



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS AL
DESEMPEÑO DE LA MEMORIA DE TRABAJO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
KARLA MALENY TEJEDA DORANTES

TUTOR
DRA. CARMEN SELENE CANSINO ORTIZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. ALEJANDRA E. MEDINA RIVERA
LABORATORIO INTERNACIONAL DE GENOMA HUMANO, UNAM
DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Los miembros del Comité de Tutorial certificamos que la tesis elaborada por Karla Maleny Tejada Dorantes, cuyo título es “*Polimorfismos genéticos asociados al desempeño de la memoria de trabajo*” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidente Dra. María Rosa de Lourdes Avila Costa

Firma


Secretario Dr.

Vocal Dr.

Suplente Dr.

Suplente Dr.

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

Tabla de contenido

Resumen.....	4
Summary	4
Introducción.....	7
1. Memoria	7
1.1 Memoria de trabajo.....	8
2. Polimorfismos genéticos.....	11
2.1. Polimorfismos de nucleótido único	11
2.2. Variantes estructurales	12
Antecedentes	13
1. Receptor Cannabinoide 1 (CB1R).....	17
2. Receptor de Dopamina D2 (DRD2)	20
Justificación.....	22
Pregunta de investigación.....	22
Hipótesis.....	23
Objetivos	23
Sujetos, Material y Métodos	23
1. Participantes.....	23
2. Estímulos	25
3. Tarea de memoria de trabajo	25
4. Procedimiento	25
5. Análisis de datos	26
Resultados	26
Discusión.....	33
Conclusiones	36
Referencias	37

Resumen

La memoria de trabajo (MT) almacena información por un periodo breve y la transforma para su uso en diversas tareas cognitivas. El desempeño de la MT disminuye durante el envejecimiento en la mayoría de las personas, sin embargo, algunos individuos logran mantener su eficiencia. El estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) permite investigar la posible asociación de factores genéticos con el desempeño en este tipo de memoria en el ser humano, ya que parecen ser la causa de las diferencias individuales en las capacidades cognitivas. El presente trabajo busca identificar si el efecto de las variantes genéticas rs12364283 (asociado al receptor de dopamina D2) y rs2180619 (asociado al receptor Cannabinoide 1), por sí solos y en conjunto, se encuentran relacionados al desempeño de la memoria de trabajo en adultos mayores, ya que la combinación de múltiples polimorfismos interactuando en la misma vía puede amplificar el efecto de las variantes individuales. Se utilizó un diseño de dos grupos: uno que mantuvo su desempeño en la tarea de memoria de trabajo después de diez años y otro que disminuyó su desempeño, utilizando la prueba *2-back*. El análisis de genotipificación de las muestras de ácido desoxirribonucleico (ADN) se realizó mediante microarreglos en la plataforma Infinium® Multi-Ethnic Global de Illumina. Ninguno de los polimorfismos se encontró con mayor frecuencia, de manera independiente o en conjunto, en alguno de los grupos por lo que la presencia de estos polimorfismos no pudo ser asociado al mantenimiento o declive de la memoria de trabajo como consecuencia de la edad.

Summary

Working memory (WM) stores information for a short period and transforms it for use in various cognitive tasks. WM performance declines during aging in most people, however some individuals maintain its efficiency. The study of single nucleotide polymorphisms (SNPs) allows investigating the possible association of genetic factors with performance in this type of memory in humans, since they seem to be the cause of individual differences in cognitive abilities. The present work seeks to identify whether the effect of the genetic variants rs12364283 (associated with the dopamine D2 receptor) and

rs2180619 (associated with the Cannabinoid receptor 1), by themselves and together, are related to the performance of working memory in adults as the combination of multiple polymorphisms interacting in the same pathway can amplify the effect of individual variants. A two-group design was used: one group maintained its performance in the working memory task after ten years and another group decreased its performance, using the 2-back test. Genotyping analysis of deoxyribonucleic acid (DNA) samples was performed using microarrays on Illumina's Infinium® Multi-Ethnic Global platform. None of the polymorphisms were found more frequently, independently or together, in any of the groups, so the presence of these polymorphisms was not associated with the maintenance or decline of working memory as a consequence of age.

Agradecimientos

A mis abuelitas, por siempre creer en mí, cada logro es por ustedes.

A mis padres, por apoyarme en mi formación.

A mis tíos, José Luis y Fabricia, por siempre ser un ejemplo de superación.

A mi abuelito, por hacerme más amenos los días difíciles con su buen humor.

A la Dra. Selene Cansino por permitirme formar parte de su equipo y darme la confianza de trabajar con ellos.

A la Dra. Alejandra Medina, por siempre estar, por todo su apoyo y paciencia, demostrando su amor a la investigación al compartir su conocimiento y ayuda siempre que le es posible. Aspiro algún día a ser como usted, gracias por todo.

A Vanessa Romero, por su amistad y apoyo a cada paso de la maestría, no sé qué hubiera sido sin ella, gracias por todo Vane.

A todos los compañeros de la maestría, todos siempre al pendiente de quien necesitara ayuda, siempre abiertos a compartir su conocimiento, sin competencia, ayudándonos a crecer y mejorar día con día.

Introducción

1. Memoria

Se define como memoria a la capacidad de retener y evocar eventos ya ocurridos, mediante procesos neurobiológicos de almacenamiento y recuperación de la información, básica en el aprendizaje y en el pensamiento. Ésta comienza siendo de carácter sensitivo, guardando sensaciones o emociones durante los primeros años de vida. Más tarde aparece la memoria de las conductas, ensayando movimientos y repitiéndolos, de manera que se van reteniendo y aprendiendo, permitiendo así que ocurra un progreso y adaptación al entorno. Finalmente, se desarrolla la memoria del conocimiento, con capacidad de introducir datos, almacenarlos correctamente y evocarlos cuando sea oportuno (Etchepareborda & Abad-Mas, 2005).

El sistema de la memoria está integrado por tres procesos básicos (Baddeley, 2003), los cuales son:

- Codificación o adquisición de la información: proceso en donde se prepara la información para poder ser guardada. La información puede codificarse como una imagen, sonidos, experiencias, acontecimientos o ideas significativas.
- Almacenamiento de la información: se caracteriza por el ordenamiento, categorización o simple titulación de la información. Una vez que codificada la experiencia y es almacenada por cierto tiempo, esta se presenta de manera automática.
- Evocación o recuperación de la información: proceso por el cual recuperamos la información. Si ésta ha sido bien almacenada y clasificada será más fácil localizarla y utilizarla en el momento en que se solicita.

Existen principalmente dos tipos de memoria: memoria de largo plazo y memoria de corto plazo o memoria de trabajo. La memoria de largo plazo es una gran reserva de conocimiento y registro de eventos anteriores; la memoria de corto plazo o memoria de trabajo es la que guarda y procesa información durante un periodo corto, la memoria de trabajo generalmente es vista como la combinación de múltiples componentes actuando en

conjunto, almacenando información para mediar su uso en actividades mentales en curso (Cowan, 2008, 2017).

1.1 Memoria de trabajo

La MT es la retención de una pequeña cantidad de información en una forma fácilmente accesible, para su uso en la ejecución de tareas cognitivas (Cowan, 2014). Esta capacidad permite que esa información temporalmente almacenada se encuentre disponible para nuestras actividades actuales, guiar acciones, hacer declaraciones y realizar un seguimiento de las conversaciones, para navegar y apoyar el pensamiento creativo y la resolución de problemas, recordar hacer cosas y actualizar lo que sucede a nuestro alrededor a lo largo del día (Young, 2019). En otras palabras, es una habilidad que usamos en cada momento de vigilia de nuestras vidas. Se ha relacionado con la inteligencia, el procesamiento de información, el razonamiento, la función ejecutiva, la comprensión, la planificación, y el aprendizaje, desde la infancia hasta la vejez (Logie, Camos & Cowan, 2021). Permite generar, cambiar y respaldar nuestros pensamientos, produce recuerdos y soluciones a largo plazo. También es uno de los temas de investigación más populares en las ciencias psicológicas y la neurociencia cognitiva, y ahora se usa ampliamente en la conversación cotidiana en toda la sociedad (Young, 2019).

Al igual que con cualquier otro dispositivo de procesamiento de información, la memoria de trabajo está limitada, tanto en su capacidad de almacenamiento como en su capacidad de procesamiento y, en consecuencia, puede contener y procesar solo una cantidad de información al mismo tiempo y no más, con la velocidad de procesamiento limitada por la velocidad de los impulsos nerviosos (Newell, 1994).

A pesar que el término de memoria de trabajo fue utilizado por primera vez por Miller Galanter & Pribram en 1960, éste se volvió mucho más dominante en el campo gracias a Baddeley y Hitch, en 1974, ya que su trabajo difundió la idea de MT presentando los principales desarrollos teóricos y empíricos sobre ésta, y fue la base para el modelo multicomponente de Baddeley, donde los diversos componentes trabajaban juntos para lograr la persistencia de la información necesaria para retener información.

Baddeley (2012) describe la MT como un mecanismo de almacenamiento temporal que permite retener a la vez algunos datos de información en la mente, compararlos, contrastarlos, o en su lugar, relacionarlos entre sí (Figura 1). En su modelo propone que la MT se puede dividir en:

- Bucle fonológico, siendo esencialmente un almacenamiento de sonidos, que permite memorizar temporalmente dígitos, palabras y oraciones (por la forma en que suenan), con el propósito de la resolución inmediata de problemas.
- Agenda/Bloc visoespacial, el cual almacena imágenes bidimensionales y tridimensionales, e información espacial.
- Ejecutivo central, cuya principal responsabilidad es dirigir la atención, controlar la interferencia cognitiva y manipular la información (Young, 2019).
- Búfer episódico, que funge como un almacén temporal en el que los diversos componentes del modelo, cada uno basado en un sistema de codificación diferente, pueden interactuar entre sí mediante la participación en un código multidimensional, y con la información de la percepción y la memoria de largo plazo. Se supone que el búfer episódico tiene una capacidad limitada de aproximadamente cuatro fragmentos o episodios, y que es accesible a través de la conciencia (Baddeley, 2010).

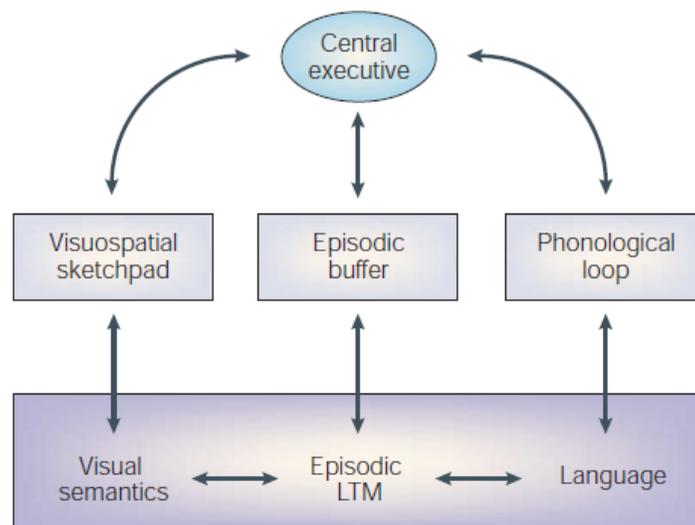


Figura 1. Modelo multicomponente de MT. Las áreas de color púrpura oscuro representan conocimiento cristalizado o de largo plazo. El búfer episódico proporciona una interfaz entre los subsistemas de la memoria de trabajo y la memoria de largo plazo (Baddeley, 2003, p. 835).

En su forma inicial, se asumió que el búfer episódico desempeñaba un papel activo y exigente en la atención al vincular información de diferentes fuentes, pero una investigación más profunda sugiere que sirve como un almacén pasivo en lugar de un procesador activo (Baddeley, 2010). El ejecutivo central y el bucle fonológico parecen desempeñar funciones clave no solo en la retención temporal de información, sino también en el apoyo al aprendizaje de largo plazo, particularmente durante los años de la infancia. El bucle fonológico es importante para aprender los patrones de sonido de nuevas palabras en el curso de la adquisición de vocabulario en lenguas nativas y extranjeras, mientras que el ejecutivo central media el aprendizaje académico en áreas que incluyen lectura y matemáticas (Gathercole, Briscoe, Thorn, Tiffany & ALSPAC Study Team, 2008).

La cognición humana compleja surge del procesamiento integrado de múltiples sistemas cerebrales. Sin embargo, aún no contamos con el conocimiento suficiente sobre cómo estos últimos y sus interacciones pueden relacionarse con, o quizás incluso explicar, las capacidades cognitivas humanas.

Se han realizado investigaciones que demuestran que la actividad frontoparietal es vital para dirigir la atención a los estímulos externos. Para soportar una gama tan amplia de estados cognitivos, se ha sugerido que el sistema frontoparietal puede estar compuesto por subredes, donde cada subred sirve a un estado cognitivo específico (D'Ardenne et al., 2012). Esto parece ser la base para el control cognitivo en la memoria de trabajo.

También se ha propuesto que la MT surge de la interacción entre varias áreas cerebrales (es decir, cortezas prefrontal y parietal, hipocampo, sustancia negra y área tegmental ventral), que están involucradas en el control atencional durante la codificación, mantenimiento de la representación del estímulo y procesos de actualización (Gazzaley et al., 2007; Ruiz-Contreras et al., 2017).

Sin embargo, parece que las diferencias individuales en las capacidades cognitivas presentadas por cada sujeto están matizadas por la variación genética, responsable del funcionamiento de estas áreas (Anderson, Bell & Awh, 2012). Un enfoque para estudiar las asociaciones entre las diferencias individuales en la memoria de trabajo es emplear asociaciones alélicas, con el fin de probar cómo la variación de estos alelos en un polimorfismo de un gen específico se asocia con medidas de capacidad cognitiva. Los genes candidatos pueden identificarse, *a priori*, de acuerdo con la base biológica del fenotipo de interés, o bien basándose en posibles asociaciones de genes a la correcta función de ciertas estructuras necesarias para procesos cognitivos (Ruiz-Contreras et al., 2013).

2. Polimorfismos genéticos

Los polimorfismos (SNP) genéticos son variantes del genoma, y se caracterizan por la presencia de distintos nucleótidos o variantes en una posición concreta de éste (locus), en algunos individuos (Ramírez-Bello, Vargas-Alarcón, Tovilla-Zárate, Fragozo & Badiano, 2013). A cada posible variante se le denomina alelo, y para que realmente se considere un gen polimórfico, la frecuencia del alelo más común debe ser de menos del 99%, y para que se considere un alelo como común debe superar cuando menos el 0.005% de frecuencia en la población; los alelos que no alcancen dicha frecuencia son considerados como raros (Iniesta, Guinó & Moreno, 2005). Pueden ocurrir en cualquier segmento codificante o no codificante del ácido desoxirribonucleico (ADN), afectando o no algún rasgo genético, fenotípico o fisiológico, lo que conlleva a que existan variantes comunes dentro de las poblaciones (Caratachea, 2007).

2.1. Polimorfismos de nucleótido único

Los SNP son la menor alteración que puede experimentar la secuencia de ADN de un individuo, y se originan por el intercambio de uno de sus nucleótidos por otro: adenina, citosina, timina o guanina (Spalvieri & Rotenberg, 2004). Estas alteraciones de un solo nucleótido, localizadas tanto en genes codificantes como en no codificantes de proteínas, se dividen en neutras y funcionales. Las primeras tienen que ver con presión evolutiva e

impacto funcional, mientras que las segundas constantemente se asocian con riesgo en enfermedades multifactoriales o caracteres complejos (Jiménez-Morales, 2017). Al ser este tipo de polimorfismos los más comunes, son de particular interés, y gracias al desarrollo de nuevas tecnologías se ha facilitado su identificación genética, pudiendo así asociarlos a algún rasgo o enfermedad específicos. El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) ha logrado identificar poco más de 1.5 millones de SNPs en poblaciones mestizas y amerindias mexicanas con el fin de mejorar la identificación de genes relacionados con enfermedades comunes en la población mexicana (Silva-Zolezzi et al., 2009).

2.2. Variantes estructurales

Investigaciones recientes indican que las variantes estructurales (VE), tales como las deleciones, duplicaciones, inserciones e inversiones, debido a su potencial para alterar o reorganizar elementos funcionales en el genoma, pueden tener un impacto más significativo en la variación fenotípica que los SNP (Brandler et al., 2018; Korb et al., 2007). A pesar de ello, a la fecha, dichas variaciones han sido difíciles de identificar y caracterizar de manera uniforme a partir del gran número de genomas humanos que se han secuenciado, utilizando tecnologías de secuenciación de lectura corta y alto rendimiento, a diferencia de los SNPs. Estos últimos siguen siendo ampliamente estudiados al contar ya con varias herramientas para su investigación (Chaisson et al., 2019).

Las VE representan el 1.2% de la variación entre los genomas humanos, mientras que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) representan el 0.1% (Tattini, D'Aurizio & Magi, 2015). Se estima que los SNPs ocurren en 1 de cada 1,000 bases en el GH, según estudios realizados en poblaciones de origen europeo, chino, y africano, y dependiendo de dónde ocurran, podrían tener diferentes consecuencias a nivel fenotípico (Caratachea, 2007; Guardado-Estrada, Queipo, Meraz-Ríos & Berumen-Campos, 2008).

Antecedentes

La identificación de polimorfismos para la memoria de trabajo en humanos podría dilucidar aún más los mecanismos moleculares subyacentes y confirmar, o posiblemente extender, aquellos que ya se han descubierto a través de la investigación en animales, área en la que la mayoría de los resultados parecen converger en el papel de la excitabilidad neuronal (Arnsten & Jin, 2014).

Entre las primeras investigaciones sobre el tema se encuentra la de Weickert et al., en 2004. Este equipo basó su investigación en cómo un polimorfismo funcional en el gen $val^{108/158}met$ de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) podía verse relacionado con una mejor respuesta a cierta medicación antipsicótica, mediante su desempeño en tareas de memoria de trabajo. COMT es una enzima implicada en la función cortical prefrontal a través de la regulación del flujo prefrontal de dopamina, el cual resulta importante para la memoria de trabajo. Weickert et al. (2004) encontraron ~~una~~ interacción significativa entre el polimorfismo COMT $val^{108} / 158 met$ y el tratamiento con fármacos antipsicóticos en la realización de la prueba N-back, concluyendo que la administración de éstos fármacos pudiera optimizar la función prefrontal durante el procesamiento cognitivo, principalmente en los pacientes homocigotos para el alelo COMT de baja actividad.

Papassotiropoulos et al. (2006) realizaron una investigación con el fin de identificar variantes genéticas relacionadas con la memoria. Un locus genómico que codifica la proteína cerebral KIBRA se asoció significativamente con el rendimiento de la memoria, pero ninguna de las muestras mostró asociación entre KIBRA y los procesos de atención, respuesta inmediata o memoria de trabajo, lo cual llevó a concluir que KIBRA es específico para procesos que afecten la retención de información por mayor tiempo y no para MT.

Seshadri et al. (2007) localizaron una variante dentro de un intrón de SORL1, que codifica un receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Se cree que LDLR está involucrado en la endocitosis de la proteína precursora amiloide (APP). Específicamente, la actividad SORL1 modula el procesamiento de la APP, de modo que la regulación negativa del gen da como resultado una mayor clasificación de la APP en amiloide- β ($A\beta$). La enfermedad de Alzheimer, considerada ahora como una posible enfermedad autoinmune, era asociada con la acumulación de proteína $A\beta$ en el cerebro, y se ha encontrado que

SORL1 media el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, y tiene asociación con el deterioro cognitivo (Sager et al., 2007).

Need et al. (2009) mencionaron que el gen FXRD2 desempeña un papel en el mantenimiento de la excitabilidad de las neuronas que podrían ser cruciales para completar una tarea de memoria de trabajo, mientras que en los estudios realizados por Sderqvist et al. (2010) se encontró que el genotipo en rs363039, ubicado en el gen que codifica la proteína asociada al sinaptosoma, 25 kDa (SNAP25), se asociaba a la capacidad de la MT. También identificaron una nueva red de comportamiento genético-cerebral en la cual un genotipo ubicado en SNAP25 afecta la MT y tiene efectos dependientes de la edad tanto en la estructura como en la actividad cerebral. La investigación sugiere que los efectos conductuales de SNAP25 en sujetos de mayor edad podrían ser el resultado de un efecto en el desarrollo del cerebro infantil. La proteína SNAP-25, una proteína t-SNARE, tiene una función crucial para la fusión de vesículas en la membrana presináptica y juega un papel importante para el alargamiento de neuritas durante el desarrollo. Los estudios en ratones han revelado dos isoformas de la proteína SNAP-25, SNAP-25a y SNAP-25b, en las que la isoforma "a" se expresa más altamente en edad temprana y la forma "b" en la edad adulta. Los mutantes de ratón deficientes en la expresión de SNAP-25b muestran alteraciones del desarrollo neuronal, plasticidad sináptica de corto plazo y función cognitiva (Johansson et al., 2008). El cambio en la expresión del SNAP25 de la forma "a" a la "b" podría estar relacionado con el efecto dependiente de la edad sobre la maduración cerebral estructural que se observó en este estudio.

En los estudios realizados por Cirulli et al. (2010), se localizó un intrón del gen KCNB2, que codifica un tipo de canal de potasio dependiente de voltaje llamado Kv2.2, el cual se expresa particularmente en las neuronas GABAérgicas. KCNB2 contribuye al mantenimiento de la excitabilidad general de las neuronas, de modo que las redes neuronales se pueden interrumpir si se detiene la colocación o funcionalidad de los canales iónicos activados por voltaje. La investigación en ratas sugiere que las neuronas GABAérgicas contribuyen al rendimiento de la memoria de trabajo, posiblemente mediante la modulación de proyecciones dopaminérgicas ascendentes a la corteza frontal (Carr & Sesack, 2000; Desousa, Beninger, Jhamandas & Boegman, 1994).

Otro intrón de interés en los estudios de Cirulli et al. en 2010, fue el del gen ATL1 (o SPG3A), que codifica la proteína alastin-1, asociada a paraplejia espástica hereditaria, un grupo de trastornos caracterizados por alteraciones del movimiento y deterioro cognitivo, y que, según la evidencia de los estudios de casos, puede estar relacionado con la enfermedad de Parkinson. El gen ATL1 puede mediar indirectamente los niveles de dopamina prefrontal, que subyacen en el rendimiento de la memoria de trabajo.

Bellander et al (2011) realizaron un estudio enfocado en el gen LMX1A. Este gen es un factor de transcripción importante para la proliferación, diferenciación y mantenimiento de las neuronas productoras de dopamina (DA) en el mesencéfalo. LMX1A puede influir en la neurotransmisión dopaminérgica, por lo que se cree que podría afectar directamente el funcionamiento de la MT. Ellos concluyen que el SNP rs4657512, potencialmente relacionado con el desarrollo de neuronas DA en la sustancia nigra, está relacionado con la magnitud de los puntajes positivos del entrenamiento de la MT, aunque no observaron efectos genéticos para el rendimiento de la MT al inicio del estudio o para cualquier otra medida cognitiva.

En este mismo año, Papassotiropoulos et al. (2011) encontraron asociación entre una variante dentro del gen SCN1A, que media la construcción de un tipo de canal de sodio (Nav1.1) que interviene en el rendimiento de la memoria de trabajo a un nivel significativo. La neurotransmisión GABAérgica está alterada en ratones mutantes SCN1A, para quienes hay una reducción del 50% en la proporción de canales de sodio Nav1.1 en la corteza prefrontal (Han et al., 2012). La hipofunción GABAérgica en la corteza prefrontal constituye una teoría del deterioro cognitivo en la esquizofrenia, de los cuales uno de los déficits primarios está en la memoria de trabajo (Knowles et al., 2014).

Ziermans et al. (2012) encontraron que el SNP rs6609257, ubicado cerca del gen de la monoamino oxidasa A (MAOA) en el cromosoma X humano, afectó significativamente la actividad cerebral en las regiones frontal, parietal y occipital. Estos resultados sugieren un papel mediador de la actividad cerebral de la MT y la capacidad de vincular el gen MAOA con el comportamiento agresivo durante el desarrollo, al poder relacionar la conducta problemática con genes asociados en la señalización de dopamina en ciertas

regiones cerebrales, ya que muchos de ellos han sido vinculados a trastornos psiquiátricos en donde se ve afectado el funcionamiento de la MT.

Por otro lado, Heck et al. (2014) llevaron a cabo el análisis de un conjunto de genes y su asociación con la memoria de trabajo, evaluada mediante la tarea n-back, primero en una muestra de descubrimiento y luego en dos muestras de replicación. Descubrieron que el conjunto de genes de actividad del canal catiónico dependiente de voltaje estaba significativamente asociado con la memoria de trabajo en la muestra de descubrimiento y en una de las muestras de replicación, y era el conjunto de genes mejor clasificado en la muestra restante. Los autores ampliaron este hallazgo para mostrar que los alelos del conjunto de genes se correlacionaron con la activación cerebral asociada a la memoria de trabajo en regiones cerebrales previamente demostradas como importantes para el rendimiento de la memoria de trabajo. La actividad del canal catiónico dependiente de voltaje se refiere a la transferencia de un ion cargado positivamente (por ejemplo, calcio, sodio o potasio) a través de canales iónicos de la membrana celular, cuya permeabilidad está mediada por el potencial de membrana de la célula. Por lo tanto, la excitabilidad neuronal, nuevamente se mostró crucial para el rendimiento de la memoria de trabajo en este estudio.

Ruiz-Contreras et al. (2014) basaron su investigación en el SNP rs2180619 del gen CNR1, que codifica para CB1 (receptor de cannabinoides 1), relacionado con procesos cognitivos en sujetos humanos. En un estudio realizado por Hirvonen et al. en 2012, se observó reducción en la expresión del receptor CB1 en los usuarios de marihuana, viéndose afectadas la atención y la memoria de trabajo. Los resultados de Ruiz-Contreras et al. indicaron que las diferencias individuales en el control de la atención y el rendimiento de la memoria de trabajo sí se encuentran relacionadas con los genotipos de rs2180619 del CNR1, apoyando la participación de CB1R en las redes de control de atención y memoria de trabajo que regulan el rendimiento cognitivo en sujetos humanos.

Söderqvist, Matsson, Peyrard-Janvid, Kere & Klingberg (2014), comenzaron estudiando genes candidatos previamente implicados en el aprendizaje como lo son COMT, SLC6A3 (DAT1), DRD4, DRD2, PPP1R1B (DARPP32), MAOA, LMX1A y BDNF. Lograron asociar los SNPS rs1800497 y rs2283265, ubicados cerca y dentro del gen del

receptor 2 de dopamina (DRD2), respectivamente, con mejoras significativas durante el entrenamiento de la memoria de trabajo. Se ha demostrado previamente que ambos SNP afectan la densidad del receptor DRD2, y aunque ambas isoformas influyen en la inhibición de la transmisión de GABA en áreas estriatales, la variante D2S (asociada a rs2283265) en particular, se ha relacionado con la inhibición de la liberación de glutamato, lo que influye en la excitabilidad de las neuronas (Centonze et al., 2004). Años atrás, el estudio realizado por Zhang et al. (2007) reveló polimorfismos también reguladores en el receptor de dopamina DRD2 (rs12364283, rs2283265 y rs1076560) que modifican la expresión de ARNm, las vías de empalme y la memoria de trabajo. Demostraron que los alelos menores de SNP 17/19, asociados con una baja expresión de DRD2S, también se asocian con una mayor actividad en el cuerpo estriado humano y otras regiones durante la memoria de trabajo, lo que a su vez se asocia con un menor rendimiento en las tareas cognitivas/atencionales.

Estos últimos estudios mencionados resaltan, al enfocarse en la importancia de los receptores tanto cannabinoides como de dopamina durante la memoria de trabajo, encontrándose justamente relacionados entre sí. En el cuerpo estriado, los receptores CB1 se coexpresan con los receptores de dopamina D1 y D2 (Barrero et al., 2005). Se ha sugerido que los procesos de actualización están regulados por la actividad correlacionada del área tegmental ventral (dopamina) y la corteza prefrontal dorsolateral derecha en humanos (D'Ardenne et al., 2012). Además, el receptor CB1 regula la transmisión GABAérgica y la activación del receptor D2 facilita la señalización endocannabinoide en la corteza prefrontal (Chiu, Puente, Grandes & Castillo, 2010; Ruiz-Contreras et al., 2017). Por lo tanto, es posible que la expresión diferencial del receptor CB1 en la corteza prefrontal, dada por el genotipo, pueda dar lugar a diferencias individuales en el rendimiento de la MT, en conjunto con la expresión diferencial de D2.

1. Receptor Cannabinoide 1 (CB1R)

Los receptores de cannabinoides CB1 se expresan ampliamente en el cerebro, principalmente en la neocorteza, el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo. Estos receptores están codificados por el gen CNR1, ubicado en el cromosoma 6q14-q15 que comprende cuatro exones, de los cuales sólo se traducen realmente partes del exón 4. La

secuencia del receptor cannabinoide humano contiene 472 aminoácidos, tiene siete dominios hidrófobos transmembranales y es un miembro típico y ampliamente distribuido de los receptores acoplados a proteína G (Barrero et al., 2005; Domschke et al., 2008).

El receptor cannabinoide 1 modula el rendimiento de la memoria a través de mecanismos intracelulares y extracelulares que alteran la transmisión sináptica y la plasticidad (Borgan, et al., 2019).

La corteza prefrontal medial, el hipocampo y el núcleo basolateral de la amígdala son todas regiones cerebrales conocidas por contener altos niveles de receptores CB1. Este receptor regula la atenuación de la transmisión sináptica y la psicoactividad, al interferir con la liberación de otros neurotransmisores, protegiendo de esta manera al sistema nervioso central de la sobreestimulación o inhibición por estos últimos (Fairfield et al., 2019). CB1 se encuentran principalmente de forma presináptica y son cruciales en los mecanismos reguladores, al inhibir (entre otros) la liberación del ácido gamma-amino butírico (GABA) y glutamato, expresándose fuertemente en el caudado, putamen, globo pálido interno y sustancia negra, así como en la capa del núcleo accumbens (Chakrabarti & Baron-Cohen, 2011). La activación de CB1 inhibe la transmisión sináptica también en las neuronas piramidales del hipocampo, lo que en consecuencia conduce a interrupciones del bloqueo de fase basadas en cannabinoideos en la banda de frecuencia theta durante el trabajo de procesamiento de la memoria y en el reposo. Se ha demostrado en humanos que el poder theta aumenta durante las tareas de la memoria de trabajo (Heitland, Kenemans, Böcker & Baas, 2014). Aunado a esto, hay investigaciones que demuestran que los ratones deficientes en receptores CB1 en interneuronas GABAérgicas presentan déficits de MT. Además, las alteraciones en los niveles de ARNm de receptores CB1 periféricos se han asociado con un rendimiento cognitivo deficiente (Borgan et al., 2019).

Los receptores CB1 también están presentes en los astrocitos, expresándose a niveles mucho más bajos que en las neuronas, pero donde se ha demostrado que modulan la transmisión sináptica y la plasticidad (Howlett & Abood, 2017). Los endocannabinoideos liberados por las neuronas piramidales CA1 activan los receptores CB1 astrocíticos, desencadenando la señalización de Ca^{2+} y la liberación de glutamato glial, mediando o

induciendo de esta manera la potenciación de largo plazo (Albayram, Passlick, Bilkei-Gorzo, Zimmer & Steinhäuser 2016)

Se ha observado que la expresión de CB1 cambia en función del genotipo rs2180619, el cual se encuentra a -3068 pares de bases del exón 1. Los alelos de este SNP son A>G, asociándose G con adicción y altos niveles de ansiedad, sin embargo, el genotipo GG también se observa en sujetos sanos. Aunque no se ha informado del papel fisiológico de este SNP, los datos "*in silico*" sugieren que el genotipo GG está relacionado con niveles más bajos de expresión del receptor CB1 (Lazary et al., 2009). Los resultados de Ruiz-Contreras et al. (2014) muestran que las diferencias individuales en el control de la atención y el rendimiento de la memoria de trabajo variaron en función de los genotipos del rs2180619 del gen CNR1, al observar que los sujetos GG tenían menos precisión en el desempeño general en la tarea de memoria de trabajo, y que también el hecho de contar con dos copias del alelo G se asociaba con una menor eficiencia cuando el sujeto tenía que mantener una alta carga de elementos en la MT, pero no cuando la carga era baja. Otro evento que destaca en este estudio es que los tiempos de reacción difirieron en los sujetos GG cuando éstos tuvieron que inhibir distractores, para poder prestar atención y recordar los estímulos relevantes (control atencional), pudiendo indicar con esto que, a diferencia de los portadores A, los sujetos GG son más vulnerables a la información del distractor.

Heitland et al. (2014), anteriormente mencionado, documentaron que los portadores de G mostraban una tendencia a reducir la potencia en la banda de frecuencia theta en el espectro en estado de reposo, en comparación con los homocigotos AA.

Ruiz-Contreras et al., en el 2017, utilizaron una tarea n-back, ya que esta requiere la realización de varios procesos cognitivos, que involucran el mantenimiento de información, más otros componentes de manipulación de la memoria, como el proceso de actualización. Gracias a este paradigma observaron que el costo del nivel de complejidad al ejecutarlo fue el doble para los sujetos GG que para los sujetos AA. La conclusión a las que llegaron con su investigación fue que los sujetos GG pueden expresar niveles más bajos del receptor CB1 o pueden tener una señalización de transcripción menos eficiente que conlleva a una menor capacidad para actualizar información en la MT.

2. Receptor de Dopamina D2 (DRD2)

Los receptores D2 existen en dos isoformas empalmadas alternativamente, la D2 larga (D2L) y la D2 corta (D2S). Los receptores D2S presinápticos se encuentran principalmente en proyecciones mesocorticales que sirven para inhibir la liberación de dopamina. Los receptores D2S postsinápticos inhiben las respuestas del receptor D1. Los receptores D2L son principalmente postsinápticos, están dirigidos por antagonistas de la dopamina como el haloperidol y funcionan en sinergia con los receptores D1 (Bertolino et al., 2009).

La estimulación farmacológica de los receptores D2 modula la actividad neural prefrontal asociada con el procesamiento de la MT. Esta actividad, durante la realización de tareas de MT, está modulada por la dopamina (Tan et al., 2007). Más específicamente, la dopamina regula directamente la activación de las neuronas piramidales y de su entorno inhibitorio de GABA dentro de la corteza prefrontal para concentrar los recursos neuronales en la tarea que se encuentre en cuestión. Por encima o por debajo de este rango crítico de estimulación con dopamina, el rendimiento conductual se deteriora y el equilibrio entre la actividad neuronal relacionada y no relacionada con la tarea varía, lo que genera una actividad excesiva o atenuada global en la corteza prefrontal (Gelao et al., 2014; Trampush et al., 2014).

La transmisión dopaminérgica (D2) en el estriado ventral está asociada con la motivación, el aprendizaje y la cognición, junto con el estriado dorsal y su activación en el núcleo caudado. Se sabe que la dopamina afecta el rendimiento de la MT, así como los procesos relacionados con la recompensa y la motivación, que pueden influir indirectamente en el rendimiento de este tipo de memoria (Vijayraghavan, Wang, Birnbaum, Williams & Arnsten, 2007). Se ha demostrado que la densidad de los transportadores y receptores de dopamina en el cerebro afecta el rendimiento de la MT (Bäckman et al., 2011), y la investigación de Söderqvist et al. (2014), anteriormente mencionada, muestra que los genes dopaminérgicos, que se sabe que afectan las densidades de los receptores en el cerebro, también influyen en la MT. La neurotransmisión dopaminérgica es fundamental para el rendimiento de esta memoria ya que, en los seres humanos, la liberación de dopamina cortical se observa durante la realización de tareas de MT (Nymberg et al., 2014).

A pesar de la baja densidad de los receptores D2 fuera del cuerpo estriado, un estudio reciente proporcionó evidencia de la importancia de los receptores D2 estriatales y extraestriatales, principalmente en los circuitos cerebrales frontoestriatales, para la función de la MT al mostrar un vínculo positivo entre la dopamina y la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) en el circuito cortical tálamo-estriado, durante una tarea de MT (Li, Bäckman & Persson, 2019).

El neurotransmisor dopamina también influye directamente en la plasticidad del cerebro, por ejemplo, facilitando el crecimiento dendrítico. Esto sugiere que la dopamina podría influir en la efectividad de las intervenciones dirigidas al funcionamiento neuronal (Söderqvist et al., 2014).

El estudio realizado por Gelao et al. en 2014 en sujetos sanos, indica que la variación genética en DRD2 modula la señalización presináptica D2, la cual es relevante para modular aspectos específicos de la fisiología durante el procesamiento cognitivo. Su papel fundamental en los procesos de MT y fuerte covariación de las diferencias individuales en la neurotransmisión dopaminérgica con la capacidad de la MT, convierte a los genes relacionados con la dopamina, como genes candidatos para estudios de asociación genética, principalmente a los polimorfismos genéticos presentes en DRD2 al estar asociados con la MT (Markett, Montang & Reuter, 2010). Entre ellos tenemos al SNP rs12364283, asociado significativamente con la expresión y transcripción del ARNm del receptor D2 (alelos T/C) y en la densidad del receptor D2 del cerebro. Este SNP se encuentra 844 pares de bases por arriba del sitio de inicio de transcripción de DRD2 (Zhang et al. en 2007).

En términos de rendimiento de aprendizaje probabilístico, los portadores de C se desempeñaron sustancialmente peor que los homocigotos TT, proporcionando evidencia de apoyo adicional para el papel de los receptores D2 en el aprendizaje para evitar decisiones asociadas con resultados negativos (Frank & Hutchison, 2009). Los sujetos portadores del alelo menor (T) tienen una expresión prefrontal y estriatal reducida de D2S y respuestas neurales corticales y subcorticales menos eficientes durante la realización de la tarea N-2-Back en comparación con sujetos GG (Zhang et al., 2007).

Debido a que encontramos muchas posibles asociaciones entre estos dos tipos de receptores y el correcto funcionamiento de la memoria de trabajo, y que a la fecha no ha habido un estudio que valore la importancia de ambas variantes alélicas en conjunto, se cree de gran importancia el realizar un estudio donde se pueda observar cómo es que estos SNPs actúan de manera sinérgica en lugar de pensar que actúan por separado, al saber ya de antemano que la MT no es cuestión de un solo mecanismo neuronal, sino de un conjunto de éstos.

Justificación

Debido a que en los estudios citados se demuestra la asociación de genes con la memoria de trabajo, principalmente de CNR1 y DRD2, y siendo ésta de vital importancia en nuestra vida diaria al jugar un papel primordial en el aprendizaje, con este trabajo de investigación se pretende determinar la posible implicación de los SNPs rs2180619 y rs12364283, en conjunto y por separado, en el desempeño de la MT mediante un estudio en adultos mayores sanos, ya que la gran parte de las investigaciones se han realizado en adultos jóvenes, y principalmente estudiando una sola variación y no la interacción de dos o más de ellas. En particular se evaluó la MT espacial en un nivel alto de complejidad debido al esfuerzo que demanda y porque en ella intervienen todos los procesos que la caracterizan, como la retención, la actualización y el control de la interferencia.

Por ello, y ante la falta de investigación bajo este enfoque sobre el tema, nuestro trabajo busca ampliar la información a la fecha obtenida, elucidando así posibles bases de la genética de este tipo de memoria, y aumentando la diversidad de las colecciones globales de SNPs.

Pregunta de investigación

- ¿Hay diferencia significativa asociada a la presencia de los SNPs rs2180619 y rs12364283, entre individuos que mantuvieron su desempeño en una tarea de

memoria de trabajo después de diez años y los individuos cuyo desempeño disminuyó?

Hipótesis

- Existe diferencia significativa asociada a la presencia de los SNPs rs2180619 y rs12364283, entre individuos que mantuvieron su desempeño en una tarea de memoria de trabajo después de diez años y los individuos cuyo desempeño disminuyó

Objetivos

- Identificar variantes genéticas (SNPs) rs2180619 y rs12364283.
- Comparar frecuencias de ambas variantes genéticas entre individuos que difieren en su desempeño en una tarea de memoria de trabajo.

Sujetos, Material y Métodos

1. Participantes

Los participantes fueron reclutados en grupos comunitarios, o a través de anuncios y volantes. Los criterios de inclusión fueron un mínimo de 8 años de educación, visión normal o corregida a la normalidad, un puntaje ≤ 20 en el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961; Mills et al., 2011), un puntaje ≥ 24 en el Examen de Estado Mental Mini (MMSE) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975), y una puntuación ≥ 26 en la subprueba de vocabulario de Escala de Inteligencia para Adultos Revisada de Wechsler (WAIS_R) (Wechsler, 1981). Estos puntajes de rendimiento fueron necesarios para garantizar que los participantes no sufrieran depresión, demencia o dificultades intelectuales, y fueron realizados en ambas fases de la prueba. El rango de edad fue de 21 a 80 años durante la fase transversal del estudio, y de 31-90 años de edad durante la fase longitudinal del estudio en la que se evaluaron a los mismos individuos que participaron en la fase transversal 10 años después. La selección de sujetos, así como su evaluación, corrió a cargo de Cansino et al. (2020). Para el presente estudio se escogieron

160 sujetos que participaron en la fase longitudinal con edades más avanzadas, en un rango de edad de entre 60 y 90 años. Los individuos se clasificaron en aquellos que mantuvieron su memoria de trabajo después de diez años y aquellos que mostraron disminución en su desempeño en la tarea de memoria de trabajo. Definimos a los individuos que mantuvieron su MT como aquellos en que la diferencia entre su desempeño en la tarea antes y después se encontraba en el percentil superior a 80, y a los individuos cuya MT disminuyó como aquellos en que la diferencia entre su desempeño en la tarea antes y después se encontraba en el percentil inferior a 20. El percentil superior de 80 correspondió a participantes que mostraron diferencias antes y después de 2.6% o más en la tarea de memoria de trabajo y el percentil inferior de 20 correspondió a los participantes que mostraron un diferencia antes y después de -25.4 o menos en la tarea de MT. Se eligieron estos percentiles porque permitieron la selección de los individuos que presentaron un desempeño extremo alto y bajo. En total, quedaron 64 sujetos, 32 en cada grupo. Los grupos no difirieron en edad, sexo, años de estudio, ni en los puntajes del WAIS-R, MMSE y BDI, estos datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los participantes.

	Grupo que disminuyó su memoria de trabajo (n = 32) M (SD)	Grupo que mantuvo su memoria de trabajo (n = 32) M (SD)	t-test <i>df</i> =62	<i>p</i>
Sexo^a n				.8
Hombre	19	20		
Mujer	13	12		
Edad	77.58 (17)	78.47 (9.38)	.26	.79
Años de estudio	13.08 (5.50)	13.02 (3.52)	.05	.96
WAIS-R	10.63 (3.61)	11.13 (2.90)	.61	.54
MMSE	25.44 (5.66)	27 (2.14)	1.46	.15
BDI	10.63 (7.53)	8.813 (5.95)	1.07	.29

2. Estímulos

En la tarea n-back (Kirchner, 1958) se utilizó un círculo gris oscuro con un diámetro de ángulo visual de 1.5° . La pantalla era de color blanco y una cruz negra (ángulos visuales vertical y horizontal de $0,5^{\circ}$) se mostraba continuamente en el centro de la pantalla. El círculo se mostró en una de las 12 posiciones posibles alrededor del centro de la pantalla. La distancia entre el círculo y el centro de la pantalla fue de 4° . Las posiciones se seleccionaron al azar y con la misma probabilidad.

3. Tarea de memoria de trabajo

Todos los sujetos completaron la tarea n-back espacial en el nivel 2-back, previo a esto los participantes recibieron instrucciones y llevaron a cabo versiones breves de la tarea como entrenamiento (Cansino et al., 2020). En cada ensayo se presentó un círculo en una de las doce posiciones durante 300 mseg, después la pantalla permanecía en blanco durante 2700 mseg, durante este tiempo el participante podía responder. En la tarea el participante debía presionar un botón de la caja de respuestas si la posición del círculo en el ensayo era la misma en la que se presentó el círculo dos ensayos antes (2-back), si no, debía presionar otro botón.

4. Procedimiento

Al inicio de la sesión, antes de realizar la tarea de n-back, los participantes proporcionaban dos muestras de saliva en contenedores Oragene OG 500 de DNA Genotek Inc. Enseguida los sujetos ingresaron a una cámara sonoamortiguada y se sentaron en un sillón con respaldo alto a 100 cm de la pantalla del monitor. Respondieron utilizando dos teclas de un panel de respuesta ubicado en una plataforma localizada sobre el brazo izquierdo o derecho del sillón de acuerdo con la mano dominante del participante. Ejecutaron la tarea n-back en el dominio verbal y espacial en orden contrabalanceado, y dentro de cada dominio, realizando la tarea en dos niveles de dificultad (uno hacia atrás y dos hacia atrás), también en un orden contrabalanceado. Las presentaciones de los estímulos y las grabaciones de

respuesta fueron controladas por el software EPrime v1.0, Psychological Software Tools, Pittsburgh, PA, EE. UU.

En el presente estudio solo se emplearon los datos de la tarea de memoria n-back espacial en el nivel de alta complejidad (2-back).

5. Análisis de datos

Las muestras de saliva de cada participante fueron recolectadas a través del kit de autocolectión de ADN Oragene OG 500(DNA Genotek Inc.), posteriormente las muestras de saliva fueron procesadas para extraer el ADN. Se empleó el Protocolo de purificación de ADN Prep ITL2P (DNA Genotek Inc.) y fue realizado por un laboratorio particular. Después, se realizó el análisis de genotipificación de las muestras de ADN mediante micro arreglos en la plataforma Infinium® Multi-Ethnic Global de Illumina, análisis que se llevó a cabo en el INMEGEN. Los datos obtenidos fueron analizados en el programa Plink en su versión 1.9, para lograr la ubicación de los sujetos que presentaran alguno o ambos polimorfismos.

Las asociaciones con los haplotipos de cada SNP se realizaron comparando la frecuencia de cada haplotipo en los dos grupos (percentil superior e inferior). La χ^2 y los odds ratio (OR) fueron obtenidos utilizando el programa SPSS.

Resultados

El análisis por separado de cada polimorfismo mostró que, en el caso del SNP rs2180619 Homocigoto GG, la frecuencia de la presencia del SNP no difirió entre el grupo que mantuvo su memoria y el grupo en el que disminuyó su MT, $\chi^2(df = 1, n = 64) = .869, p = .351$. La frecuencia de la presencia del SNP rs2180619 homocigoto AA no difirió entre los grupos, $\chi^2(df = 1, n = 64) = .309, p = .578$, tampoco la frecuencia del SNP

rs2180619 heterocigoto GA, $X^2(df = 1, n = 64) = .063, p = .802$. La frecuencia de los SNPs rs2180619 se muestra en la Figura 2.

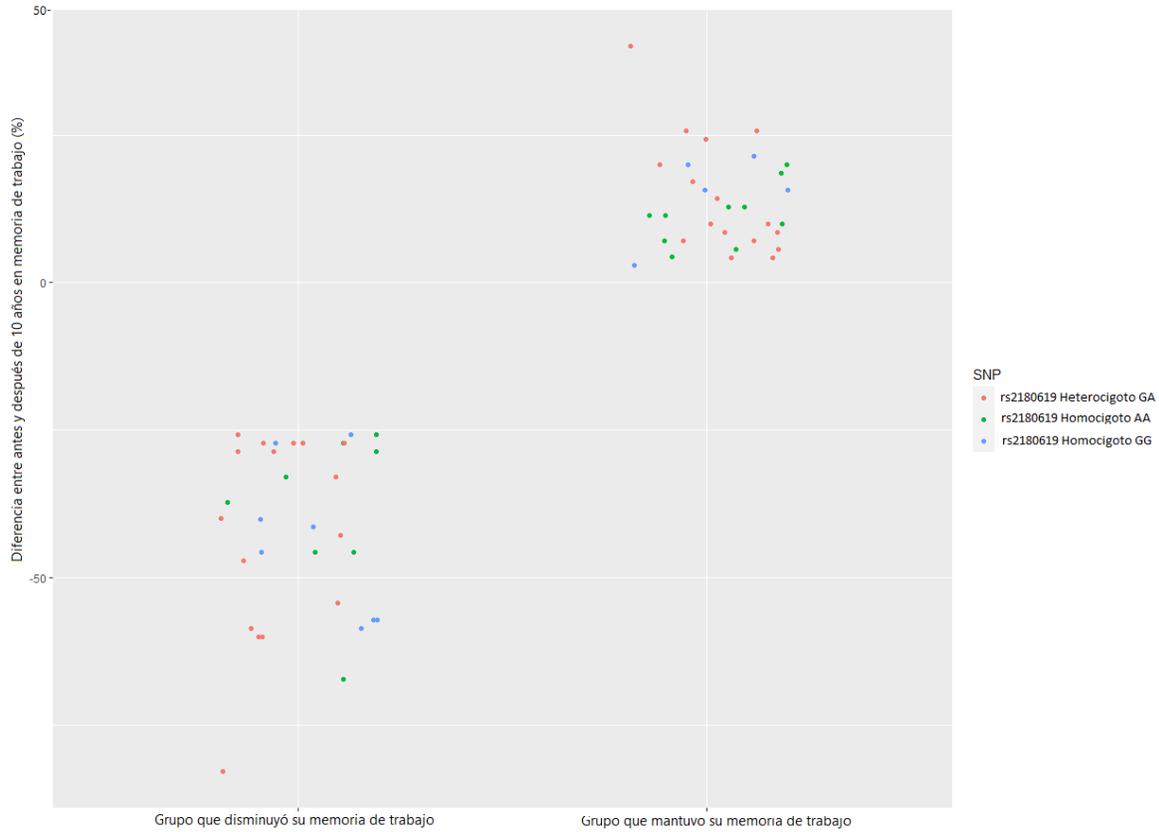


Figura 2. Frecuencia de haplotipos de SNP rs2180619 en el grupo que mantuvo y el grupo en que disminuyó su MT.

Los análisis en el caso del SNP rs12364283 homocigoto AA, $X^2(df = 1, n = 64) = .217, p = .999$, y su heterocigoto GA, $X^2(df = 1, n = 64) = .217, p = .999$, revelaron que la frecuencia de su presencia no difirió entre ambos grupos. La frecuencia de los SNPs rs12364283 se muestra en la Figura 3.

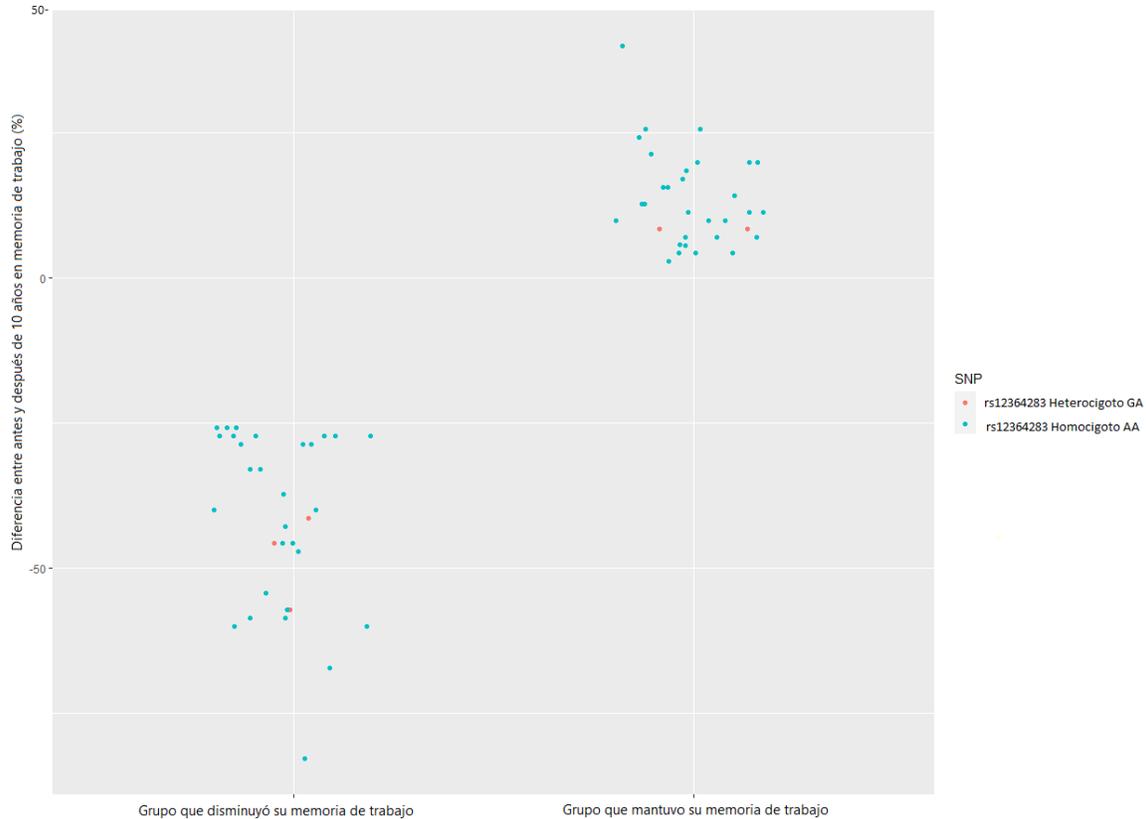


Figura 3. Frecuencia de haplotipos de SNP rs12364283 en el grupo que mantuvo y el grupo en que disminuyó su MT.

En los análisis en conjunto de cada uno de los tres haplotipos del SNP rs2180619 con los dos SNP rs12364283, se observó que rs2180619 GG en conjunto con rs12364283 GA no mostraron una frecuencia de presencia diferente entre los grupos, $X^2(df = 1, n = 64) = 2.065, p = .492$ (Figura 4). Del mismo modo, la presencia del SNP rs12364283 AA con el SNP rs2180619 GA tampoco mostró diferencias entre los grupos, $X^2(df = 1, n = 64) = .063, p = .802$. Por su parte, la frecuencia de la presencia de rs2180619 AA en conjunto con rs12364283 GA tampoco difirió entre los grupos, $X^2(df = 1, n = 64) = 1.016, p = .999$, lo mismo ocurrió con el análisis de del SNP rs12364283 AA en conjunto con el SNP rs2180619 AA, $X^2(df = 1, n = 64) = .721, p = .572$ (Figura 5). Por último, al análisis de la

frecuencia de la presencia del SNP rs2180619 GA en conjunto con el SNP rs12364283 GA no mostró diferencias significativas, $X^2(df = 1, n = 64) = .217, p = .999$, mientras que el análisis de la frecuencia en conjunto del SNP rs12364283 AA con el SNP rs2180619 GA tampoco resultó significativo, $X^2(df = 1, n = 64) = .063, p = .802$ (Figura 6).

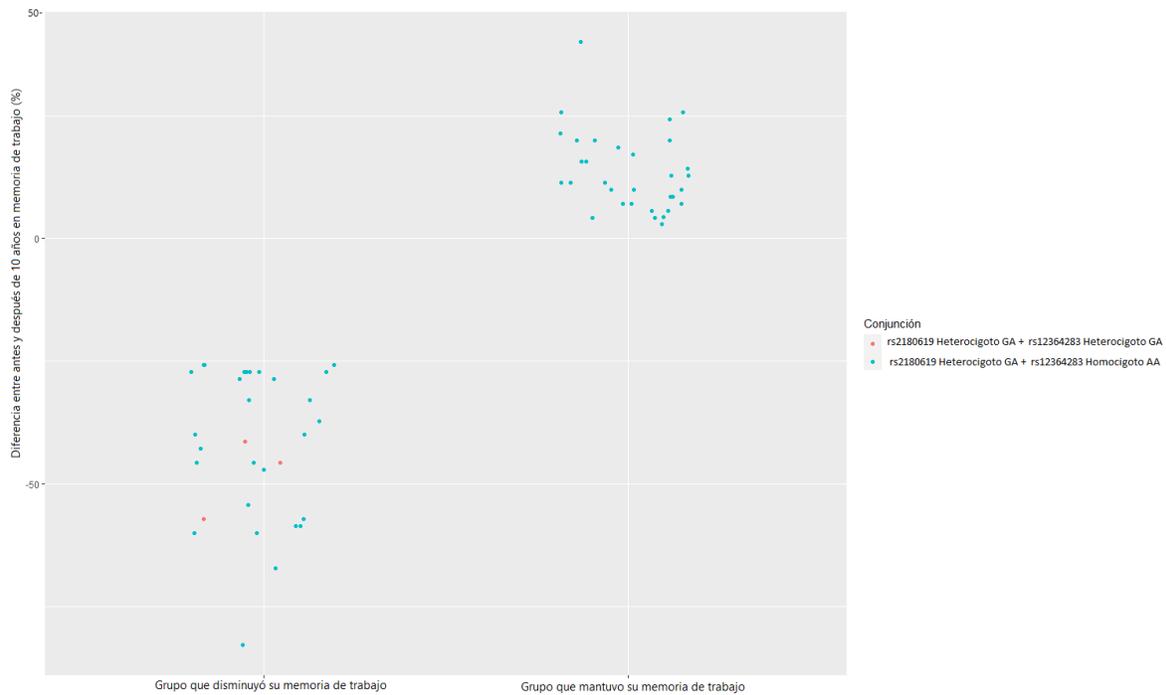


Figura 4. Frecuencia del haplotipo heterocigoto GA del SNP rs2180619 en conjunto con el haplotipo heterocigoto y homocigoto del SNP rs12364283 en el grupo que mantuvo y el grupo en que disminuyó su MT.

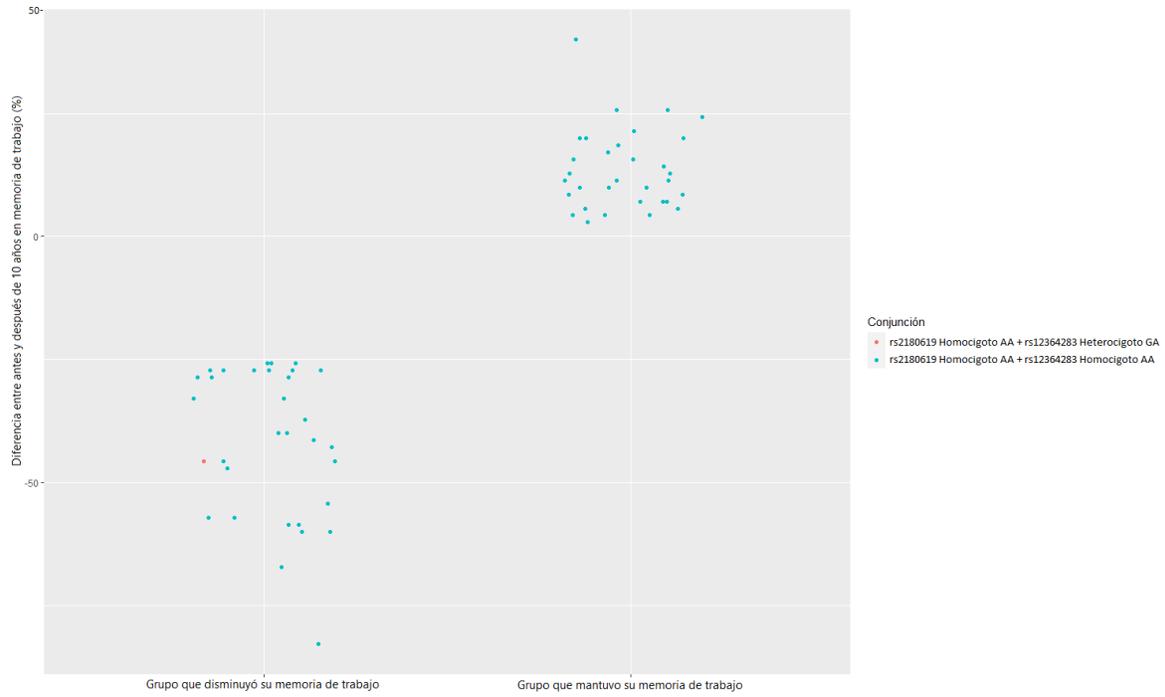


Figura 5. Frecuencia del haplotipo homocigoto AA del SNP rs2180619 en conjunto con el haplotipo heterocigoto y homocigoto del SNP rs12364283 en el grupo que mantuvo y el grupo en que disminuyó su MT.

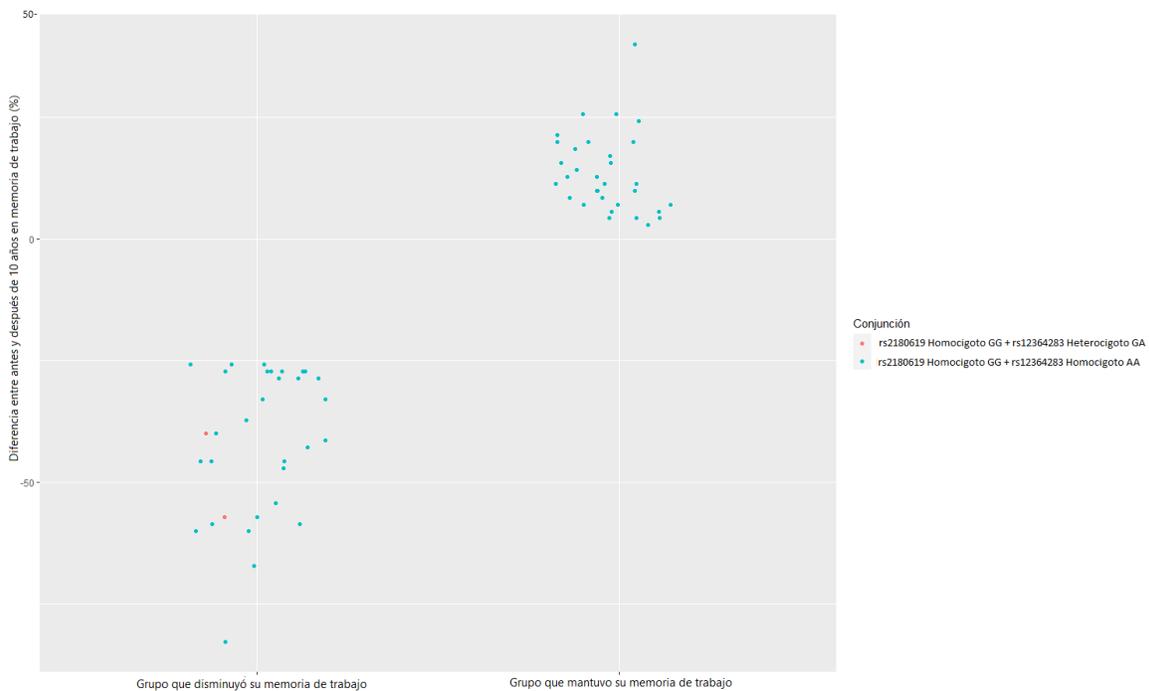


Figura 6. Frecuencia del haplotipo homocigoto GG del SNP rs2180619 en conjunto con el haplotipo heterocigoto y homocigoto del SNP rs12364283 en el grupo que mantuvo y el grupo en que disminuyó su MT.

La frecuencia en que se presentó en cada uno de los SNPs en cada grupo y los OR con intervalos de confianza al 95 % se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de presencia de los diferentes polimorfismos analizados

		Grupo que disminuyó su memoria de trabajo n(%)	Grupo que mantuvo su memoria de trabajo n(%)	OR (IC 95%)
Sexo	Hombre	19 (59.4)	20 (62.5)	.9 (.3 a 2.4)
	Mujer	13 (40.6)	12 (37.5)	
rs2180619 Heterocigoto GA	Presencia	16 (50)	17 (53.1)	.9 (.3 a 2.3)
	Ausencia	16 (50)	15 (46.9)	
rs2180619 Homocigoto AA	Presencia	8 (25)	10 (31.2)	.7 (.2 a 2.2)
	Ausencia	24 (75)	22 (68.8)	
rs2180619 Homocigoto GG	Presencia	8 (25)	5 (15.6)	1.8 (.5 a 6.2)
	Ausencia	24 (75)	27 (84.4)	
rs12364283 Heterocigoto GA	Presencia	3 (9.4)	2 (6.2)	1.5 (.2 a 10)
	Ausencia	29 (90.6)	30 (93.8)	
rs12364283 Homocigoto AA	Presencia	29 (90.6)	30 (93.8)	.6 (.1 a 4.1)
	Ausencia	3 (9.4)	2 (6.2)	
rs2180619 Heterocigoto GA + rs12364283 Heterocigoto GA	Presencia	3 (9.4)	2 (6.2)	1.5 (.2 a 10)
	Ausencia	29 (90.6)	30 (93.8)	
rs2180619 Heterocigoto GA + rs12364283 Homocigoto AA	Presencia	16 (50)	15 (46.9)	1.1 (.4 a 3)
	Ausencia	16 (50)	17 (53.1)	
rs2180619 Homocigoto AA + rs12364283 Heterocigoto GA	Presencia	1 (3.1)	0 (0)	2 (1.5 a 2.6)
	Ausencia	31 (96.9)	32 (100)	
rs2180619 Homocigoto AA + rs12364283 Homocigoto AA	Presencia	7 (21.9)	10 (31.2)	.6 (.2 a 1.9)
	Ausencia	25 (78.1)	22 (68.8)	
rs2180619 Homocigoto GG + rs12364283 Heterocigoto GA	Presencia	2 (6.2)	0 (0)	2 (1.6 a 2.7)
	Ausencia	30 (93.8)	32 (100)	
rs2180619 Homocigoto GG + rs12364283 Homocigoto AA	Presencia	6 (18.7)	5 (15.6)	1.2 (.3 a 4.6)

*Valor de p obtenido a través de la prueba exacta de Fisher

Discusión

La frecuencia en que se presentan los polimorfismos rs2180619 y rs12364283, de manera independiente o en conjunto, no difiere entre el grupo de individuos que mantuvieron su MT después de diez años y el grupo de personas en el que disminuyó su MT. Por lo que ninguno de estos SNPs mostró asociación alguna con el desempeño en la tarea de MT espacial en condiciones de alta complejidad.

Los hallazgos del presente estudio difieren con los resultados de otros estudios (Ruiz-Contreras et al., 2013; 2014), en los que se reporta que el control de la atención y el rendimiento en la MT se asociaron al genotipo rs2180619 del gen CNR1. Sin embargo, nuestros hallazgos coinciden con otro estudio (Ruiz-Contreras et al., 2017) en que tampoco se observó una asociación del SNP rs2180619 y el desempeño en una tarea de MT, a pesar de no observar resultados significativos, los autores del estudio sugieren que el alelo G tiene un efecto deletéreo en este tipo de memoria cuando se impone una mayor demanda de trabajo. En el presente estudio, la frecuencia con la que se presenta el haplotipo rs2180619 GG no se encuentra asociada al desempeño de los participantes en la tarea de MT. Estos hallazgos en conjunto demuestran que existen contradicciones importantes en relación al SNP rs2180619 y su probable asociación con el desempeño en tareas de memoria de trabajo. La falta de consistencia en los resultados, claramente indican que no puede considerarse un polimorfismo de relevancia para la memoria de trabajo.

Por otra parte, Heitland et al. (2012) reportaron una asociación entre el SNP rs2180619 y la extinción del miedo, por su relación con el sistema endocannabinoide humano y su posible efecto en el receptor Cannabinoide 1. Los autores de este estudio basaron sus conclusiones

en el hecho de que la presencia de este SNP en conjunto con el polimorfismo 5-HTTLPR es considerado un factor de riesgo para generar niveles altos de ansiedad (Lazary et al., 2009). Heitland et al. (2012) encontraron que los sujetos que presentan el haplotipo GG experimentan una mayor extinción del miedo en comparación con los individuos con el genotipo AA. Estos hallazgos demuestran que el SNP rs2180619 se encuentra principalmente asociado a respuestas autonómicas, como el miedo y la ansiedad, en lugar de estar asociado a funciones cognitivas superiores como la memoria de trabajo.

Por su parte, los hallazgos en relación al SNP rs12364283 indican que este polimorfismo podría estar asociado a la expresión del RNAm del DRD2 (Zhang et al., 2007). Hallazgos similares han sido reportados en otro estudio (Bertolino et al., 2009). De acuerdo con Frank & Hutchison (2009), los polimorfismos en el gen del receptor de dopamina D2 afectan la expresión génica, el empalme y la actividad neuronal durante la MT, y el SNP rs12364283 se encuentra asociado a la transcripción y a la densidad de este receptor. A pesar de estos hallazgos, en el presente estudio no encontramos relación alguna entre la presencia del SNP rs12364283 y el desempeño en la tarea de MT. Sin embargo, la asociación de este polimorfismo en MT sólo fue reportada en uno de los estudios citados (Zhang et al., 2007). En los demás, el polimorfismo fue hallado en sujetos que padecían esquizofrenia (Bertolino et al., 2009) y en estudios sobre decisiones de evitación (Frank & Hutchison, 2009).

Del mismo modo, la presencia en conjunto de los SNPs rs2180619 y rs12364283 tampoco estuvo asociada a la MT en el presente estudio, esta posibilidad no ha sido explorada con anterioridad por lo que representa un avance el conocer que ambos polimorfismos en conjunto no actúan de manera sinérgica ni se asocian a la MT. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que en conjunto sean relevantes para otras funciones del sistema nervioso central.

Una diferencia por resaltar es que en el presente estudio se empleó una tarea de n-back en el nivel 2-back de complejidad, los estudios de (Bäckman et al., 2011; Alejandra E.

Ruiz-Contreras et al., 2017) que han encontrado una asociación entre el SNP rs2180619 y la MT emplearon una tarea n-back en el nivel 3-back, que implica un mayor grado de dificultad. Diferencia que parcialmente podría explicar los resultados opuestos, ya que el grado de dificultad de la tarea en el presente estudio es considerable si se considera la edad de los sujetos, en los estudios citados solo participaron adultos jóvenes.

Es probable que el tamaño de la muestra del presente estudio no tuviera el suficiente poder para encontrar una asociación entre la presencia de los polimorfismos rs2180619 y rs12364283 y la MT. Sin embargo, fue necesario restringir el tamaño de los grupos para poder contestar la pregunta de investigación del presente estudio, determinar si los SNPs estudiados se asociaban al mantenimiento o al declive de la memoria durante un periodo de 10 años.

Otra explicación importante a considerar cuando se comparan los resultados entre los estudios es que existen genes que se expresan en función de la edad de las personas, por lo que la edad de los participantes del presente estudio pudo haber influido en la falta de asociación entre los SNPs analizados y la MT.

También es importante considerar las formas diferentes en las que se ha evaluado la MT a través de los diferentes estudios, la diversidad de tareas claramente puede incidir sobre procesos diferentes de la MT y hacerlos poco comparables entre sí. Por ejemplo, en un estudio (Ruiz-Contreras et al., 2014) se emplearon rostros y escenas, estímulos que conllevan mucha mayor información visual que en el presente estudio basado en círculos que se mostraban en diferentes posiciones de la pantalla.

Además, los diversos métodos de estudio también podrían explicar los resultados diferentes. Por ejemplo, el análisis de la expresión alélica del SNP rs12364283 se ha investigado mediante tejido de cerebro humano *post mortem* y de ratas Wistar. Claramente un procedimiento diferente al empleado en el presente estudio.

Finalmente, es importante mencionar que existen diferencias entre los estudios en función de la población de estudio que también podrían explicar la frecuencia de la presencia de los polimorfismos estudiados y su asociación con funciones cognitivas superiores como la MT.

Conclusiones

Se lograron identificar las variantes genéticas (SNPs) rs2180619 y rs12364283 en los participantes del estudio. Se observó que la frecuencia de la presencia de los haplotipos de ambas variantes genéticas, por separado y en conjunto, entre individuos que mantuvieron su MT después de 10 años y participantes que mostraron un decaimiento de su MT después de este periodo no difirió. Por lo tanto, la presencia de estos SNPs no guarda relación con el mantenimiento o el deterioro de la MT a consecuencia de la edad.

Referencias

- Albayram, Ö., Passlick, S., Bilkei-Gorzo, A., Zimmer, A., & Steinhäuser, C. (2016). Physiological impact of CB1 receptor expression by hippocampal GABAergic interneurons. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *468*(4), 727–737. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1782-5>
- Anderson, D. E., Bell, T. A., & Awh, E. (2012). Polymorphisms in the 5-HTTLPR Gene Mediate Storage Capacity of Visual Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*:5, 1069–1076.
- Arnsten, A. F., & Jin, L. E. (2014). Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *In Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *122*, 211–231.
- Bäckman, L., Nyberg, L., Soveri, A., Johansson, J., Andersson, M., Dahlin, E., Neely, A. S., Virta, J., Laine, M., & Rinne, J. O. (2011). Effects of working-memory training on striatal dopamine release. *Science*, *333*(6043), 718. <https://doi.org/10.1126/science.1204978>
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, *20*(4), 136–140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). The social design of virtual worlds: constructing the user and community through code. *Medical Research Council*, 47–88.
- Barrero, F. J., Ampuero, I., Morales, B., Vives, F., de Dios Luna del Castillo, J., Hoenicka, J., & García Yébenes, J. (2005). Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1). *Pharmacogenomics Journal*, *5*(2), 135–141. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500301>

- Beck, A. T., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*, 4(6), 561–571.
- Bellander, M., Brehmer, Y., Westerberg, H., Karlsson, S., Fürth, D., Bergman, O., Eriksson, E., & Bäckman, L. (2011). Preliminary evidence that allelic variation in the LMX1A gene influences training-related working memory improvement. *Neuropsychologia*, 49(7), 1938–1942.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.021>
- Bertolino, A., Fazio, L., Caforio, G., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Papp, A., Pinsonneault, J., Wang, D., Nardini, M., Popolizio, T., & Sadee, W. (2009). Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. *Brain*, 132(2), 417–425.
<https://doi.org/10.1093/brain/awn248>
- Borgan, F., Beck, K., Butler, E., McCutcheon, R., Veronese, M., Vernon, A., & Howes, O. D. (2019). The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: a meta-analysis and systematic review across species. *Psychopharmacology*, 236(11), 3257–3270. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05283-3>
- Borgan, F., O’Daly, O., Veronese, M., Reis Marques, T., Laurikainen, H., Hietala, J., & Howes, O. (2019). The neural and molecular basis of working memory function in psychosis: a multimodal PET-fMRI study. *Molecular Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0619-6>
- Brandler, W. M., Antaki, D., Gujral, M., Kleiber, M. L., Whitney, J., Maile, M. S., Hong, O., Chapman, T. R., Tan, S., Tandon, P., Pang, T., Tang, S. C., Vaux, K. K., Yang, Y., Harrington, E., Juul, S., Turner, D. J., Thiruvahindrapuram, B., Kaur, G., ... Sebat, J. (2018). Paternally inherited cis-regulatory structural variants are associated with autism. *Science*, 360(6386), 327–331. <https://doi.org/10.1126/science.aan2261>
- Cansino, S., Torres-Trejo, F., Estrada-Manilla, C., Pérez-Loyda, M., Ramírez-Barajas, L., Hernández-Ladrón-deGuevara, M., Nava-Chaparro, A., & Ruiz-Velasco, S. (2020). Predictors of Working Memory Maintenance and Decline in Older Adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 89(April), 104074.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104074>

- Caratachea, A. C. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones medigraphic. *Revista Del Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*, 20, 213–221. www.iner.gob.mx
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000). GABA-Containing Neurons in the Rat Ventral Tegmental Area Project to the Prefrontal Cortex. In *Synapse* (Vol. 38).
- Centonze, D., Gubellini, P., Usiello, A., Rossi, S., Tschertter, A., Bracci, E., Erbs, E., Tognazzi, N., Bernardi, G., Pisani, A., Calabresi, P., & Borrelli, E. (2004). Differential contribution of dopamine D2S and D2L receptors in the modulation of glutamate and GABA transmission in the striatum. *Neuroscience*, 129(1), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.043>
- Chaisson, M. J. P., Sanders, A. D., Zhao, X., Malhotra, A., Porubsky, D., Rausch, T., Gardner, E. J., Rodriguez, O. L., Guo, L., Collins, R. L., Fan, X., Wen, J., Handsaker, R. E., Fairley, S., Kronenberg, Z. N., Kong, X., Hormozdiari, F., Lee, D., Wenger, A. M., ... Lee, C. (2019). Multi-platform discovery of haplotype-resolved structural variation in human genomes. *Nature Communications*, 10(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08148-z>
- Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2011). Variation in the human cannabinoid receptor CNR1 gene modulates gaze duration for happy faces. *Molecular Autism*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-2-10>
- Chiu, C. Q., Puente, N., Grandes, P., & Castillo, P. E. (2010). Dopaminergic modulation of endocannabinoid-mediated plasticity at GABAergic synapses in the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(21), 7236–7248. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0736-10.2010>
- Cirulli, E. T., Kasperavičiūtė, D., Attix, D. K., Need, A. C., Ge, D., Gibson, G., & Goldstein, D. B. (2010). Common genetic variation and performance on standardized cognitive tests. *European Journal of Human Genetics*, 18(7), 815–820. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.2>
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in Brain Research*, 169(07), 323–338.

[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)

Cowan, N. (2014). Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educational Psychology Review*, 26(2), 197–223.

<https://doi.org/10.1007/s10648-013-9246-y>

Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage.

Psychonomic Bulletin and Review, 24(4), 1158–1170. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>

D'Ardenne, K., Eshel, N., Luka, J., Lenartowicz, A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D.

(2012). Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(49), 19900–19909. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116727109>

Desousa, N. J., Beninger, R. J., Jhamandas, K., & Boegman, R. J. (1994). Stimulation of GABA B receptors in the basal forebrain selectively impairs working memory of rats in the double Y-maze. *Brain Research*, 641, 29–38.

Domschke, K., Dannlowski, U., Ohrmann, P., Lawford, B., Bauer, J., Kugel, H., Heindel, W., Young, R., Morris, P., Arolt, V., Deckert, J., Suslow, T., & Baune, B. T. (2008). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: Impact on antidepressant treatment response and emotion processing in Major Depression. *European Neuropsychopharmacology*, 18(10), 751–759. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.05.003>

Etchepareborda, M. C. ., & Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, 40, S79–S83.

<https://books.google.com/books?id=VNAvnf9WTEIC&pgis=1>

Fairfield, B., Mammarella, N., Fontanella, L., Sarra, A., D'Aurora, M., Stuppia, L., & Gatta, V. (2019). Aging and the Combined effects of ADRA2B and CB1 deletions on Affective Working Memory. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10.

<https://doi.org/10.1038/s41598-019-40108-5>

Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Proceedings of the International Offshore and Polar Engineering Conference*, 12(13), 189–198.

<https://doi.org/10.3744/snak.2003.40.2.021>

Frank, M. J., & Hutchison, K. (2009). Genetic contributions to avoidance-based decisions: Striatal D2 receptor polymorphisms. *Neuroscience*, *164*(1), 131–140.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.048>

Gazzaley, A., Rissman, J., Cooney, J., Rutman, A., Seibert, T., Clapp, W., & D'Esposito, M. (2007). Functional interactions between prefrontal and visual association cortex contribute to top-down modulation of visual processing. *Cerebral Cortex*, *17*(SUPPL. 1), 125–135. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm113>

Gelao, B., Fazio, L., Selvaggi, P., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Quarto, T., Romano, R., Porcelli, A., Mancini, M., Masellis, R., Ursini, G., De Simeis, G., Caforio, G., Ferranti, L., Lo Bianco, L., Rampino, A., Todarello, O., Popolizio, T., Blasi, G., & Bertolino, A. (2014). DRD2 genotype predicts prefrontal activity during working memory after stimulation of D2 receptors with bromocriptine. *Psychopharmacology*, *231*(11), 2361–2370. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3398-9>

Guardado-estrada, M., Queipo, G., Meraz-ríos, M., & Berumen-campos, J. (2008). Diversidad genética en la población mexicana: Utilización de marcadores de ADN. *Revista Médica Del Hospital General*, *71*(3), 162–174.

Han, S., Tai, C., Westenbroek, R. E., Yu, F. H., Cheah, C. S., Potter, G. B., Rubenstein, J. L., Scheuer, T., De La Iglesia, H. O., & Catterall, W. A. (2012). Autistic-like behaviour in *Scn1a* +/- mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature*, *489*(7416), 385–390. <https://doi.org/10.1038/nature11356>

Heck, A., Fastenrath, M., Ackermann, S., Auschra, B., Bickel, H., Coynel, D., Gschwind, L., Jessen, F., Kaduskiewicz, H., Maier, W., Milnik, A., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Ripke, S., Spalek, K., Sullivan, P., Vogler, C., Wagner, M., Weyerer, S., ... Papassotiropoulos, A. (2014). Converging genetic and functional brain imaging evidence links neuronal excitability to working memory, psychiatric disease, and brain activity. *Neuron*, *81*(5), 1203–1213. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.010>

Heitland, I., Kenemans, J. L., Böcker, K. B. E., & Baas, J. M. P. (2014). Genetic variability in the human cannabinoid receptor 1 is associated with resting state EEG theta power

- in humans. *Behavioural Brain Research*, 274, 344–348.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.003>
- Heitland, I., Klumpers, F., Oosting, R. S., Evers, D. J. J., Leon Kenemans, J., & Baas, J. M. P. (2012). Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1. *Translational Psychiatry*, 2(July), 1–9. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.90>
- Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C. T., Terry, G. E., Zoghbi, S. S., Morse, C., Pike, V. W., Volkow, N. D., Huestis, M. A., & Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB 1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 642–649.
<https://doi.org/10.1038/mp.2011.82>
- Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. In *Advances in Pharmacology* (1st ed., Vol. 80). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 19(4), 333–341.
<https://doi.org/10.1157/13078029>
- Jiménez-Morales, J. R.-B. M. (2017). Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Gaceta Médica de México*, 153, 238–250.
- Johansson, J. U., Ericsson, J., Janson, J., Beraki, S., Stanić, D., Mandić, S. A., Wikström, M. A., Hökfelt, T., Ögren, S. O., Rozell, B., Berggren, P. O., & Bark, C. (2008). An ancient duplication of exon 5 in the Snap25 gene is required for complex neuronal development/function. *PLoS Genetics*, 4(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000278>
- Knowles, E. E. M., Mathias, S. R., McKay, D. R., Sprooten, E., Blangero, J., Almasy, L., & Glahn, D. C. (2014). Genome-Wide Analyses of Working-Memory Ability: A Review. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1(4), 224–233.
<https://doi.org/10.1007/s40473-014-0028-8>
- Korbel, J. O., Urban, A. E., Affourtit, J. P., Godwin, B., Grubert, F., Simons, J. F., Kim, P.

- M., Palejev, D., Carriero, N. J., Du, L., Taillon, B. E., Chen, Z., Tanzer, A., Saunders, A. C. E., Chi, J., Yang, F., Carter, N. P., Hurles, M. E., Weissman, S. M., ... Snyder, M. (2007). Paired-end mapping reveals extensive structural variation in the human genome. *Science*, *318*(5849), 420–426. <https://doi.org/10.1126/science.1149504>
- Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Hunyady, L., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2009). Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *150*(8), 1118–1127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31024>
- Li, X., Bäckman, L., & Persson, J. (2019). The relationship of age and DRD2 polymorphisms to frontostriatal brain activity and working memory performance. *Neurobiology of Aging*, *84*, 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.022>
- Logie, R., Camos, V., & Cowan, N. (2021). WORKING MEMORY: State of the science. In *Oxford university press*.
- Markett, S. A., Montag, C., & Reuter, M. (2010). The association between dopamine DRD2 polymorphisms and working memory capacity is modulated by a functional polymorphism on the nicotinic receptor gene CHRNA4. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(9), 1944–1954. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21354>
- Miller, G. A., Galanter, E., & Pribram, K. H. (1960). *Plans and the structure of behavior*.
- Mills, R. E., Walter, K., Stewart, C., Handsaker, R. E., Chen, K., Alkan, C., Abyzov, A., Yoon, S. C., Ye, K., Cheetham, R. K., Chinwalla, A., Conrad, D. F., Fu, Y., Grubert, F., Hajirasouliha, I., Hormozdiari, F., Iakoucheva, L. M., Iqbal, Z., Kang, S., ... Peterson, J. L. (2011). Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. *Nature*, *470*(7332), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature09708>
- Need, A. C., Attix, D. K., Mcevoy, J. M., Cirulli, E. T., Linney, K. L., Hunt, P., Ge, D., Heinzen, E. L., Maia, J. M., Shianna, K. V., Weale, M. E., Cherkas, L. F., Clement, G., Spector, T. D., Gibson, G., & Goldstein, D. B. (2009). A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB. *Human*

Molecular Genetics, 18(23), 4650–4661. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp413>

Newell, A. (1994). *Unified theories of cognition*. Harvard University Press.

Nymberg, C., Banaschewski, T., Bokde, A. L., Büchel, C., Conrod, P., Flor, H., Frouin, V., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Mann, K., Martinot, J. L., Nees, F., Paus, T., Pausova, Z., Rietschel, M., Robbins, T. W., Smolka, M. N., ... Rogers, J. (2014). DRD2/ANKK1 polymorphism modulates the effect of ventral striatal activation on working memory performance. *Neuropsychopharmacology*, 39(10), 2357–2365. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.83>

Papassotiropoulos, A., Henke, K., Stefanova, E., Aerni, A., Müller, A., Demougin, P., Vogler, C., Sigmund, J. C., Gschwind, L., Huynh, K. D., Coluccia, D., Mondadori, C. R., Hänggi, J., Buchmann, A., Kostic, V., Novakovic, I., Van Den Bussche, H., Kaduszkiewicz, H., Weyerer, S., ... De Quervain, D. J. F. (2011). A genome-wide survey of human short-term memory. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 184–192. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.133>

Ramírez-Bello, J., Vargas-Alarcón, G., Tovilla-Zárate, C., Fragoso, J. M., & Badiano, J. (2013). *Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rsNP) y de los SNP-ARN estructurales (srNP) en enfermedades complejas Gaceta Médica de México. 2013;149:220-8 Artículo de Revisión correspondencia. 149, 220–228.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/>

Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Flores-Barrera, L., Caballero-Sánchez, U., Muñoz-Torres, Z., Romero-Hidalgo, S., Hernández-Morales, S., González-Barrios, J. A., Vadillo-Ortega, F., Méndez-Díaz, M., Aguilar-Roblero, R., & Prospéro-García, O. (2014a). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, 13(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>

Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Flores-Barrera, L., Caballero-Sánchez, U., Muñoz-Torres, Z., Romero-Hidalgo, S., Hernández-Morales, S., González-Barrios, J. A., Vadillo-Ortega, F., Méndez-Díaz, M., Aguilar-Roblero, R., & Prospéro-García, O.

- (2014b). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, *13*(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>
- Ruiz-Contreras, Alejandra E., Carrillo-Sánchez, K., Gómez-López, N., Vadillo-Ortega, F., Hernández-Morales, S., Carnevale-Cantoni, A., Espejel-Núñez, A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2013). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioural Brain Research*, *236*(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.031>
- Ruiz-Contreras, Alejandra E., Román-López, T. V., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, E. I., Barrera-Tlapa, M. A., Romero-Hidalgo, S., Carrillo-Sánchez, K., Hernández-Morales, S., Vadillo-Ortega, F., González-Barrios, J. A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2017). Because difficulty is not the same for everyone: the impact of complexity in working memory is associated with cannabinoid 1 receptor genetic variation in young adults. *Memory*, *25*(3), 335–343. <https://doi.org/10.1080/09658211.2016.1172642>
- Sager, K. L., Wu, J., Leurgans, S. E., Rees, H. D., Gearing, M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Lah, J. J. (2007). Neuronal LR11/SorLA expression is reduced in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *62*(6), 640–647. <https://doi.org/10.1002/ana.21190>
- Sderqvist, S., McNab, F., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Humphreys, K., Kere, J., & Klingberg, T. (2010). The SNAP25 gene is linked to working memory capacity and maturation of the posterior cingulate cortex during childhood. *Biological Psychiatry*, *68*(12), 1120–1125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.036>
- Seshadri, S., de Stefano, A. L., Au, R., Massaro, J. M., Beiser, A. S., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., D'Agostino, R. B., de Carli, C., Atwood, L. D., & Wolf, P. A. (2007). Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: A genome-wide association and linkage analysis in the framingham study. *BMC Medical Genetics*, *8*(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-8-S1-S15>
- Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., Balam-Ortiz, E., Del Bosque-Plata, L., Velazquez-Fernandez, D., Lara, C., Goya, R., Hernandez-Lemus, E., Davila, C., Barrientos, E.,

- March, S., & Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(21), 8611–8616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>
- Söderqvist, S., Matsson, H., Peyrard-Janvid, M., Kere, J., & Klingberg, T. (2014). Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(1), 54–62. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00478
- Spalvieri, M. P., & Rotenberg, R. G. (2004). MEDICINA GENOMICA APLICACIONES DEL POLIMORFISMO DE UN NUCLEOTIDO Y MICROMATRICES DE ADN. *Medicina*, *64*, 533–542.
- Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Callicott, J. H. (2007). Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal- striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *Journal of Neuroscience*, *27*(49), 13393–13401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4041-07.2007>
- Tattini, L., D'Aurizio, R., & Magi, A. (2015). Detection of genomic structural variants from next-generation sequencing data. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *3*(JUN), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00092>
- Trampush, J. W., Jacobs, M. M., Hurd, Y. L., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2014). Moderator effects of working memory on the stability of ADHD symptoms by dopamine receptor gene polymorphisms during development. *Developmental Science*, *17*(4), 584–595. <https://doi.org/10.1111/desc.12131>
- Vijayraghavan, S., Wang, M., Birnbaum, S. G., Williams, G. V., & Arnsten, A. F. T. (2007). Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nature Neuroscience*, *10*(3), 376–384. <https://doi.org/10.1038/nn1846>
- Wechsler, D. (1981). *WAIS-R manual: Wechsler adult intelligence scale-revised*. Psychological Corporation.

- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Mishara, A., Apud, J. A., Kolachana, B. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2004). Catechol-O-methyltransferase val 108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biological Psychiatry*, *56*(9), 677–682. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.012>
- Young, S. (2019). *Working Memory: A Complete Guide to How Your Brain Processes Information, Thinks and Learns*. Scott H. Young Website. <https://www.scotthyoung.com/blog/2019/04/24/working-memory/>
- Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., ... & Sadée, W. (2007). Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *104*(51).
- Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Lee, M. L. T., Xiao, T., Papp, A., Wang, D., & Sadée, W. (2007). Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(51), 20552–20557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707106104>
- Ziermans, T., Dumontheil, I., Roggeman, C., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., & Klingberg, T. (2012). Working memory brain activity and capacity link MAOA polymorphism to aggressive behavior during development. *Translational Psychiatry*, *2*. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.7>