

# Revisión

Aguirre Siancas, Elías Ernesto

Programa de Doctorado en Neurociencias, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

## La función del hipocampo en el procesamiento de la memoria y su deterioro durante el envejecimiento

Hippocampal function in memory processing and its deterioration in aging

## Resumen

El presente artículo revisa la función del hipocampo en el procesamiento de la memoria y su deterioro durante el envejecimiento en humanos y animales, donde aún los mecanismos neuroquímicos que subyacen en la disminución de la capacidad mnésica están en proceso de entendimiento. Se abordarán algunos aspectos de la fisiología del hipocampo, se resaltará el tipo de memoria que depende de la función hipocampal, se profundizará en las vías moleculares que regulan la función mnésica y finalmente se relacionará lo expuesto con el deterioro que ocurre con esta función cognitiva en el envejecimiento. Se concluye que la evidencia encontrada sugiere que la desregulación de varias vías de señalización, entre las que juega un rol central el factor neurotrófico derivado del cerebro, explicaría, en última instancia, el deterioro de la memoria en los organismos seniles.

### Palabras clave.

Memoria, hipocampo, envejecimiento, potenciación a largo plazo, factor neurotrófico derivado del cerebro

# Abstract

This article reviews the role of the hippocampus in memory processing and its deterioration during aging in humans and animals, where even the neurochemical mechanisms underlying the decline in mnemonic ability are in process of understanding. Some aspects of the physiology of hippocampal will be developed, the type of memory depending on the hippocampal function will be discussed, and the molecular pathways that regulate memory function will be studied. Finally, it will be discuss the involvement of these mechanisms in the deterioration that occurs with this cognitive function during aging. It is concluded that the evidence suggests that deregulation of several signaling pathways, among which plays a central role the brain-derived neurotrophic factor, explains, ultimately, deterioration of memory in senescent organisms.

## Keywords

*Memory, hippocampus, aging, long-term potentiation, brain-derived neurotrophic factor*

### Correspondencia:

Jr. Pomacanchi 326 – Lima 30 – Perú

Correo: elias\_aguirre@yahoo.com

Correo adicional: eaguirres@aulafarmacologica.com

# Introducción

A nivel mundial la proporción de personas mayores de 60 años subió de 8,1% en el 1950 a 11% en el 2010, esperando que alcance 21,8% en el 2050. En los países más desarrollados, esta proporción se estima aumentará de 21,7% en el 2010 a 31,9% en el 2050.<sup>1</sup> En México la población mayor de 60 años, que por estos años representa el 7,6%, en el 2030 alcanzaría el 17,1% y en el 2050 el 27,7%.<sup>2</sup> Mientras en Perú el grupo de mayores de 65 años aumentó lentamente de 1950 al 2000, pasando de 3.5% a 4,7%, pero se proyecta que crecerá rápidamente al 2050 donde representara el 15%.<sup>3</sup> La disminución de la memoria es una de las características relevantes en el envejecimiento, teniendo este deterioro un impacto social y económico devastador en las personas, las familias, el sistema de salud y la sociedad en su conjunto.<sup>4,5</sup>

El hipocampo es una de las estructuras cerebrales más conservadas a través de las especies, siendo ampliamente motivo de investigación científica.<sup>6</sup> En los seres humanos, el mayor conocimiento que se tiene sobre el papel del hipocampo en el procesamiento de la memoria es debido a los pacientes en quienes dicha estructura fue removida, siendo el paciente H.M. (Henry Molaison 1926–2008) el mayor estudiado.<sup>7,8</sup> Uno de los mecanismos neurofisiológicos más importantes relacionados con la memoria es la potenciación a largo plazo (LTP), descubierta por Terje Lomo.<sup>2</sup> A pesar que el avance en el entendimiento de la LTP ha sido vertiginoso, y comprendiéndose actualmente muchas de sus vías moleculares de señalización, aun quedan varias preguntas por responderse sobre el íntimo funcionamiento de dicho mecanismo de plasticidad neuronal, donde se ha encontrado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) juega un papel cardinal.<sup>10,11,12,13,14</sup>

## El Hipocampo y la Memoria

La formación hipocampal es una lámina curvada de corteza que está plegada en la superficie media y basal del lóbulo temporal, ocupando el piso del ventrículo lateral. La formación hipocampal consta de tres partes mayores: el giro o circunvolución dentada, el subiculum y el hipocampo propiamente dicho que desde el punto de vista fisiológico ha sido dividido en tres zonas, en sentido lateral medial: CA1, CA2 y CA3 (CA son las iniciales de Cornu Amonis, uno de los antiguos nombres del hipocampo).<sup>6, 15, 16</sup> La conexión aferente más importante es el conjunto de fibras llamadas perforantes, que proceden de la parte lateral y medial de la corteza entorrinal y terminan haciendo sinapsis con las dendritas apicales de las neuronas granulares de la circunvolución dentada y con las neuronas piramidales de la formación hipocampal. Las vías neurales del giro dentado que se proyecta de forma unidireccional hacia CA3 se conocen como las fibras musgosas. CA3 se proyecta tanto hacia sí misma, a través de conexiones recurrentes, como hacia CA1 a través de las fibras colaterales de Schäffer. Las principales vías eferentes de la formación hipocampal se originan desde CA1 y el subiculum finalizando en la corteza entorrinal, la cual tiene conexiones reciprocas con amplias áreas de asociación de la corteza cerebral como es la corteza prefrontal, incluyendo a la corteza orbitofrontal. Este microcircuito neuronal ha sido destacado en el procesamiento de la memoria, la cual vendría a ser la función más importante de la formación hipocampal.<sup>5, 6, 15, 16, 17</sup>

En el sentido más amplio, la memoria puede ser dividida en memoria de corto plazo (memoria de trabajo) y memoria de largo plazo. La memoria de corto plazo tiene una capacidad limitada y dura sólo por un período corto de tiempo. En cambio, la memoria de largo plazo puede almacenar grandes cantidades de información que potencialmente tienen duración ilimitada. La memoria de largo plazo se puede subclásificar en dos formas, una llamada memoria declarativa (episódica y semántica) y una llamada memoria no declarativa o implícita. La memoria declarativa almacena hechos o eventos

que requieren un recuerdo consciente del suceso; mientras que en la memoria no declarativa los recuerdos son adquiridos por un condicionamiento clásico, como también por aprendizaje de hábitos o habilidades que pueden ser recuperados no conscientemente.<sup>4,7</sup> Para la formación o la codificación de la memoria declarativa se requieren estructuras del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo. En los seres humanos, la mayor parte de lo que sabemos sobre el papel obligatorio que las estructuras del lóbulo temporal desempeñan en la formación de la memoria declarativa proviene de descripciones de los pacientes con lesiones del hipocampo. Quizás, el mejor estudiado de estos pacientes fue H.M. quien exhibió una profunda y persistente incapacidad de formar nueva memoria (amnesia anterógrada) después de la resección bilateral del lóbulo temporal, que incluía la ablación del hipocampo, sin presentar luego de la cirugía deterioro intelectual o trastornos perceptivos. Otros pacientes han sido identificados con lesiones más restringidas al hipocampo en los cuales las estructuras de alrededor pertenecientes al lóbulo temporal fueron respetadas. Aunque los déficits en la memoria declarativa en estos pacientes fueron menos graves que los observados en el paciente H.M., los datos de éstos son coherentes con la afirmación de que el hipocampo desempeña un papel clave en la formación de la memoria declarativa de largo plazo.<sup>7,8</sup> La formación de nueva memoria es un proceso secuencial, donde están involucrados varios pasos: adquisición de nueva información (codificación), conservación de dichos conocimientos (almacenamiento o retención) y la posibilidad de traer nuevamente al presente la información almacenada (recuperación), estando los recuerdos continuamente consolidados en el neocortex.<sup>4,16,17</sup>

El hipocampo se ha identificado en muchas especies, incluyendo mamíferos, aves, reptiles, y los peces teleósteos. La evidencia neurobiológica y funcional sugiere fuertemente que el hipocampo es una estructura homóloga a través de las especies; así en los mamíferos está notablemente conservada tanto en los seres humanos, primates, cerdos y roedores. El hipocampo es crítico para la memoria espacial en ratas, primates y seres humanos. Estudios

neurofisiológicos han identificado neuronas hipocampales que codifican lugares específicos de un entorno (células de lugar) en roedores, primates y seres humanos, así como en los murciélagos.<sup>6</sup> La memoria espacial se conceptualiza como un subtipo de memoria episódica, siendo la memoria episódica un tipo de memoria declarativa y que depende de la capacidad de recordar en un determinado contexto temporal y espacial, ya que almacena la información en el marco espacio-tiempo y está fuertemente vinculada a las funciones del hipocampo.<sup>4</sup> En contraste con la memoria de trabajo, la memoria de referencia espacial tiene más capacidad, dura más y resiste la interferencia. La memoria espacial es la responsable de reconocer, codificar, almacenar y recuperar la información acerca de la disposición de los objetos, rutas específicas, configuraciones y localizaciones espaciales; lo que permite al organismo desenvolverse en un entorno. Nadel y O'Keefe (1978), en su teoría del mapa cognitivo, proponen que la memoria espacial depende del hipocampo. Había dos líneas de evidencia que sugieren que esto es así. La primera se refiere al ya referido paciente amnésico H.M. de finales de década de 1950. Esta persona tenía un grave deterioro en la adquisición de nueva memoria después de que la parte media del lóbulo temporal le fuera removido quirúrgicamente. La otra evidencia fue el descubrimiento de las células de lugar. Las células de lugar son las neuronas que se activan dependiendo del lugar del animal en el medio ambiente, independiente de cualquier estímulo particular o comportamiento en curso. Recientemente, el concepto de mapeo cognitivo ha dado un paso más para describir la función del hipocampo en la construcción de imágenes mentales.<sup>4,17,18,19</sup>

Los cambios en el volumen del hipocampo fueron investigados en relación con los procesos de memoria y aprendizaje espacial. Se compararon taxistas licenciados con no taxistas y con choferes de autobuses dentro de una representación espacial de un entorno altamente complejo como es la ciudad de Londres. Se encontró que el hipocampo aumentó de volumen en su región posterior en el grupo de taxistas, demostrando que la plasticidad de esta estructura cerebral, en los

seres humanos, tiene una asombrosa relación con la capacidad para adquirir y utilizar la orientación espacial en entornos complejos; siendo además el grupo de taxistas el que, en base a las pruebas neuropsicológicas empleadas, pudo identificar mejor diversos puntos de referencia dentro de la ciudad de Londres y en conocer sus relaciones comparados con el grupo de conductores de autobús, quienes, como se sabe, tienen rutas de manejo ya establecidas a diferencia de los taxistas.<sup>20,21</sup>

## **Vías moleculares de la memoria: potenciación a largo plazo, los receptores para glutamato, el sistema dopaminérgico y el rol central del factor neurotrófico derivado del cerebro**

Diversos estudios sugieren que los procesos moleculares implicados en los mecanismos mnésicos son similares a la potenciación a largo plazo (LTP), de allí el gran interés que despierta la investigación de la LTP para elucidar los mecanismos en la formación de la memoria.<sup>4, 13, 22</sup> La potenciación a largo plazo fue descubierta por Terje Lømo en 1966, quien encontró, en el hipocampo de conejos anestesiados, que al estimular la vía perforante (vía neural que conecta corteza entorrinal y circunvolución dentada) con una corta serie de estímulos eléctricos de alta frecuencia, se obtenía un incremento estable y duradero en las respuestas postsinápticas en las neuronas granulares del giro dentado.<sup>9</sup> En el hipocampo, a parte de la vía perforante, la LTP se estudia en la vía de las fibras musgosas y en la vía recurrente de Schäffer, siendo esta última, entre las neuronas presinápticas de CA3 y las neuronas postsinápticas de CA1, la vía sináptica más estudiada en la formación hipocampal.<sup>4,11</sup>

La potenciación a largo plazo encontrada en el hipocampo está típicamente dividida en al menos 3 distintas y secuenciales fases: la potenciación de corta duración, la fase temprana de la

potenciación a largo plazo (E-LTP) y la fase tardía de la potenciación a largo plazo (L-LTP); en las 2 primeras fases no se requiere de síntesis proteica ni transcripción génica; en cambio, la L-LTP involucra síntesis proteica y transcripción génica y tiene una duración que va de varias horas a varios días.<sup>11,12</sup> En la fase E-LTP existen modificaciones en las sinapsis preexistentes como resultado del ingreso de calcio al citosol y subsecuentes eventos de fosforilación proteica. En contraste, la fase L-LTP requiere activación de la Proteinasa A dependiente de AMPc y la activación del factor de transcripción de elementos de respuesta al AMPc (CREB). La fase tardía de la potenciación a largo plazo está asociada con el crecimiento y remodelación en la densidad postsináptica, así como al aumento de las espinas sinápticas preexistentes dando como consecuencia formación de nuevas sinapsis.<sup>4,10,12,13</sup>

Se ha encontrado que el receptor para glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) es crítico para la potenciación a largo plazo. El bloqueo farmacológico de los receptores NMDA o la delección de la subunidad 1 del receptor NMDA (NR1) ocasiona un deterioro sustancial de las tareas referidas a la memoria espacial. Ratones knockout para NR1 muestran deterioro en la potenciación a largo plazo, encontrándose que en el envejecimiento hay un decremento en la expresión de ciertas subunidades de los receptores NMDA y sus funciones en el hipocampo. La activación del receptor NMDA permite el ingreso de calcio extracelular al interior de la neurona postsináptica. El calcio citóslico activa proteínas quinasas como la calcio/calmodulina proteína quinasa II (CaMKII) la cual activa al receptor: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA) para glutamato, el que a su vez aumenta la conductancia de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> seguido por el incremento de la capacidad de respuesta al glutamato. Además, el ingreso del calcio permite la activación de la enzima adenilciclasa, la cual promueve la formación de AMPc, el que activa a su vez a la enzima proteinasa A, la cual sigue corriente abajo con la fosforilación del factor de transcripción CREB. Son varios los genes regulados por CREB, estos incluye: la proteína de respuesta de crecimiento temprano tipo 1 (egr-1), la óxido

nítrico sintasa neural (nNos), la somatostatina entre otros, destacando el factor neurotrófico derivado del cerebro.<sup>4, 10, 13</sup> Es importante resaltar que las ampakinas, modulares positivos de los receptores AMPA, se han relacionado con mejoras cognitivas, encontrándose que la regulación al alza de los receptores AMPA facilitan la formación de la potenciación a largo plazo.<sup>4</sup>

En los últimos 15 años la atención se ha enfocado en demostrar el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su precursor pro-BDNF en la plasticidad sináptica.<sup>23</sup> El BDNF es una proteína dimérica, que ha emergido como un factor neurotrófico crítico en el desarrollo sináptico y la plasticidad en el sistema nervioso central (SNC), que regula las funciones de diferentes circuitos neuronales a lo largo de toda la vida.<sup>11</sup> La mayoría, si no todas las funciones de BDNF en el SNC dependen de la interacción de BDNF con dos diferentes receptores transmembrana localizados en dendritas, axones y soma de neuronas excitadoras e inhibidoras: 1) el receptor de tropomiosina relacionado a la quinasa B (TrkB), el cual es responsable de la mayoría de las funciones conocidas de BDNF; 2) el receptor de neurotrofina p75NTR el cual, probablemente, sea el receptor que interactúa con el precursor proBDNF.<sup>13, 23, 24</sup> BDNF y TrkB están ampliamente distribuidos a través de subregiones en el hipocampo y en el prosencéfalo. Al unirse el BDNF con su receptor TrkB desencadenan la activación de una o más de las tres vías principales de señalizaciones siguientes: la fosfatidilinositol 3 - quinasa (PI3K), la fosfolipasa C gamma (PLC-gamma) y la señalización extracelular regulada por la quinasa 1/2 (ERK 1/2). Las vesículas secretoras que contienen BDNF están presentes juntamente en terminales axónicas (ubicación presináptica) y dendritas (ubicación postsináptica) de células piramidales y granulares de neuronas glutaminérgicas principales. El BDNF está involucrado en la formación de diferentes tipos de memoria y además tiene un rol crítico en el mantenimiento de la memoria a largo plazo en el hipocampo, amígdala y corteza insular muchas horas después de haber ocurrido el ingreso de la información.<sup>13, 23, 25</sup> Encontrándose que la supresión de BDNF y TrkB, o el bloqueo funcional de la señalización de BDNF deterioran la potenciación

a largo plazo y este deterioro puede ser revertido mediante la aplicación exógena de BDNF.<sup>24</sup>

Se ha encontrado que la acetilación/desacrilación de histonas juega un papel crítico en la modulación de los procesos mediados por el BDNF. Cambios en los diferentes residuos de histonas de la región promotora del gen de BDNF ocurren mediante la vía de activación de los receptores NMDA. La metilación del gen BDNF es un paso importante en el control epigenético de la transcripción de este factor neurotrófico.<sup>23, 26</sup>

Se ha descrito que el sistema dopaminérgico también es importante en el almacenamiento de la memoria. La transmisión de dopamina hacia la corteza prefrontal lateral parece ser relevante en las funciones cognitivas relacionadas con la memoria y el aprendizaje. Hacia la corteza prefrontal lateral llega inervación por medio de neuronas dopaminérgicas originarias del área tegmental ventral (VTA) y de la pars compacta de la sustancia negra (SNc). Se ha visto que las neuronas dopaminérgicas provenientes de SNc y de VTA y que se proyectan hacia la corteza prefrontal, aumentan la actividad neuronal con firmeza durante las tareas que requieren la formación de nueva memoria y aprendizaje. Se ha encontrado que la dopamina proveniente desde VTA controla el almacenamiento de la memoria a través de la expresión de BDNF en el hipocampo.<sup>27, 28</sup> La secreción del BDNF juega un rol crítico al estimular la formación de la fase tardía de la potenciación a largo plazo en distintas áreas del cerebro. El BDNF es liberado en respuestas a estímulos como ocurre en la generación de la potenciación a largo plazo.<sup>13, 23, 28</sup>

## Deterioro del procesamiento de la memoria dependiente del hipocampo durante el envejecimiento

La memoria depende de la participación de un conjunto de neuronas, éstas forman sistemas especializados encargados del procesamiento

de diferentes tipos de información. La memoria a largo plazo, al igual que la potenciación a largo plazo, depende de un cambio a nivel sináptico de un conjunto de neuronas distribuidas por diversas áreas del SNC, el fortalecimiento de algunas conexiones neuronales se lleva a cabo por las reflexiones sinápticas del ensayo, reaprendizaje y olvidonormal, dando como resultado un remodelado de los circuitos nerviosos que originalmente representaban la información almacenada.<sup>29</sup> Se ha encontrado en investigaciones en roedores seniles que la disminución de la capacidad de memoria se correlaciona con reducción en la fase tardía de la potenciación a largo plazo,<sup>10</sup> donde el BDNF es esencial para el mantenimiento de la función y la integridad estructural en el hipocampo donde tiene una amplia secreción. El BDNF es requerido para la maduración de los contactos y vesículas sinápticas, encontrándose que la menor secreción de este factor neurotrófico se relaciona con una pobre formación de nuevas sinapsis hipocampales.<sup>12, 23, 30</sup>

Las personas mayores son más susceptibles a olvidar el contexto relacionado a un evento episódico que el evento en sí. Ha sido demostrado que las personas mayores realizan adecuadamente las tareas de memoria que requieren menos esfuerzo, al igual que las tareas de memoria implícita que requieren de ellos el repetir o reconocer un estímulo. Pero su rendimiento disminuye si tienen que recordar o recuperar la información retenida en su mente o llevar a cabo algunas acciones sin recordatorios; además, en los animales seniles la adquisición de la mayoría de las tareas espaciales es más lenta que en los jóvenes.<sup>4, 18</sup> La alteración de los mecanismos de plasticidad sináptica del hipocampo podría ser una de las causas del deterioro espacial observado en el envejecimiento, dado que el hipocampo es bastante vulnerable en los organismos seniles. Las representaciones del entorno dependen en gran medida de un funcionamiento hipocampal eficiente, el cual puede verse deteriorado en el proceso de envejecimiento en humanos y animales, parece ser que el envejecimiento modifica el patrón de activación de las células de lugar; encontrándose además que la desregulación

en los mecanismos de expresión del BDNF está involucrada en los procesos naturales de disminución de la memoria, y que se exacerba en algunos desordenes neurodegenerativos.<sup>14, 18, 23, 30</sup>

Se ha encontrado que los corticoides deprimen los efectos del BDNF por disminución de la expresión de su RNAm, los mecanismos intracelulares mediados por estas hormonas regulan la transcripción del gen del BDNF. En seres humanos y en animales envejecidos se encuentran mayores niveles de corticoides comparados con organismos adultos y eso en parte explica que a nivel hipocampal haya una menor proliferación de contactos sinápticos, adicionalmente se ha encontrado que los receptores para glucocorticoides en el giro dentado se incrementan con la edad.<sup>30, 31</sup> Por otra parte, el ejercicio en roedores en la forma de carrera voluntaria aumenta los niveles de RNAm de BDNF en diversas regiones del cerebro. La neurogénesis se cree que está reforzada por factores neurotróficos inducidos por el ejercicio, lo que disminuiría bajo condiciones de menor actividad.<sup>14, 30, 32</sup> Finalmente, crece la evidencia que el mantenimiento de la adecuada actividad masticatoria en el envejecimiento disminuye el deterioro de la capacidad de memoria y aprendizaje por mecanismos que aún están en proceso de entendimiento, pero donde el factor neurotrófico derivado del cerebro también parece jugar un rol central.<sup>5, 30, 33, 34, 35</sup>

# Conclusiones

- 1)** La memoria es un proceso cognitivo de primer orden y que está expuesta a muchos factores que pueden alterar su adecuada conservación, siendo aún su compresión a nivel neuroquímico insuficiente, lo cual hace necesaria la profundización en el conocimiento de las vías moleculares que subyacen en ella.
- 2)** La evidencia expuesta sugiere que la disminución a nivel hipocampal del factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF) juega un rol central en el deterioro de la memoria en el envejecimiento, siendo ésta proteína el blanco de muchas líneas de investigación a nivel mundial.

## Declaración de conflictos de interés

El autor del presente artículo de revisión declara que no existen conflictos de interés

## Fuentes de financiamiento

Recursos propios del autor

# Referencias

1. Unión Europea. Informe Europeo sobre el Desarrollo 2013, Post-2015: Acción Mundial para un Futuro Incluyente y Sostenible. Editado por la Unión Europea. Bélgica, 2013: 82.
2. Zuñiga E, García J. El envejecimiento demográfico en México. Principales tendencias y características en CONAPO, Situación demográfica. México, 2008.
3. INEI. Boletín de análisis demográficos No 35. Perú: Estimaciones y proyecciones de población, 1950-2050. Lima, Perú, 2001: 37.
4. Sharma, S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* 2010; 87: 521-536.
5. Aguirre-Siancas EE. La memoria y el aprendizaje y su relación con la masticación. *Rev Mex Neuroci* 2014; 15(6): 351-354.
6. Allen T, Fortin, N. The evolution of episodic memory. *PNAS* 2013; 110 (Supl 2): 10379-10386. doi: 10.1073/pnas.1301199110.
7. Murphy G. Spatial Learning and Memory—What's TLE Got To Do With It? *Epilepsy Curr* 2013; 13 (1): 26-29.
8. Squire L, Wixted J. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34: 259-288. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113720.
9. Lømo T. The discovery of long-term potentiation. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2003; 358: 617-620.
10. Pang P, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 407-430.
11. Lu Y, Christian C, Lu B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008; 89: 312-323.
12. Leal G, Afonso P, Salazar I, Duarte B. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain research* 2014. Article in Press.
13. Panja D, Bramham C. BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology* 2014; 76: 664-676.
14. Aguirre E y Granados S. The Deterioration of Spatial Memory and the Role of the Masticatory Function during Aging: A Brief Literature Review. *Br J Med Med Res* 2015; 6(12): 1177-1185. doi: 10.9734/BJMMR/2015/15779.
15. Ortiz P. Cuaderno de psicobiología social 4: El nivel funcional de la actividad psíquica funcional. Editado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú, 2004: 37.
16. Van Strien N, Cappaert N, Witter M. The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(4), 272-282. doi: 10.1038/nrn2614.
17. Rolls E. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci* 2013; 7: 7-21
18. Vicens P, Redolat R, Carrasco, M. Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones. *Psicothema* 2003; 15(4), 539-544
19. Jing J, Zheng G, Liu M, Shen X, Zhao F, Wang J et al. Changes in the synaptic structure of hippocampal neurons and impairment of spatial memory in a rat model caused by chronic arsenite exposure. *Neurotoxicology* 2012; 33: 1230-1238.
20. Maguire E, Gadian D, Johnsrude I, Good C, Ashburner J, Frackowiak R et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS* 2000; 97: 4398-4403.
21. Maguire E, Woollett K, Spiers H. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus* 2006; 16(12): 1091-1101.
22. Ota Y, Zanetti A, Hallock R. The Role of Astrocytes in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory Formation. *Neural Plast* 2013; 2013:185463. doi: 10.1155/2013/185463.
23. Bekinschtein P, Cammarota M, Medina J. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology* 2014, 76, 677-683.
24. Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci* 2013; 14: 7-23.
25. Kuczewski N, Porcher C, Gaiarsa J. Activity-dependent dendritic secretion of brain-derived neurotrophic factor modulates synaptic plasticity. *Eur. J. Neurosci* 2010; 32, 1239e1244.
26. Lubin F. Epigenetic gene regulation in the adult mammalian brain: multiple roles in memory formation. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96, 68-78.

27. Puig M, Miller E. The Role of Prefrontal Dopamine D1 Receptor in the Neural Mechanisms of Associative Learning. *Neuroscience* 2012; 74 (5): 874-886.
28. Puig M, Antzoulatos E, Miller E. Prefrontal dopamine in associative learning and memory. *Neuroscience* 2014. Article in Press.
29. Oyuela R, Lareo L, Muñoz L, Morales L, Echeverry S, Uribe A, Santos O, Acuña A. Efecto en el aprendizaje y la memoria espacial de un péptido sintético en ratas: estudio preliminar. *Psicología desde el Caribe* 2004; 13: 1-14.
30. Yamamoto T, Hirayama A, Hosoe N, Furube M, Shusuke H. Effects of Soft-diet Feeding on BDNF Expression in Hippocampus of Mice. *Bull Tokyo Den Coll* 2008; 49(4): 185-190.
31. Urbanski H, Sorwell K. Age-related changes in neuroendocrine rhythmic function in the rhesus macaque. *AGE* 2012; 34:1111-1121
32. Acevedo-Triana C, Ávila-Campos J, Cárdenas L. Efectos del ejercicio y la actividad motora sobre la estructura y función cerebral. *Rev Mex Neuroci* 2014; 15 (1): 36-53
33. Nader I, Gittler G, Waldherr K, Pietschnig J. Chew on this: No support for facilitating effects of gum on spatial task performance. *Arch oral biol* 2010; 55: 712 - 717.
34. Frota de Almeida M, Chaves de Siqueira F, Gurgel A, Falsoni M, Ferreira de Andrade M, Bento-Torres J et al. Spatial memory decline after masticatory deprivation and aging is associated with altered laminar distribution of CA1 astrocytes: behavioral and stereological analysis. *BMC Neurosci* 2012; 14:23. doi: 10.1186/1471-2202-13-23.
35. Teixeira F, Pereira L, Tavares P, Raiol M, Gomes-Leal W, Ferraz C et al. Masticatory Deficiency as a Risk Factor for Cognitive Dysfunction. *Int J Med Sci* 2014; 11(2): 209-214. doi: 10.7150/ijms.6801.