todos los síntomas de una irritación gástrica fuerte como sería: diarrea y en algunos casos vómitos, etc. Este modelo nos permite estudiar el aprendizaje de una manera muy sencilla y en un sólo ensayo, es decir, en este caso el estímulo gustativo sería un estímulo condicionado dentro del contexto del condicionamiento Pavloviano, seguido del estímulo incondicionado que sería el malestar gástrico y después sólo la presentación del estímulo gustativo nos provoca aversión hacia ese estímulo gustativo, y en consecuencia el animal muestra un decremento significativo en el consumo del agua con sacarina. Otra de las ventajas de este modelo de memoria es que puede durar prácticamente toda la vida de un animal. Por eso, este tipo de memoria de reconocimiento aversiva nos es muy útil pues se aprende en un sólo ensayo, y es muy robusto pues provoca aversiones muy fuertes por lo que nosotros podemos medir fácilmente su aversión. *¡Seguramente alguno de los presentes lo ha padecido alguna vez en su vida!*

Como hemos visto, lo interesante de este modelo es que podemos tener la memoria en dos formas; positiva y negativa. En un experimento publicado por John García, en el 1971, se demostró que se puede usar el mismo estímulo para producir algo positivo o negativo; es decir incrementos, o decrementos en el consumo. Esto es algo muy interesante porque podemos aparear por ejemplo jugo de uva con una enfermedad y esto nos provoca una disminución significativa en su consumo en subsecuentes presentaciones. Asimismo, nosotros podemos asociar ahora leche con enfermedad, es decir, con la irritación gástrica y vamos a ver una reducción muy significativa en el consumo de leche en subsecuentes presentaciones. Sin embargo, si nosotros presentamos cualquiera de las dos estímulos; leche o jugo de uva, pero durante la recuperación de la enfermedad en el animal, es decir después que le fue provocada la irritación gástrica por la aplicación de cloro litio, lo que vemos ahora es que hay una preferencia por el estímulo que estuvo asociado con la recuperación. En este caso cuando el animal se recuperó en presencia de la leche vemos que el consumo incrementa significativamente y cuando presentamos el jugo uva en el período de recuperación, también se incrementa su consumo. Y esto puede ser revertido, es decir, los animales que tuvieron jugo de uva, enfermedad y luego leche, primero tiene disminución significativa del consumo del jugo de uva e incremento significativo con la leche. Y al revés, en otros animales si la leche fue apareada con la enfermedad se presenta una disminución significativa en el consumo, con un

incremento significativo cuando se presenta el jugo de uva en su recuperación. Así, que podemos usar los mismos estímulos asociados a la enfermedad o con la producción de la recuperación. Entonces el consumo del animal puede incrementar o disminuir. En resumen lo anterior ejemplifica la existencia de dos modelos de memoria de reconocimiento, una memoria de reconocimiento aversiva y una memoria de reconocimiento positiva o segura, por llamarlo de alguna manera. Por último vale la pena aclarar que si nosotros aplicamos cloro de litio después de la presentación de un sabor, hay una disminución en su consumo, sin embargo, si le seguimos presentando el mismo sabor consecutivamente pero sin inyectarle el cloruro de litio, empieza a perderse la aversión a dicho sabor, es decir, la conducta entra en un período de extinción y el consumo se va ir incrementando hasta llegar a los niveles del estímulo seguro. Entonces podemos utilizar el mismo estímulo gustativo en ambas direcciones para provocar algo positivo o para provocar algo aversivo.

Muy bien, entonces, en lo que nosotros hemos estado interesados en nuestro laboratorio en la ciudad de México, consiste precisamente en ver cuáles son los mecanismos por los que se está formando dicha memoria. De este modo, si nosotros somos capaces de entender los mecanismos por los cuales se está formando este tipo de memoria, podemos entender como se forman las otras memorias de reconocimiento y eventualmente saber cuáles son los mecanismos a nivel cerebral involucrados en la memoria del reconocimiento y con ello eventualmente evitar o mejorar enfermedades de memoria de reconocimiento como sería el caso en los pacientes que presentan Alzheimer. La memoria de reconocimiento es muy importante porque son memorias declarativas que utilizamos constantemente como les había dicho al inicio de la plática. Una de las ventajas de utilizar este tipo de memoria de asociaciones es el conocimiento que tenemos de las vías cerebrales donde se está integrando la información. Las vías anatómicas las conocemos bien, y aunque no voy a entrar en detalles de neuroanatomía sabemos cuáles son las estructuras que están relacionadas con el estímulo gustativo y cuáles con el estímulo que produce la enfermedad o el estímulo incondicionado. Entonces, esto es un esquema de cómo están integradas las vías gustativas en el ser humano y esto sería una forma más esquemática de cómo se está integrando la información tanto gustativa como la información visceral que llega a diferentes estructuras dentro del sistema nervioso central.

No voy a entrar en detalle, solo quiero señalar que hay dos estructuras importantes de las que voy hablar. Una de ellas es la corteza insular que está marcada como “**IC**” que es una estructura que se encuentra en una parte del cerebro humano llamada “**corteza insular**”. Y otra parte que también es muy importante, es la amígdala que tiene varios núcleos, entre ellos el baso-lateral y el central y que es una estructura también muy importante relacionada con este tipo de información gástrica. Repito, vamos a hablar de dos tipos de memoria: la aversiva y la segura. Sabemos que estos dos componentes eventualmente empiezan a tener una interacción entre ellos y de tal manera que nos permitirá conocer cuáles son los mecanismos involucrados en este tipo de asociación segura o aversiva. Como sabemos hay un tiempo de percepción gustativa que generalmente dura

milisegundos, después hay un período asociativo, es decir, el período en el cual el estímulo gustativo se puede asociar, ya sea con la enfermedad o no, y después hay un proceso de consolidación. Se conoce como el proceso de consolidación al proceso molecular, celular o cerebral, el cual interviene para consolidar la memoria. Es decir, una memoria de corto plazo se solidifica en memoria de largo plazo.

Ustedes han oído hablar que hay personas que no pueden consolidar memorias, el caso más famoso es el caso HM. Esta persona, por diferentes motivos que no voy a señalar en este momento, se le extirpó una porción importante del lóbulo temporal la cual incluye estructuras del sistema límbico (sistema relacionado al afecto y a patrones temporales y espaciales), pues tenía una epilepsia de difícil tratamiento. Sin embargo, después de la operación los médicos notaron que el paciente no podía, ni puede (todavía vive) consolidar la información de corto en largo plazo. Es decir, el paciente mostraba que había adquirido la información y la retenía por periodos de tiempo cortos, pero al día siguiente no recordaba haber aprendido alguna rutina ni tampoco quién lo había visitado el día anterior. El encontrar un parámetro objetivo para distinguir entre estos dos tipos de memorias ha permitido entender mejor los mecanismos celulares y moleculares que las caracterizan. Actualmente se considera que la consolidación es una clara distinción entre dos estados de memoria; es decir, la información recientemente adquirida es frágil y susceptible a ser olvidada; sin embargo, la información se puede consolidar y convertirse en una memoria más estable de largo plazo. Este proceso de consolidación depende de la síntesis de proteínas, es decir, se requiere de la formación de nuevas proteínas a nivel celular para llevar a cabo las posibles modificaciones funcionales ó estructurales que subyacen a la formación de la memoria de largo plazo.

Regresando al tema principal de la plática, lo que hacemos en el laboratorio es tratar de mejorar nuestro entendimiento sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, en particular queremos saber ¿cuáles son las estructuras, sustancias y moléculas que están participando en la formación de la memoria? Una de las primeras cosas que hemos hecho en el laboratorio es medir como se están liberando ciertas sustancias, como son los mensajeros celulares a los cuales se les conoce como neurotransmisores y que son de suma importancia en la comunicación dentro del cerebro. A través de una sofisticada técnica que se llama “micro-diálisis en vivo” que no es otra cosa mas que un dializado, ¿ustedes han oído hablar de una membrana de dializado? Son membranas que son permeables, es decir, permiten el paso a ciertas moléculas y son impermeables a otras de tal manera que cuando utilizamos estas membranas de dializado, las podemos colocar en el tejido cerebral de animales para ver qué tipo de sustancias o neurotransmisores se está liberando en el momento en que el animal está aprendiendo. Como había mencionado anteriormente, tenemos la ventaja de que el modelo conductual es muy sencillo, la simple presentación del estímulo gustativo provoca memoria. De tal manera que podemos colocar al animal en ésta campana que tenemos aquí, es decir una burbuja de plástico, previamente al animal se le colocan unas pequeñas cánulas (tubos con membranas de diálisis en la punta) que se llaman “cánulas de micro diálisis” y que

colocamos en una parte del sistema nervioso central, en este caso en la corteza insular. La corteza insular, como habíamos dicho, participa en la formación de este tipo de memoria, lo sabemos por otros tipos de estudios realizados con lesiones permanentes, reversible, farmacología, etc. Entonces lo que hicimos fue colocar estas membranas de diálisis en el cerebro y ver qué neurotransmisores estaban liberando en el momento que el animal estaba experimentando el estímulo gustativo. Cabe destacar que una de las ventajas de este modelo es que nos permite medir la liberación de las moléculas en el momento en que el animal está emitiendo la conducta. *¡Otros procedimientos experimentales no lo permiten!*

Pero, ¿cuáles fueron los resultados? Para ello decidimos medir la liberación de una molécula que normalmente actúa como neurotransmisor, *la acetilcolina*. Y vimos lo siguiente, cuando nosotros presentamos por primera vez la sacarina, se observa un incremento significativo de liberación de acetilcolina en la corteza insular del animal. En comparación de lo que sucede cuando le presentamos agua, que es un estímulo gustativo familiar, el cual provoca una pequeña liberación de acetilcolina. Pero lo más interesante es cuando un estímulo se vuelve familiar. ¿Qué es lo que sucede con la liberación del neurotransmisor cuando un estímulo se vuelve familiar? Pues resulta que la primera vez que presentamos la sacarina hay una liberación muy grande de sacarina, la segunda vez disminuye esa liberación y así sucesivamente. ¿Qué quiere decir esto? Que la liberación colinérgica de alguna manera está relacionada con la novedad del estímulo. En otras palabras, un estímulo novedoso libera acetilcolina pero al volverse familiar ya no. Pero para estar seguro de lo que estábamos observando teníamos que corroborarlo con otro tipo de estímulo gustativo. Entonces, cambiamos a otro estímulo gustativo que sería la quinina, y notamos de nuevo un incremento significativo en la liberación de acetilcolina, porque éste, de nuevo, es un estímulo novedoso. Estos datos confirman el hecho que los estímulos novedosos provocan liberación colinérgica que va disminuyendo cuando se vuelven familiares.

Pero bueno, lo que nos interesa es la función dentro de las células relacionada con la liberación de la acetilcolina. ¿Cuál es el mensaje que está produciendo la acetilcolina en las células? Para confirmar nuestras observaciones se tomaron en cuenta otros modelos, este es el caso de un experimento realizado por investigadores italianos, los cuales midieron simultáneamente varios neurotransmisores como son acetilcolina, glutamato y gaba y se observa claramente cómo se libera solamente la acetilcolina, los demás neurotransmisores se mantuvieron sin cambio en el primer día en que se coloca a un animal en una ambiente novedoso (caja de madera). Esto es muy interesante y concuerda muy bien con nuestros datos, pues al día siguiente de la exposición a la caja disminuye significativamente la liberación colinérgica hasta que finalmente desaparece. ¿Qué quiere decir esto? Que la novedad de los estímulos está provocando la liberación colinérgica. Pero esto no nos habla nada de la memoria, puesto que otros factores como la atención podrían estar provocando liberación colinérgica la cual es un elemento necesario para que se forme la memoria. Entonces ¿qué es lo que está haciendo la acetilcolina?, esa era nuestra gran pregunta. ¿Qué está haciendo la acetilcolina para codificar la memoria que se está produciendo en el animal una vez

que se encuentra con el estímulo novedoso y que después se vuelve familiar? Para confirmar estos datos lo que decidimos hacer a continuación fue bloquear los receptores de acetilcolina. Para familiarizarse con esta teoría pensemos que hay una especie de llave con una cerradura, en la cual el neurotransmisor es la llave y la cerradura sería el receptor del neurotransmisor. De tal manera que esta llave puede abrir ciertos elementos dentro de las células que hacen algunos cambios, como vamos a ver, que permiten modificaciones intracelulares. Entonces lo que hicimos en otros experimentos, en vez de medir la liberación de la acetilcolina fue infundir un bloqueador del receptor colinérgico (**escopolamina**).

Para no hacer la historia muy larga, simplemente quisiera señalar que colocamos dicha droga antes de la presentación de sacarina, y no observamos efectos en la detección del estímulo gustativo, pues hubo una disminución muy significativa del consumo (respuesta neofóbica). Sin embargo, al día siguiente cuando volvemos a presentar la sacarina a estos animales, comparados con el control (droga vehículo), en la corteza insular vemos que bloquea la consolidación de esa información, porque al día siguiente el animal no se acuerda de lo que había recibido y considera el estímulo como novedoso. ¿Por qué?, la razón es que fue bloqueada la consolidación de la información de lo novedoso a lo familiar. Y esto lo vemos hasta el tercer día de consumo. Esto quiere decir que la activación colinérgica puede ser bloqueada interfiriendo con la actividad de los receptores, es decir, de los eventos que van a producir cambios dentro de las células y este bloqueo impide que se consolide esta memoria de largo plazo en el sujeto.

A fin de corroborar que lo que estábamos viendo era cierto, lo que decidimos fue someter a diferentes animales a una tarea que se llama memoria de reconocimiento a objetos. La tarea de reconocimiento de objetos requiere que los animales evoquen respuestas relacionadas a dos objetos a los cuales han sido expuestos previamente. Dos investigadores, Ennaceur y Delacour desarrollaron un paradigma de reconocimiento a objetos el cual está basado en la tendencia natural de los roedores a explorar más los objetos novedosos que los familiares. Se ha propuesto que esta tarea mantiene una clara analogía con las pruebas de reconocimiento que son extensamente usadas en humanos para evaluar la memoria y que sirven para caracterizar los síndromes amnésicos ya que proveen un índice de la severidad del daño de la memoria explícita.

Recientemente en nuestro laboratorio implementamos la tarea de reconocimiento objetos con el fin de tener una tarea que nos permita medir la discriminación visual entre estímulos familiares y novedosos. En esta tarea los grupos controles intactos mostraron preferencia por el objeto nuevo, lo que indica el reconocimiento del objeto familiar. Los resultados de los grupos controles nos permiten saber que no hay una tendencia natural por los objetos o las cajas que afectan la tarea. En ninguna de las condiciones se encontró que los animales tuvieran preferencia por alguno de los objetos durante la familiarización. Por lo tanto, la tarea puede ser utilizada para medir la participación de las estructuras del lóbulo temporal en la formación de la memoria de reconocimiento en corto (90 minutos) y largo plazo (24 horas).

Como se puede apreciar también en la figura los animales que recibieron inyecciones del antagonista colinérgico en las cortezas insular y peririnal, pero no en la corteza frontoparietal, impidieron que se forme la memoria de largo plazo. Estos resultados muestran que hay una participación diferencial de las estructuras del lóbulo temporal-medial en la consolidación de la memoria de reconocimiento de objetos. Pero cuál es la participación que tienen otras estructuras en el sistema de memoria del lóbulo temporal. ¿Por ejemplo, es posible que el hipocampo sea importante para consolidar la información contextual donde aparecen los estímulos? Algunos datos de la literatura sugieren que este puede ser el caso. Un estudio realizado por Broadbent y cols. mostró que con lesiones muy pequeñas del hipocampo dorsal que comprometen desde el 30% del tejido se afecta una tarea espacial (laberinto de agua), que para ser resuelta requiere que el animal haga una representación del espacio. Mientras que con el mismo tipo de lesiones los animales son capaces de resolver una tarea de reconocimiento de objetos. Solo cuando las lesiones abarcaban del 75 al 100 % del hipocampo dorsal los animales tenían déficits en la ejecución de la tarea de reconocimiento de objetos. Estos autores concluyen que el hipocampo es importante para ambas memorias; sin embargo, en la tarea espacial se requiere más de la integridad del hipocampo que en la tarea de reconocimiento.

Recientemente en nuestro laboratorio hemos desarrollado un protocolo experimental que nos permitirá evaluar la consolidación de la información espacio-contextual (evento) donde aparecen los estímulos. La importancia de este protocolo radica en que nos permitirá estudiar la participación del hipocampo y de otras estructuras del lóbulo temporal, tales como las cortezas insular, peririnal así como la amígdala basolateral en la consolidación de la memoria de reconocimiento de contexto. El grupo piloto de esta tarea de reconocimiento de contexto muestra que los animales son capaces de discriminar el contexto en el que había sido presentado un estímulo previamente. En esta tarea los animales exploran más de un estímulo (familiar) que no había sido presentado en un contexto. Nuestro siguiente objetivo es identificar cuál es la participación de las cortezas insular, peririnal, del hipocampo dorsal y otras estructuras del sistema límbico en la consolidación de la memoria de contexto.

En conclusión, la habilidad de reconocer los estímulos que ya habían sido previamente ingeridos o vistos es muy importante desde el punto de vista evolutivo. Sabemos que existen dos formas de memoria de reconocimiento, segura y aversiva, y que parece que están involucrados mecanismos diferenciales o mecanismos intracelulares diferentes para que se lleven a cabo estos tipos de memorias. Como sabemos, la memoria segura involucra mecanismos de transmisión colinérgica y para la memoria aversiva se requiere además de los mecanismos colinérgicos los mecanismos glutamatérgicos y sus cascadas de eventos intracelulares para que se forme la memoria de largo plazo de estas memorias tanto aversivas como seguras. A pesar del importante avance que ha tenido el estudio de la memoria en las últimas décadas aun quedan muchas preguntas por responder para poder entender la verdadera naturaleza de este proceso, por lo que se requieren realizar mayores

estudios que permitan revelar cuales son las estructuras y las moléculas involucradas en los mecanismos de la memoria. Esta información resultará de gran utilidad para diseñar terapias de recuperación y tratamientos para las enfermedades degenerativas de la memoria, a la vez que nos brindará un mayor entendimiento de uno de los mecanismos fundamentales de la naturaleza humana.

Por ultimo quisiera agradecer a aquellos que realizaron un postdoctorado en mi laboratorio, el Dr Guillaume Ferreira, ahora en la Universidad de Tours y las Dras. María Isabel Miranda y Martha Escobar que ahora ya están trabajando como investigadoras independientes en el Instituto de Neurobiología y en la Facultad de Psicología en la UNAM respectivamente, Israela Balderas, Ranier Gutiérrez, Leticia Ramírez-Lugo, Carlos Rodríguez Ortiz y Vanesa de la Cruz que son estudiantes de doctorado en mi laboratorio. Muchas gracias.