



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

---

Tesis para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias (Neurobiología)

**“Efecto de los glucocorticoides en el estriado dorsal sobre la  
evocación de la memoria de una tarea de procedimiento”**

Presenta:

Q.B.P. Robbi Elizabeth Cárdenas Pérez

Directora de tesis:

Dra. Gina Lorena Quirarte



Campus Juriquilla, Querétaro, Mayo 2012.



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.

**Comité tutor**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

Los miembros del Comité Tutor certificamos que la tesis elaborada por **Robbi Elizabeth Cárdenas Pérez**, cuyo título es: “**Efecto de los glucocorticoides en el estriado dorsal sobre la evocación de la memoria de una tarea de procedimiento**” 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

Dr. Mauricio Díaz Muñoz

Secretario (Tutor)

Dra. Gina Lorena Quirarte

Vocal

Dra. Laura Cristina Berumen Segura

Suplente

Dra. María Isabel Miranda Saucedo

Suplente

Dr. Víctor Ramírez Amaya

Aprobado por el comité académico

Dra. María Teresa Morales Guzmán

## Resumen

Estudios en humanos y ratas señalan que los glucocorticoides (GCCs) modulan diferencialmente varias fases del procesamiento de la memoria. Por un lado facilitan la consolidación de la memoria en una variedad de tareas, y por el otro se ha demostrado que afectan la evocación. Los procesos que subyacen al deterioro de la evocación provocado por el estrés y los GCCs son pobremente comprendidos. Se ha reportado que los corticosteroides inyectados de manera sistémica afectan la evocación de una tarea espacial (de Quervain & Margraf, 2008). La administración de agonistas GCCs en el hipocampo también produce deterioro de la evocación de este tipo de tarea (Roosendaal, Griffith, Buranday, de Quervain, & McGaugh, 2003). Además, se ha demostrado que los receptores a GCCs del estriado participan en la consolidación de una tarea de procedimiento pero no en una tarea espacial (Quirarte et al., 2009). Sin embargo se desconoce si la activación de estos receptores durante la evocación modifica este proceso. En la presente tesis evaluamos si la activación de receptores a GCCs en el estriado produce efectos sobre la evocación de una tarea de procedimiento. Para ello se implantaron cánulas bilaterales en el estriado dorsal de ratas macho de la cepa Wistar y una semana después se sometieron al aprendizaje de la tarea de laberinto acuático con plataforma visible (8 ensayos en una sola sesión). Cuarenta y ocho horas después se midió la evocación de la tarea, pero para ello 30 min antes las ratas fueron inyectadas con vehículo o corticosterona (5, 10 ó 20 ng en 1  $\mu$ l). Los resultados mostraron que la administración de corticosterona produce deterioro sobre la evocación de la memoria de procedimiento y estos efectos son dependientes de la dosis utilizada. Los presentes hallazgos sugieren la posible participación de los receptores a glucocorticoides del estriado en la evocación de este tipo de memoria.

## **Abstract**

Studies in humans and rats indicate that glucocorticoids (GCCs) differentially modulate several phases of memory processing. On the one hand, they facilitate memory consolidation of a variety of tasks and, on the other, they influence retrieval. The processes that underlie the deficits of retrieval produced by stress and GCCs are poorly understood. It has been reported that systemic administration of GCCs interferes with retrieval of a spatial task (de Quervain, Roozendaal, & McGaugh, 1998). Administration of GCCs agonists into the hippocampus also disrupts retrieval of this type of task (Roozendaal et al., 2003). Furthermore, it has been shown that GCCs receptors of the striatum are involved in memory consolidation of a procedural task, but not of a special task (Quirarte et al., 2009). It is not known, however, if activation of these receptors during retrieval modifies this process. In this thesis we evaluated whether activation of GCCs receptors in the striatum modify retrieval of a procedural task. To this end, bilateral cannulae were implanted in the dorsal striatum of male Wistar rats, and a week later they were trained in the visible platform version of water maze task (8 trials in a single session). Forty-eight hours later retrieval of the task was tested; 15 min before this test independent groups were injected through the cannulae with vehicle or with corticosterone (5, 10, or 20 ng in 1  $\mu$ l). The results showed that corticosterone administration impaired memory retrieval in a dose-dependent fashion. These finding suggest a possible involvement of striatal glucocorticoid receptors in the retrieval of this type of memory.

## **Agradecimientos**

Primeramente a la vida por darme la oportunidad de empezar y terminar esta etapa, que aunque tuvo sus momentos difíciles, he podido salir a delante muy a pesar de la adversidad. A mi familia, que me han mostrado su apoyo aunque a veces no entienden que hago, se que están muy orgullosos. Por otro lado también quisiera agradecer a mis profesores de la Facultad de Ciencias Biológicas, ya que ellos sembraron en mi la curiosidad científica.

A mi comité tutorial, que gracias a sus observaciones, críticas y consejos me ayudaron a encaminar correctamente este proyecto de tesis. Gracias a ustedes pude aprender a ser más crítica, saber analizar resultados y a quitarme un poco el miedo al público. Muchas gracias a los doctores Maricela Luna Muñoz, Víctor Ramirez Amaya y Gina Quirarte por la paciencia que me ofrecieron en este tiempo.

A mis compañeros de laboratorio Yavé, Sofía, Sinuhé, Alexander, Karla, Cristina, Anaí, Viridiana, Alan, Yectivani, Evelina, Raúl e Inés con los cuales además de compartir momentos referentes a la vida académica, también nos hemos divertido juntos. Un agradecimiento especial a Jorge, con el cual compartí charlas interminables en el messenger, en el café del fondo o en ocasiones con una buena cerveza importada, infinitas gracias a ti. A mis compañeros de la maestría Daniel, Guillermo y Verónica, por sus consejos. Además quiero agradecer a Felipe y José Luis por el apoyo que me brindaron en todo este tiempo.

A Gina y Roberto por su apoyo durante el curso de la maestría, por sus recomendaciones tanto en exposiciones de seminarios, ensayos tutorales y en el escrito, por sus consejos y por darme la oportunidad de estar en este laboratorio.

Al Sr. Ángel Méndez, Cristina Medina, y Norma Serafín por su apoyo técnico y académico además de su amistad.

A los doctores María Isabel Miranda, Mauricio Díaz y Laura Berumen por sus correcciones y aportaciones.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología, así como a todo el personal académico a quienes les debo el estar terminando este proyecto de maestría.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, número de beca 40320 y Proyecto de Investigación en Ciencias Básicas 130524) por el apoyo financiero brindado.

Al programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (Proyecto PAPIIT-UNAM-IN214111) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Dirección General de estudios de posgrado de la UNAM, número de cuenta 510001425.

A las unidades de apoyo:

Biblioteca: Dr. Francisco Javier Valles Valenzuela y Lic. Soledad Medina Malagón.

Cómputo: Ing. Ramón Martínez Olvera, Ing. Alberto Lara e Ing. Omar González.

Bioterio: M.V.Z. Martín García Servín.

Enseñanza: M. en C. Leonor Casanova Rico.

## Dedicatoria

A mi madre y mis hermanos

A Roberto

A todos mis amigos

¡Gracias!

## Índice

Comité tutor	I
Resumen	II
Abstract	III
Agradecimientos	IV
Dedicatoria	VI
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
1. Aprendizaje y memoria	2
1.1 Conceptos generales de aprendizaje y memoria	2
1.2 Evocación de la memoria	6
1.3 Mecanismos celulares implicados en el aprendizaje y la memoria	7
1.4 Protocolos relacionados a la tarea de laberinto acuático de Morris	9
2. El estriado	12
2.1 Neuroanatomía	12
2.2 Citología y arquitectura molecular del estriado	14
2.3 Conectividad del estriado	15
2.4 Participación del estriado en el aprendizaje y la memoria	16
3. Los glucocorticoides y la memoria	17
3.1 Los glucocorticoides: aspectos generales	17
3.2 Receptores moleculares de los glucocorticoides	19
3.3 El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales y la regulación de los glucocorticoides durante el estrés	21
3.4 Los glucocorticoides y su relación con la memoria	23
3.5 Mecanismos moleculares que activan los glucocorticoides en las neuronas	25
3.6 Relación entre los glucocorticoides y la evocación de la memoria	30
III. Justificación	32
IV. Hipótesis	32
V. Objetivos	33
VI. Material y Método	33
1. Sujetos	33
2. Cirugía	33
3. Manipulación	34

4. Entrenamiento y prueba en el paradigma de LAM de clave	34
4.1 Entrenamiento	34
4.2 Prueba	35
5. Grupos y tratamientos	35
6. Inyección de sustancias	35
7. Histología	35
8. Análisis estadístico	36
VII. Resultados	37
1.1 Verificación histológica	37
1.2 Sesión de entrenamiento	38
1.3 Prueba de retención	41
1.4 Primer ensayo de la prueba de retención	42
VIII. Discusión	44
IX. Conclusiones	49
X. Referencias	50
Lista de tablas	57
Lista de figuras	57
Lista de abreviaturas	61

## I. Introducción

Existen numerosas evidencias que indican que las experiencias emocionales tienden a recordarse con una intensidad particular, y se mantienen en la memoria por largos periodos. Las hormonas adrenales, catecolaminas y corticosteroides participan en las respuestas al estrés y desempeñan un papel importante en la facilitación de la memoria de vivencias emocionales y estresantes (Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994; McGaugh & Roozendaal, 2002; Sandi, 2003). Estudios previos en animales y humanos muestran que tanto el estrés como los GCCs modulan diferenciadamente varias fases del procesamiento de la memoria. Por un lado, los GCCs facilitan la consolidación de la memoria en una variedad de tareas, y por el otro han demostrado que deterioran la evocación de memorias espaciales y contextuales (Lupien & McEwen, 1997; Rashidy-Pour et al., 2009; Roozendaal, 2000). Los mecanismos que se encuentran involucrados en el efecto de los GCCs sobre la evocación de la memoria no son muy conocidos. Se ha reportado que la administración de corticosterona (CORT) o agonistas a los receptores a glucocorticoides antes de la prueba de memoria a sujetos que no han sido estresados induce un deterioro de la evocación (Coluccia et al., 2008; Lupien & McEwen, 1997; Rashidy-Pour et al., 2009; Roozendaal, 2000). En el caso del estriado, estructura donde se sabe que existen receptores a glucocorticoides y se ha reportado que su activación produce efectos de facilitación sobre la consolidación de la memoria; no se ha investigado la participación de los GCCs sobre la evocación de la memoria (Medina et al., 2007; Morimoto, Morita, Ozawa, Yokoyama, & Kawata, 1996; Roozendaal et al., 2003). Se sabe que los receptores a glucocorticoides del estriado participan en la consolidación de la memoria en la tarea de laberinto acuático de Morris (LAM) de clave, pero no en la memoria espacial (Quirarte et al., 2009). Sin embargo la posible participación de los receptores a glucocorticoides del estriado durante la evocación de la memoria de procedimiento no se ha estudiado, es por ello que en la presente tesis sometimos esta pregunta a la prueba experimental.

## **II. Antecedentes**

### **1. Aprendizaje y memoria**

#### **1.1 Conceptos generales de aprendizaje y memoria**

Las habilidades de aprender y recordar son una de las características más importantes del cerebro, ya que definen quienes somos. Estos dos procesos permitieron que las especies pudieran recibir información del medio que les fuera útil para enfrentar su ambiente, procesar y generar respuestas. Por todo esto, el aprendizaje y la memoria son motivo de estudio extenso en las neurociencias.

El aprendizaje es un proceso que implica un cambio más o menos permanente en la conducta, que no es debido a estados temporales, a factores de maduración o a respuestas innatas del sujeto y que se produce como resultado de la experiencia (Hilgard & Bower, 1983). Por otro lado, el aprendizaje de estado de dependencia es el aprender y recordar bajo determinado estado psicológico o mental producido por el efecto de alguna sustancia (Eich, 1980). La memoria es el proceso o la facultad de almacenar experiencias pasadas (Hilgard & Bower, 1983). Además, el proceso de la memoria hace referencia a la persistencia del aprendizaje en un estado que puede ser reconocido en otro momento. Entonces la memoria es la consecuencia natural del aprendizaje (Squire, 1987).

Uno de los primeros en realizar estudios sobre el aprendizaje y la memoria fue el psicólogo alemán Hermann Ebbinghaus. Para estudiar la memoria creó un nuevo tipo de sílaba en la cual un sonido vocálico era colocado entre dos consonantes. Él construyó 2,300 de este tipo de sílabas, las escribió en piezas individuales de papel, las mezcló y luego las escribió aleatoriamente para formar listas de aprendizaje para sus experimentos. Utilizándose como sujeto de estudio, aprendió estas listas y probó su evocación en varios intervalos de tiempo (Squire & Kandel, 1999a). Lo que demostró con esta investigación es que existen dos tipos de memoria, una de corto plazo que dura de segundos a unos cuantos minutos y otra de largo plazo que dura de días a años. Además, observó que por medio de la repetición constante durante el aprendizaje se puede permitir que las memorias perduren por mucho más tiempo. Quien formalizó estos conceptos fue William James. Él hizo una distinción cuantitativa entre la memoria de corto plazo (MCP) y la de largo plazo (MLP). La memoria de corto plazo, dura de segundos a minutos y es esencialmente una

extensión del tiempo presente. En contraste está la memoria de largo plazo, que puede durar semanas, meses o toda la vida (Squire & Kandel, 1999b).

La memoria para su formación requiere de ciertas etapas. Atkinson y Shiffrin (1968) postularon un modelo en el cual una memoria determinada requiere de tres etapas:

- Adquisición: corresponde al proceso de aprendizaje. Cuando un organismo es expuesto a una experiencia.

- Almacenamiento: corresponde a la consolidación. La información adquirida se almacena en la MLP.

- Evocación: corresponde a la salida de la información de la MLP cada vez que se requiere (Figura 2).

Por otro lado, en la década de los 1950, el doctor Wilder Penfield mientras realizaba neurocirugías para extraer focos epilépticos, estimuló la corteza cerebral de aproximadamente 1000 pacientes durante el curso de la intervención quirúrgica. Algunos de sus pacientes reportaron escuchar voces, música, ver imágenes o tener otras percepciones cuando se les estimuló el lóbulo temporal (Feindel, Leblanc, & Villemure, 1997; Tsien, 2006). También, en el transcurso de esa década, Brenda Milner del Instituto Neurológico de Montreal examinó a un paciente conocido en ese entonces como H.M., conocido después de fallecido como Henry Molaison. A este hombre se le había removido bilateralmente la corteza medial temporal, la amígdala y dos tercios del hipocampo para controlar su epilepsia. La cirugía al parecer fue un éxito en controlar su padecimiento, sin embargo, se observó que perdió la habilidad de formar nuevas memorias. Por lo que, él desarrolló un caso grave de amnesia anterógrada, caracterizada principalmente por la incapacidad de formar nuevas memorias de eventos, lugares y gente que encontraba después de su operación. No obstante, esto no afectó su habilidad de formar memoria de corto plazo. Por ejemplo, con ensayos y mientras no fuera interrumpido, él podía recordar por minutos un conjunto de seis números. Además, exhibía una memoria normal para tareas motoras preceptuales como por ejemplo dibujar a pesar de no recordar las sesiones de aprendizaje diario. Así, parecía claro que la capacidad de aprender y retener tareas motoras y de procedimiento permanecía intacta (Tsien, 2006).

Basándose en todos los datos anteriores, la memoria se puede ser clasificar en dos grandes clases:

- Memoria declarativa, también llamada memoria explícita, es la memoria relacionada a lugares, eventos, hechos y personas. La evocación de estas memorias

requiere de un recuerdo consiente. Este tipo de memoria tiende a formarse fácilmente y olvidarse con facilidad. La memoria declarativa puede dividirse en dos tipos:

1. Episódica: es la que se relaciona a sucesos autobiográficos. Este tipo de memoria es codificada en nuestra vida diaria.
2. Semántica: es creada a través de cualquier experiencia única o repetida, representa una generalización más abstracta de la experiencia que puede llevar a conceptos y categorización (Figura 1).

- Memoria de procedimiento, también llamada no declarativa o memoria implícita, es la contraparte de la memoria declarativa y comprime una variedad de habilidades motoras, perceptuales y operaciones mentales. Este tipo de memoria no depende de la integridad estructural del sistema del lóbulo temporal. En roedores, estudios de lesiones sugieren que el estriado puede estar comprometido (Figura 1) (Tsien, 2006).

Para que la memoria pueda perdurar por mucho tiempo se necesita de la consolidación. Este es un proceso sumamente importante ya que permite que un aprendizaje pase a ser parte de la memoria de largo plazo. La primera referencia documentada acerca de la consolidación esta en los escritos de Quintiliano, un maestro romano de la retórica, quien dijo: *“Un curioso hecho...que el intervalo de una noche sencilla puede incrementar la fuerza de la memoria”* (Dudai, 2004). En 1900 Müller y Pilzecker definieron el término *“Konsolidierung”* (del alemán: consolidación), que es el tiempo que le toma a la memoria en fijarse. Encontraron que la nueva información aprendida puede ser afectada por aprender otra información inmediatamente después del aprendizaje original y sugirieron que la memoria que se forma después de una experiencia al principio es frágil y con el pasar del tiempo se estabiliza (McGaugh, 2000). La consolidación se ha estudiado de varias maneras, una de ellas es por medio de agentes amnésicos que la interfieren. No obstante, se sabe que la picrotoxina aplicada después del entrenamiento, justo en el momento donde comienza el proceso de la consolidación, produce una facilitación de la memoria. Y por lo tanto, se ha ampliado su definición, siendo el proceso que estabiliza las nuevas memorias y las hace resistentes a trastornos farmacológicos y traumáticos (Breen & McGaugh, 1961). Y esto no solo se limita a una sustancia, ya que efectos similares se han descubierto usando otros fármacos como la estricnina, pentilenetetrazol, anfetamina, nicotina, cafeína, fisostigmina entre otros (Prado-Alcalá, Diaz del Guante,

Garin-Aguilar, Díaz-Trujillo, & Quirarte, 2006). A raíz de todo lo anterior se puede definir de manera más precisa a la consolidación como el tiempo y proceso que le toma a un aprendizaje fijarse en la memoria de largo plazo y que puede ser vulnerable a la acción de ciertas sustancias.

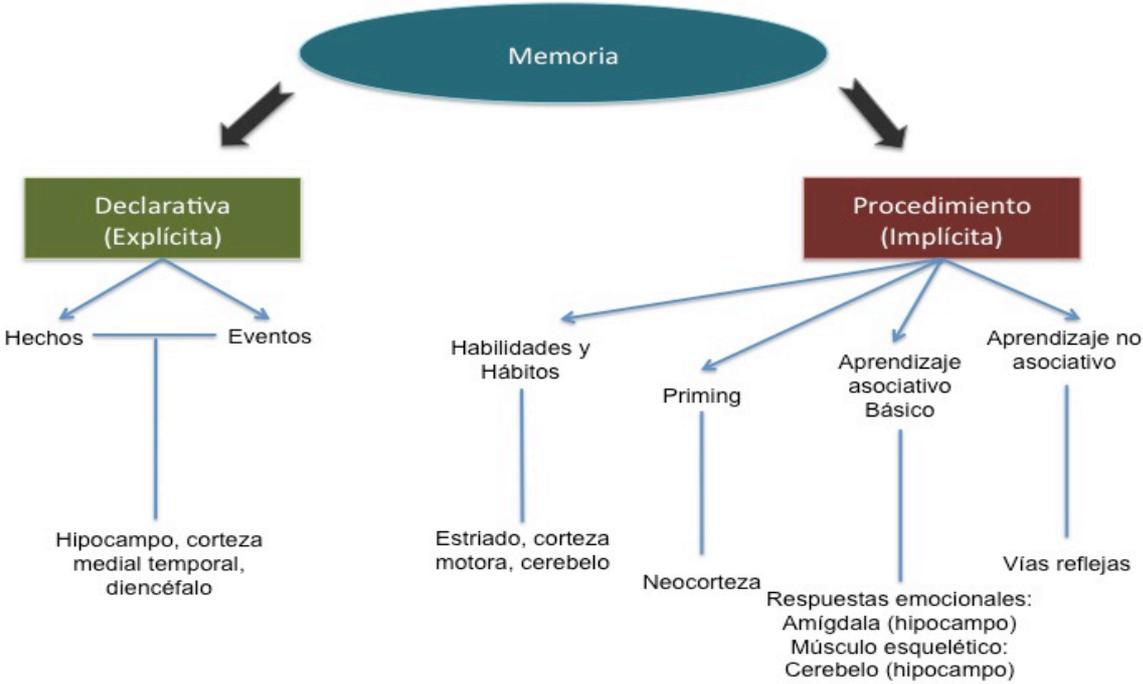


Figura 1. Clasificación de la memoria. En este esquema se representan los diferentes tipos de la memoria. La memoria se puede dividir en declarativa y de procedimiento. Se puede observar que para cada tipo de memoria participan diferentes regiones cerebrales. Modificado de Squire (1992).

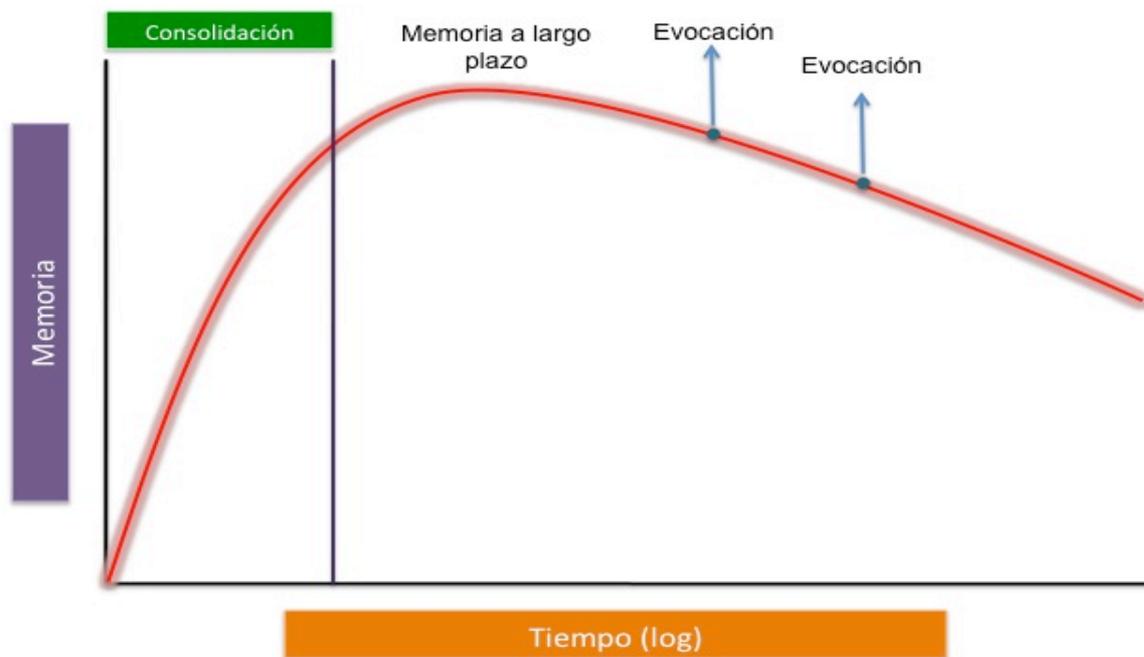


Figura 2. Representación del proceso de consolidación de la memoria. El proceso inicia paralelamente al almacenamiento de la información y termina una vez formada la memoria de largo plazo. Cada vez que se necesita la información se recurre al proceso de la evocación. Modificado de Dudai (2004).

## 1.2 Evocación de la memoria

La MLP puede durar días, semanas, o de por vida, lo cual permite que esta información pueda ser evocada en el futuro cuando es necesaria. La evocación de la memoria es el proceso que involucra la rápida reactivación de las memorias que permanecen latentes (Cammarota, Bevilaqua, Medina, & Izquierdo, 2004). Además se han clasificado cuatro variantes de la evocación:

1. Recuerdo: accediendo a la memoria sin ser sugerida
2. Recolección: reconstruye la memoria, utilizando estructuras lógicas, memorias parciales o pistas.
3. Reconocimiento: identificando información después de haber experimentado de nuevo.
4. Reaprendizaje: involucra reaprender la información que ha sido previamente aprendida (Schacter, 2001).

Esto no siempre funciona a la perfección, un ejemplo es sentir que se conoce la respuesta, como la experiencia de lo tenía en la punta de la lengua. Esta experiencia es extremadamente común (Schacter, 2001).

Una pregunta importante que surge con respecto a la evocación es cuál o cuáles regiones están involucradas. Por mucho tiempo se ha considerado que la evocación es una función dependiente del hipocampo, aunque existen algunos trabajos que sostienen que la evocación de la memoria para una tarea requiere la intervención de muchas regiones del cerebro, entre ellas la corteza entorrinal, las cortezas cinguladas y la amígdala basolateral. Así que esto abre la posibilidad de que otras regiones estén participando durante este proceso (Barros, Izquierdo, Medina, & Izquierdo, 2003).

### **1.3 Mecanismos celulares implicados en el aprendizaje y la memoria**

A finales del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal basado en sus investigaciones posiblemente tuvo la idea de que las modificaciones entre las sinapsis podrían ser la base anatómica responsable del almacenaje de la memoria (Tsien, 2006). Tiempo después, Donald O. Hebb en base a los trabajos de Cajal, Lorente de Nó y Lashley propuso lo siguiente:

*“Cuando un axón de la célula A esta lo suficientemente cerca para excitar a la célula B y en varias ocasiones o persistentemente toma parte en su disparo, algún proceso de crecimiento o cambio metabólico toma lugar en una o en ambas células de tal manera que la eficiencia de A, como el disparo de la célula B, es incrementado” (Hebb, 1949).*

Esta premisa es conocida como la regla de Hebb: una memoria es producida por la actividad neural coincidente: cuando dos células son activadas simultáneamente, la fuerza de su conexión sináptica se incrementa; esto confiere las bases para la persistencia de la memoria. Hasta ese momento no se había localizado la base biológica a esta premisa del aprendizaje. Fue hasta que el investigador noruego Terje Lømo descubrió el fenómeno de la potenciación a largo plazo (LTP). Sus experimentos fueron realizados en conejos anestesiados para explorar el papel del hipocampo en la memoria de corto plazo enfocándose en las conexiones de la vía perforante al giro dentado, donde estimulaba, fibras presinápticas y registraba las respuestas de un conjunto de células postsinápticas del giro dentado (Bliss & Lomo, 1973). Lømo observó que la respuesta de las células postsinápticas podía potenciarse por un largo periodo de tiempo si se administraba un estímulo de alta frecuencia a las fibras presinápticas. Además de la LTP, existe la depresión a largo

plazo (LTD), esta es la reducción en la eficacia de las sinapsis que puede durar horas o más y ha sido bien caracterizada en el hipocampo y el cerebelo (Figura 3).

Se sabe que en la consolidación de la memoria de la tarea de miedo al contexto existen periodos de tiempo donde ocurren ciertos procesos moleculares. Uno es donde existe sensibilidad a inhibidores de PKA (Proteína cinasa A), y el otro está conformado por la síntesis de proteínas que ocurre inmediatamente después del condicionamiento, y otra cuatro horas después del aprendizaje. Estos procesos están ligados muy posiblemente con la activación del receptor NMDA (N-metil D-aspartato) y la posterior acción de los sistemas dopaminérgicos. A partir de esto surge la idea de que PKA actúa activando el factor de transcripción CREB (elemento de respuesta a AMPc), el cual tiene un papel central en la inducción de la expresión de genes y nuevas proteínas (Bourtchouladze et al., 1998; Guzowski & McGaugh, 1997).

Durante la evocación de la memoria, la inactivación del hipocampo antes de la prueba de retención de una tarea espacial, deteriora la evocación de la tarea, por lo que el hipocampo juega un papel muy importante en la evocación de esta tarea (Riedel et al., 1999). No obstante el bloqueo de los receptores de NMDA antes de la prueba de evocación en el hipocampo no produjo efectos que afectaran memorias espaciales previamente aprendidas. Al parecer, el receptor de NMDA que es clave para la adquisición de la memoria, no se encuentra involucrado en la evocación de la memoria. De igual manera, PKA no es necesaria en la evocación de memorias de miedo ni la síntesis de proteínas. Sin embargo, al estudiar ratones transgénicos que sobreexpresan la forma activa de la CaMKII (Calcio/cadmodulina proteína cinasa II) se ve afectado su desempeño en la prueba de memoria. Así muy posiblemente está proteína esté relacionada al proceso de evocación (Bourtchouladze et al., 1998; Goosens, Holt, & Maren, 2000; Lattal & Abel, 2000; Mayford et al., 1996; Steele & Morris, 1999).

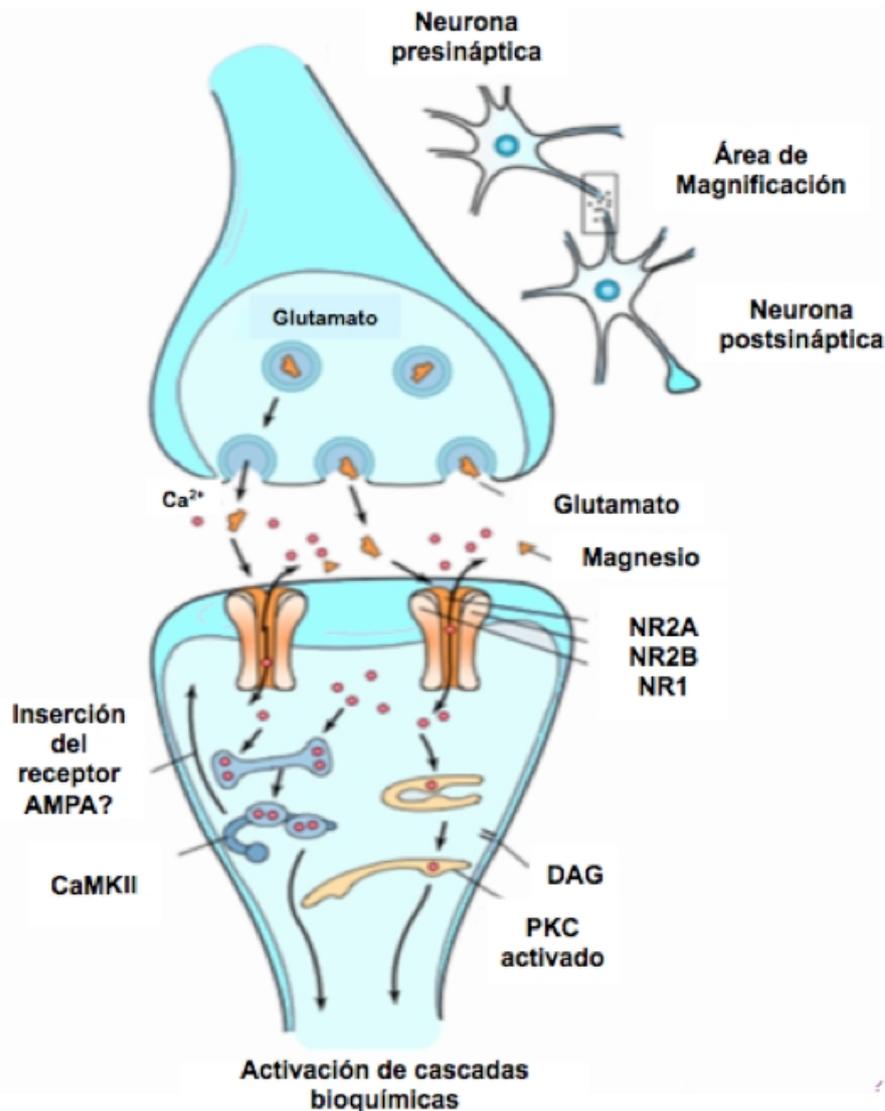


Figura 3. Diagrama de una sinapsis entre una neurona presináptica y una postsináptica. El glutamato liberado de la presináptica activa los receptores AMPA y NMDA. Mientras que AMPA es responsable de transmisión basal, NMDA es responsable de la eficiencia en la transmisión. Cuando los receptores NMDA son desbloqueados del  $Mg^{2+}$  se abre el poro del canal permitiendo la entrada de  $Ca^{2+}$  así después puede ocurrir la activación de las cascadas bioquímicas Modificado de Tsien (2006).

#### 1.4 Protocolos relacionados a la tarea de laberinto acuático de Morris

El LAM es una de las tareas conductuales más usadas en el campo de la neurociencia conductual. Fue diseñado por Richard Morris en la Universidad de St. Andrews en Escocia como un método para evaluar el aprendizaje de lugar o espacial y fue descrita en dos publicaciones a principios de los 1980 (Morris, Garrud, Rawlins, & O'Keefe, 1982; Morris, 1981). El LAM ha ayudado a estudiar la función cognitiva en el envejecimiento (Gallagher & Rapp, 1997), enfermedades neurodegenerativas (Hsiao et al., 1996) y el impacto potencial de nuevas drogas terapéuticas (D'Hooge & de Deyn, 2001), entre otras cosas.

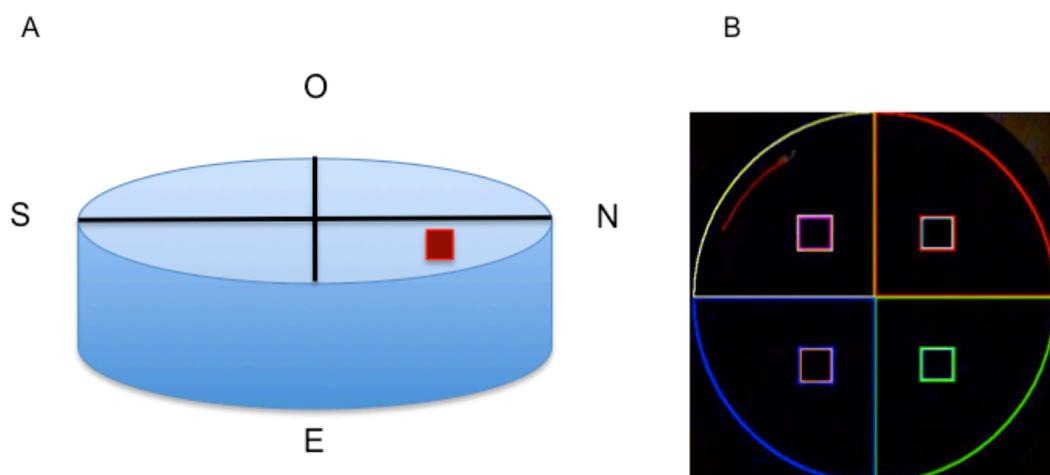


Figura 4. Esquema del tanque donde se realiza la prueba de LAM. A) Los cuatro cuadrantes Norte, Sur, Este y Oeste y la ubicación de la plataforma marcada con un cuadrado rojo. B) División virtual de los cuadrantes.

No es un laberinto en el sentido habitual, ya que es un tanque circular que se llena aproximadamente a la mitad con agua. Es laberinto en el sentido de que el animal debe localizar una pequeña meta (una plataforma) que está sumergida por debajo de la superficie del agua y localizada en una posición fija. La plataforma es ocultada opacando el agua o usando una transparente en un fondo coloreado. El estándar es designar dos ejes principales, cada línea biseca perpendicularmente a otra creando una cruz imaginaria. El final de cada línea marca los cuatro puntos cardinales: norte (N), sur (S), este (E), oeste (O). Estos no son los puntos magnéticos de una brújula, siendo el S la referencia a la posición del experimentador, N siendo el lado opuesto, E siendo la derecha de este y el O la izquierda. Dividiéndolo de esta manera quedan cuatro cuadrantes iguales. La meta debe de colocarse en medio de uno de los cuadrantes (Figura 4).

Existen varios protocolos del LAM, entre ellos los siguientes:

- Espacial: es el más básico de los procedimientos, el concepto detrás de este es que el animal debe aprender a usar las claves distales que se encuentran fuera de la plataforma y navegar directamente hacia una plataforma oculta que se encuentra en medio de uno de los cuadrantes, siendo así un aprendizaje de tipo espacial. Muchos protocolos utilizan cuatro posiciones de inicio: N, S, E y O. Los animales reciben una serie de ensayos iniciando de lugares de inicio aleatorios o

semialeatorios, por lo tanto las cuatro posiciones son usadas. Un problema acerca del comienzo en los puntos cardinales es que no son equidistantes del punto de meta, creando caminos cortos y largos hacia esta. Una solución parcial a esto es solo usar los puntos más distales. Para evaluar la memoria, se realiza por lo general una prueba sin la plataforma a las 24 horas o 48 horas después del último día de adquisición. Algunos parámetros que se analizan son la latencia de llegada a la zona blanco, el tiempo en el que la rata pasa nadando en el cuadrante en donde estaba localizada la plataforma de escape durante el entrenamiento (cuadrante blanco) y la distancia (Whishaw & Kolb, 2005). Un dato relacionado con este tipo de aprendizaje es que se activan las células de lugar que son neuronas del hipocampo las cuales muestran una elevada tasa de disparo cuando un animal está en una localización específica de un entorno que corresponde al campo de lugar de la célula. Por lo que el desempeño de esta tarea se relaciona con la función del hipocampo (Figura 5A) (O'Keefe, 1976).

- Clave: este protocolo es frecuentemente usado para probar en los roedores su habilidad y motivación de aprender a nadar hacia la plataforma de escape. En esta tarea usualmente alrededor del tanque se colocan unas cortinas cerradas para reducir la disponibilidad a las claves distales, interfiriendo con el uso que le podrían dar para la navegación espacial. La plataforma es la misma que en la espacial, excepto que tiene una “bandera” que se extiende por arriba de la superficie del agua. Esta única clave tiene el propósito de permitir al animal una vista directa de la localización de la plataforma. Para asegurarse de la localización de la plataforma por medio del uso de la clave proximal, el inicio y el punto de llegada son cambiados a nuevas posiciones durante los ensayos. Por lo que el aprendizaje adquirido es de procedimiento (Figura 5B) (Whishaw & Kolb, 2005).

Bajo estos protocolos se han podido disociar la participación del estriado y del hipocampo en el aprendizaje y memoria. Las ratas con una lesión en el hipocampo fallaron en adquirir la variante espacial. Las que tenían la lesión en el estriado encontraban con facilidad la localización de la plataforma oculta. En la versión de clave, las ratas con lesión en el estriado no tuvieron un buen desempeño en esta tarea, en comparación con las que tenían lesiones en el hipocampo (Packard & White, 1991).

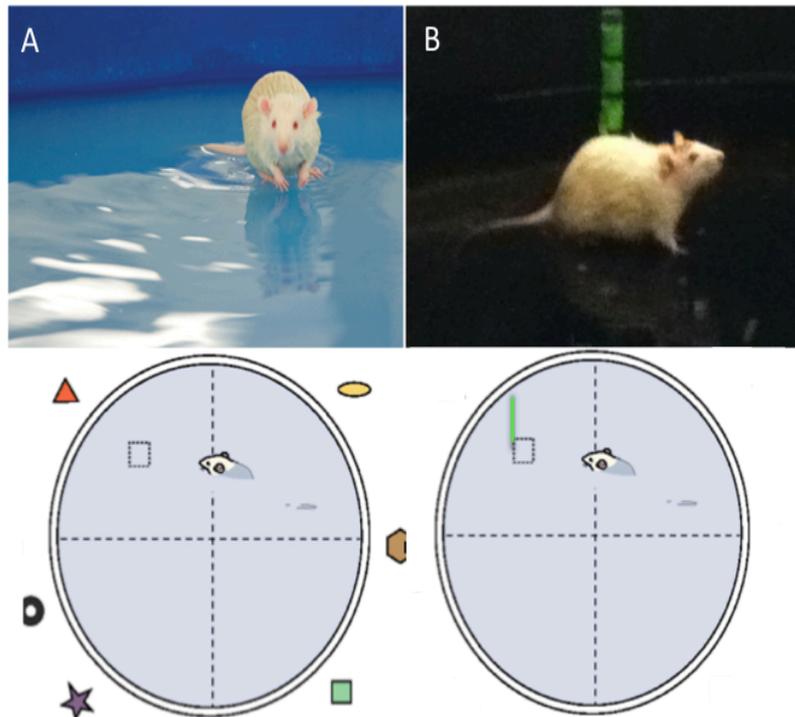


Figura 5. Esquemas de los diferentes protocolos utilizados en el LAM. A) Rata sobre la plataforma durante el entrenamiento de la versión espacial del protocolo de laberinto acuático. B) Rata sobre la plataforma durante el entrenamiento del protocolo de clave. Se puede observar que en la imagen A que no existe ninguna clave como en la plataforma de la imagen B.

## 2. El estriado

### 2.1 Neuroanatomía

En el cerebro existen un grupo de núcleos denominados ganglios basales. En mamíferos están conformados por: el núcleo caudado, el putamen, el accumbens, el globo pálido, la sustancia nigra, los núcleos subtalámicos, el área ventral tegmental, la amígdala y el claustró. En los roedores el núcleo caudado y el putamen forman la misma estructura. (Tabla 1 y Figura 6A) (Parent & Carpenter, 1996).

Tabla 1. Estructuras que corresponden a los ganglios basales Modificado de Parent y Carpenter (1996).

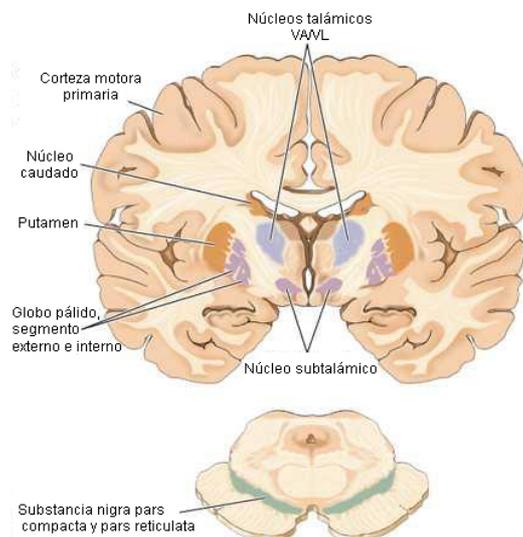
<b>Ganglios basales</b>	
Estriado Núcleo caudado Putamen  Núcleo acumbens Estriado ventral	Sustancia nigra (Conexión recíproca con el estriado) Compacta Reticulata Lateral
Globo pálido Externo (GPe) Interno (GPi)	Área ventral tegmental Núcleos subtalámicos

Formando una estructura simple en roedores

El núcleo caudado y el putamen juntos componen el estriado (del latín *corpus striatum*), fueron nombrados así por el anatomista Thomas Willis en 1664 ya que observó que tenían una apariencia estriada (Packard & Knowlton, 2002). Con lo que respecta al núcleo caudado hay uno en cada hemisferio del cerebro y tienen forma de C. Está compuesto por tres porciones: la cabeza que tiene contacto con los ventrículos laterales, el cuerpo y la cola. Por otro lado, el putamen es la porción más grande y lateral del estriado. Se encuentra localizado medial a la corteza insular y es separado de ella por la capsula extrema y el claustrum. Una característica especial de los núcleos que conforman el estriado es que tienen estructura neuronal similar (Parent & Carpenter, 1996).

Existen varios criterios neuroanatómicos y funcionales que han sido utilizados para subdividir al estriado en dos diferentes regiones: dorsal y ventral. Las pautas neuronanatómicas indican que puede tomarse como referencia el borde entre el núcleo accumbens y el complejo caudado putamen o también la punta inferior del ventrículo lateral y su extensión en línea recta hacia la parte medial de la cápsula externa. Otro principio para dividir al estriado es el propuesto por sus respectivas conexiones, donde la parte del estriado dorsal es la región que tiene conexiones con áreas sensorimotoras (Figura 6B zona violeta), el estriado ventral es la región inervada por la corteza prefrontal y por estructuras de la región límbica como el hipocampo, la amígdala, y las aferencias serotoninérgicas, (Figura 6B zonas naranja y gris) (Voorn, Vanderschuren, Groenewegen, Robbins, & Penares, 2004).

A



B

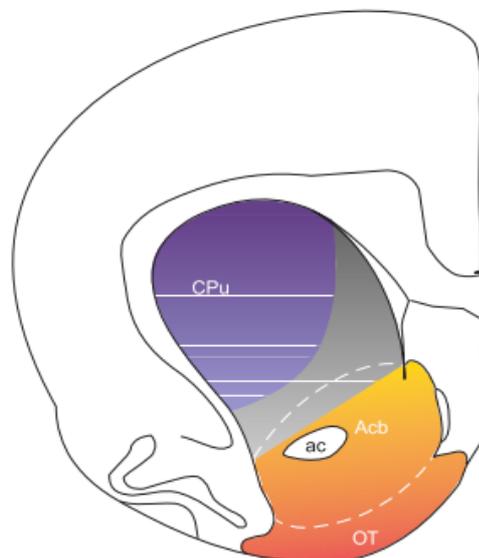


Figura 6. Descripción de los ganglios basales y el estriado. A) Sección coronal que muestra los núcleos que componen a los ganglios basales en el ser humano. Se muestra el estriado (núcleo caudado y putamen divididos por la cápsula interna), los núcleos subtalámicos, el globo pálido externo e interno, la sustancia nigra pars compacta y pars reticulata y la corteza motora primaria. B) Diagrama de un corte coronal de rata, donde se observa la subdivisión neuroanatómica del estriado; dorsal (CPu) y ventral (Acb y OT) divididos por la línea punteada. La división por conectividad corresponde a los colores. La región dorsal corresponde al color violeta, la dorsomedial al gris y la ventral al naranja. Abreviaturas: ac, comisura anterior; Acb, núcleo accumbens; CPu, caudado putamen; OT, tubérculo olfatorio. Modificado de Voorn et al. (2004).

## 2.2 Citología y arquitectura molecular del estriado

El estriado está formado por un compartimento celular en forma de mosaico llamado parche y matriz. El tipo celular del parche de la rata adulta está compuesto por células que tienen receptores a opiáceos, sustancia P y neurotensina. La matriz presenta altos niveles de somatostatina, receptores a neurotensina y presenta proyecciones que vienen del núcleo centro mediano. Este compartimento además posee células que proyectan hacia la sustancia nigra reticulada.

Las células que componen el estriado son muy variadas y se distinguen por el tamaño, las espinas dendríticas, las arborizaciones y las trayectorias axonales. Las neuronas espinosas medianas de proyección constituyen entre el 90 y 95 % de la población. Se identifican dos categorías de células espinosas medianas: tipo I, de soma esférico o poligonal y numerosas dendritas con ramas secundarias y terciarias cubiertas de espinas. En estas neuronas se han identificado varios péptidos, entre

ellos, la sustancia P, dinorfina y encefalina, además de GABA. Las células espionosas tipo II son menos abundantes, pero de un mayor tamaño. Las tipo II tienen una extensión de sus dendritas mayor en comparación al tipo I y liberan las mismas sustancias. (Bishop, Chang, & Kitai, 1982; Gerfen, 2004; Wilson & Groves, 1980).

Las interneuronas encontradas en el estriado se pueden dividir en dos grupos, las que sintetizan acetilcolina y las que sintetizan GABA; sin embargo, se han subdividido en cuatro tipos diferentes (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi, Wilson, Augood, & Emson, 1995):

- a) Las de disparo rápido y duración corta, son interneuronas que contienen paralbúmina, siendo inmunoreactivas a GABA y descarboxilasa del glutamato (GAD, enzima que sintetiza GABA). Su soma es oval y sus dendritas tienen un campo de acción de 200 a 300 micrómetros;
- b) Las de bajo umbral de disparo, que son inmunoreactivas a la diaforasa NADPH (nicotinamida adenina fosfato dinucleótido), se localizan en ellas somatostatina y neuropéptido Y. Su soma es fusiforme, sus dendritas poseen un campo de acción de 600 micrómetros y su axón proyecta muchas colaterales con un campo de acción de 1000 micrómetros.
- c) Las de hiperpolarización dependiente del tiempo y que son inmunorreactivas a ChAT (enzima que limita la tasa de síntesis de acetilcolina). Su soma es poligonal, sus dendritas se ramifican abundantemente y su axón cambia de dirección de 500 a 700 micrómetros.
- d) Las interneuronas GABAérgicas que contienen calretinina que son neuronas pequeñas sin espinas.

## **2.3 Conectividad del estriado**

### **Aferencias**

Los ganglios basales forman un circuito que obtiene información de la corteza cerebral, procesa esta información y la proyecta de nuevo a la corteza a través de circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales. Tienen como sus aferencias principales las proyecciones glutamatérgicas de las áreas corticales sensoriales, motoras, premotoras y prefrontales (White & McDonald, 2002). Cuentan también con aferencias de los núcleos subtalámicos (STN), que poseen fibras glutamatérgicas provenientes de la corteza motora primaria, la corteza premotora y suplementaria y

de los campos oculares frontales que hacen relevo en el globo pálido externo GPe para enviar su proyección GABAérgica al estriado. Otra aferencia de gran importancia hacia el estriado es la proyección dopaminérgica proveniente de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) que inerva al caudado-putamen y modula la actividad de los circuitos estriatales a través de receptores de la familia D1 que incrementan la respuesta glutamatérgica cortical y la familia de receptores D2 que la disminuyen (Mink, 2008). Finalmente el estriado recibe aferencias glutamatérgicas de los núcleos talámicos VA, VL e IL a través de fibras provenientes de diversas regiones de la corteza sensorial, motora, premotora, y frontal (Mink, 2008).

### **Eferencias**

Los ganglios basales no poseen eferencias directas de la médula espinal, por lo que su participación en la ejecución del movimientos se lleva a cabo principalmente a través del globo pálido interno (GPi) y la sustancia nigra pars reticulata (SNpr) por medio del sistema motor extrapiramidal que hace relevo al tallo cerebral y luego en la médula espinal por los tractos rubro-espinal, retículo-espinal y vestibulo espinal. También el estriado posee eferencias a través del GPi a los núcleos talámicos ventral anterior (VA), ventral lateral (VL) e intralaminares (IL) que proyectan a diferentes áreas de la corteza (motoras, premotoras, motoras, suplementarias y a la corteza prefrontal). También las eferencias estriatales viajan por medio de dos vías: la vía directa del GPi y la SNpr, la cual es inhibitoria y la vía indirecta a través del GPe que también tiene función inhibitoria. Las eferencias estriatales están formadas por neuronas de proyección y pueden utilizar dos vías: la directa desde el GPi y la SNpr o la indirecta a través del GPe. Estas vías inhibitorias no controlan directamente el movimiento sino que ayudan a la coordinación por medio de la interconexión con áreas encargadas de la planeación y ejecución del movimiento en la corteza. Estas regiones de la corteza poseen eferencias motoras descendientes a través de la vía piramidal (cortico-estriatal) y las vías extrapiramidales (retículo espinal, vestibulo-espinal, rubro-espinal) (Mink, 2008).

### **2.4 Participación del estriado en el aprendizaje y la memoria**

Una de las funciones del estriado en el aprendizaje y la memoria es mediar hábitos o asociaciones estímulo-respuesta (E-R). Esta hipótesis se basa en experimentos en monos que cuya lesión del putamen afectaba el aprendizaje de una tarea de discriminación visual simultánea. Esto no solo se ha visto en primates, también se ha

observado en modelos con roedores (Packard & Knowlton, 2002). Packard, Hirsh y White (1989) plantearon que el cerebro de los mamíferos contiene anatómicamente distintos sistemas de memoria. Para demostrarlo lesionaron ratas en el estriado dorsal o en la fimbria fornix a las cuales después se les entrenó en dos versiones del laberinto radial. Las versiones utilizadas fueron ganar-cambio que mide memoria espacial y ganar-permanecer que mide memoria de E-R. Encontraron que las ratas lesionadas en la fimbria fornix fueron mejores en elegir la tarea ganar-permanecer, mientras que las lesionadas en el estriado dorsal no desempeñaron bien la tarea. Con estos resultados, comprobaron que existe una doble disociación de las funciones mnemónicas del hipocampo y del estriado.

Ampliando más estos descubrimientos, Packard y McGaugh (1992) también informaron que el estriado está involucrado en memorias de procedimiento (E-R), por medio del LAM espacial y de clave. Para resolver esta pregunta utilizaron dos pelotas, una sobre la plataforma que podía ser usada como escape al agua, y otra en un bastón delgado que no permitía el escape. En la versión espacial de LAM a la pelota se le cambió la apariencia pero no así la posición de la plataforma. En la versión de clave la plataforma fue colocada en diferentes lugares a través de los ensayos, pero no así la apariencia de la pelota. Al probar ratas con lesiones en el estriado dorsal, encontraron que se afectó la adquisición de la tarea de clave sin afectar la adquisición de la tarea espacial. Así se sabe que el estriado es una estructura clave del aprendizaje de memorias de procedimiento.

### **3. Los glucocorticoides y la memoria**

#### **3.1 Los glucocorticoides: aspectos generales**

Los GCCs son un tipo de hormonas esteroideas sintetizadas en la corteza adrenal, que se unen a los receptores a mineralocorticoides (MRs) y a los receptores a glucocorticoides (GRs). Son moléculas hidrofóbicas que pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica. Se sintetizan en la corteza adrenal precisamente en la zona fascicular o capa intermedia por la acción de la enzima 11- $\beta$ -hidrolasa. Su nombre proviene del papel que tienen en la regulación del metabolismo de glucosa, su síntesis en la corteza adrenal y su estructura esteroide (Figura 7).

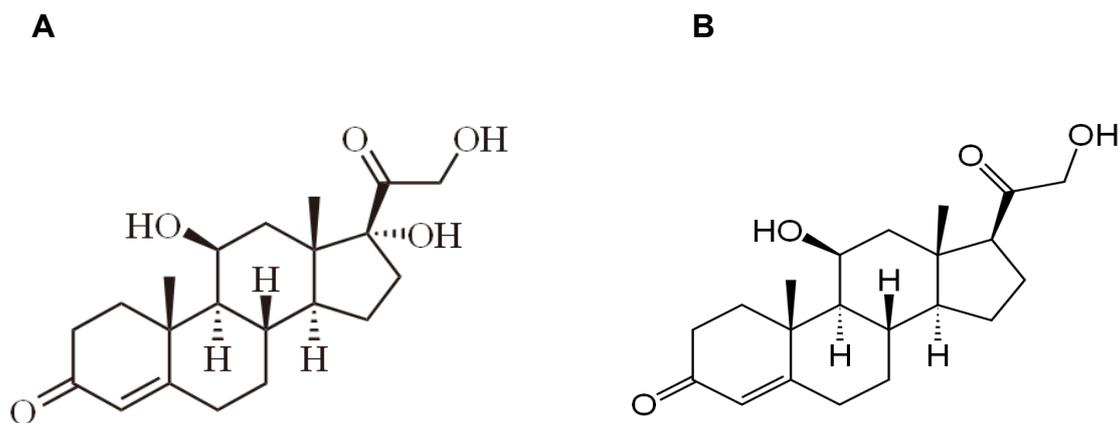


Figura 7. Estructura química de dos tipos de GCCs. A) El cortisol que se encuentra en los humanos. B) La corticosterona encontrada en roedores.

Una de las primeras funciones que se le encontraron a estas hormonas fueron el mantenimiento de glucosa en sangre y glucógeno en el hígado, y el balance de electrolitos y agua. Sin embargo en 1940 se descubrió por medio de técnicas cristalográficas que los encargados del balance iónico eran principalmente los mineralocorticoides (Munck, 2001).

Cuando los GCCs son liberados por la corteza adrenal al torrente sanguíneo se unen a las proteínas transcortinas. Son producidas por el hígado y se encargan de transportar esteroides además de conservarlos inactivos (Figura 8).

Los GCCs en el organismo actúan durante la respuesta al estrés produciendo algunas respuestas entre ellas: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como en los sistemas endocrino y nervioso. Estos efectos son modulados primariamente por la transcripción de una gran cantidad de genes (se estima que influyen en la transcripción de aproximadamente el 1% del genoma). También tienen influencia en mecanismos de traducción y post-traduccionales por los cuales las proteínas son sintetizadas, procesadas y exportadas de las células (Goulding & Flower, 2001; Parente, 2001) (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de los GCCs en los diferentes sistemas del organismo y vías metabólicas en el organismo. Modificado de Goulding y Flower (2001).

Sistema	Efecto
<b>Cardiovascular</b>	Hipertensivo
<b>Sistema inmune</b>	Inmunosupresivo, redistribución de leucocitos, mantenimiento de los tejidos linfoides, regulación de la retroalimentación del eje HPA.
<b>Riñones</b>	Acción permisiva de la función tubular y filtración glomerular.
<b>Esqueleto</b>	Mantenimiento del tono muscular y la densidad ósea.
<b>Sistema Nervioso Central</b>	Regulación de la excitabilidad neuronal.
<b>Metabolismo de carbohidratos</b>	Hiperglicemia debida a la inhibición de la insulina y la estimulación en la secreción de glucagón.
<b>Metabolismo de lípidos</b>	Redistribución de la grasa corporal, incremento de la lipólisis por los adipocitos.

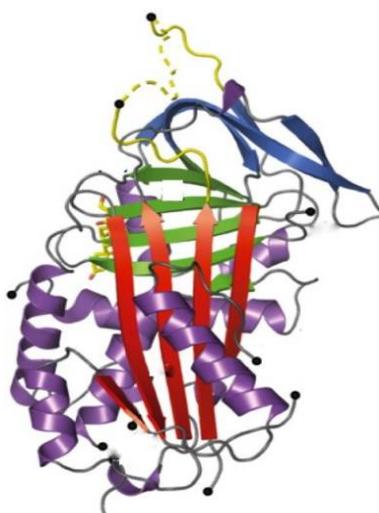


Figura 8. Estructura de la transcortina con unión a los GCCs . En esta proteína se unen los esteroides cuando se encuentran en la circulación sanguínea. Modificado de Klieber, Underhill, Hammond, y Muller (2007).

### 3.2 Receptores moleculares de los glucocorticoides

Los receptores involucrados en las respuestas de los GCCs son los receptores a glucocorticoides. Estos son proteínas citoplasmáticas que forman parte de la superfamilia de receptores a hormona nucleares que se encuentran en el citoplasma (alfa) o núcleo (beta) de casi todas las células (Newton, 2000; Sternberg, 2006).

Se han caracterizado dos tipos de receptores para GCCs: El tipo I o a mineralcorticoides (MRs) y el tipo II o a glucocorticoides (GRs) (Reul & de Kloet, 1985). Los MRs tienen una alta afinidad por la aldosterona y la CORT, así cuando están ocupados cuando los niveles son bajos. Los GRs tienen una afinidad 10

veces menor, estos receptores solo son ocupados parcialmente bajo condiciones basales y son más ocupados cuando se elevan los niveles. Además los GRs tienen alta afinidad por la dexametasona (agonista a GRs) y son selectivamente activados por el agonista sintético RU28362 (Reul & de Kloet, 1985; Reul, van den Bosch, & de Kloet, 1987; Sutanto & de Kloet, 1987).

Los GRs inactivos se encuentran en el citoplasma en complejo con las proteínas de choque térmico HSP90 y HSP70 y la proteína FKBP52. Al unirse los GCCs, se liberan las proteínas a las que se encuentran unidos para luego formar dímeros activos. En esta forma los receptores pueden actuar como reguladores de la transcripción uniéndose a elementos de respuesta hormonal en los promotores de varios genes (Figura 8). También otra función que se conoce de los GRs es que regulan la expresión genética a través de una interacción con otros factores de transcripción como NF- $\kappa$ B (factor nuclear kappa B) o AP1 (proteína activadora 1). Por ejemplo, NF- $\kappa$ B se une a promotores específicos regulando la expresión de citocinas (Newton, 2000; Sternberg, 2006).

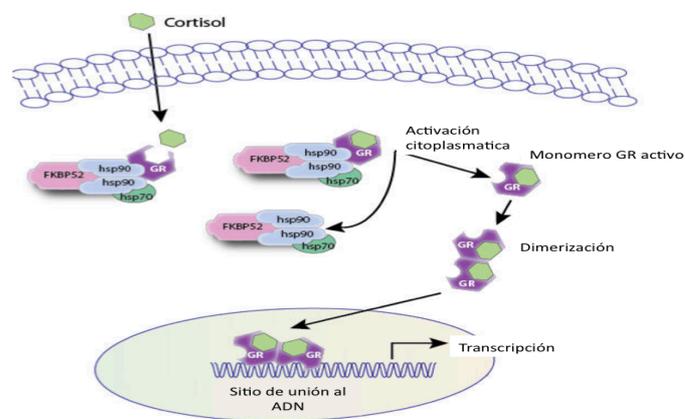


Figura 9. Mecanismo de unión del cortisol a los GRs y su posterior unión al ADN en el núcleo. El GR se encuentra unido a las proteínas de choque térmico HSP70 y HSP90 junto con FKBP52 formando un complejo. Al unirse el cortisol, se separan del complejo y forman dímeros que se translocan en el núcleo y permiten la transcripción. Modificado de Japiassu, Salluh, Torres-Bozza, Bozza, y Castro-Faria-Neto (2009).

En el caso particular del cerebro hay una densidad alta de receptores tipo MRs en el hipocampo, mientras que los GRs se distribuyen ampliamente entre las diferentes estructuras cerebrales (Lowy, 1989). Las localizaciones de los MRs y GRs han sido determinadas por medio de autoradiografías (Reul & de Kloet, 1985) e

inmunohistoquímica (Ahima & Harlan, 1990; Cintra et al., 1994). Los GRs existen en altas densidades en la corteza cerebral, la corteza olfatoria, la formación hipocampal, la amígdala, la región septal, el tálamo dorsal, el hipotálamo, el cuerpo trapezoide, la corteza cerebelar, el locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafé. En la región correspondiente al estriado (CPu), existe una densidad de receptores moderada en comparación con las mencionadas anteriormente (Morimoto et al., 1996) (Figura 10).

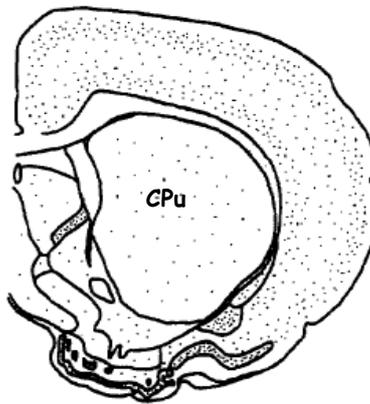


Figura 10. Representación esquemática de un corte coronal de la distribución del ARN-GRs contenido en el CPu. Se observa una densidad de receptores moderada dentro del CPu. Abreviaturas: CPu, Caudado-Putamen. Modificada de Morimoto et al. (1996).

### **3.3 El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales y la regulación de los glucocorticoides durante el estrés**

La respuesta al estrés comienza cuando cualquier amenaza real o potencial en el ambiente, conocido como un estresor, es reconocida o percibida por regiones específicas del cerebro para generar una respuesta ante ese evento. El estado subjetivo de determinar la potencial adversidad de los cambios en el ambiente es llamada “estrés” y conduce a la liberación de moléculas que son conocidas como “mediadores del estrés” (entre ellos los GCCs) produciendo cambios inmediatos en el comportamiento como también una modificación en futuros comportamientos, permitiendo la supervivencia (Figura 11) (Joëls & Baram, 2009).

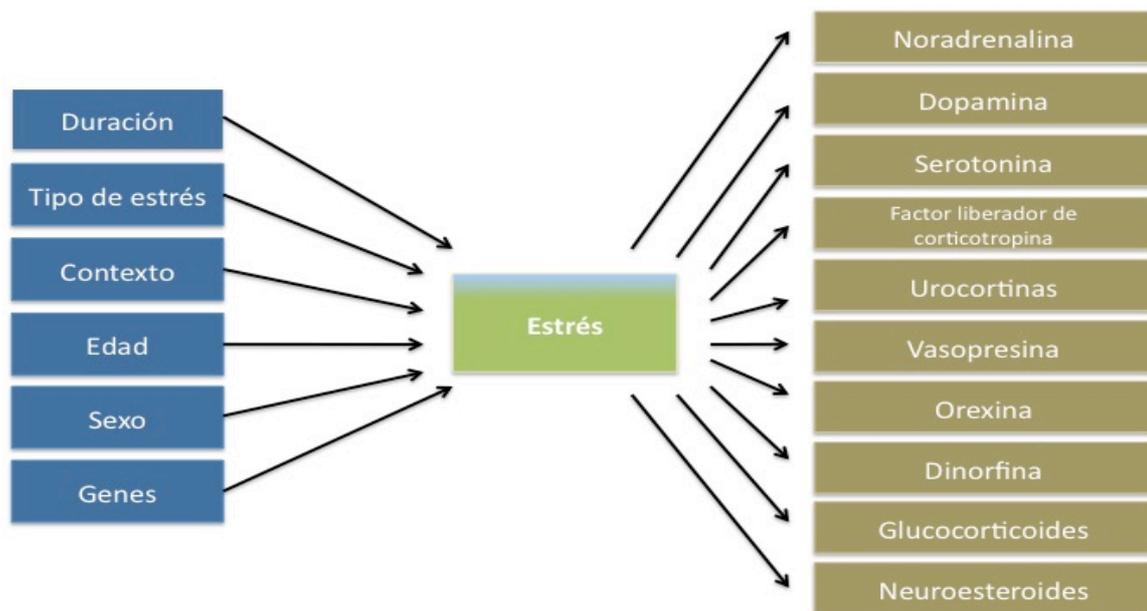


Figura 11. Estresores y mediadores de la respuesta del estrés. Diferentes estresores requieren diferentes respuestas fisiológicas y estas dependen de factores tales como la duración de estrés, tipo de estresor, el contexto, la edad del individuo, el sexo y sus genes. Al generarse la respuesta se liberan los mediadores. Estas moléculas convergen en la señal del estrés para dar como resultado cambios funcionales en el sistema nervioso central. Modificado de Joëls y Baram (2009).

Uno de los sistemas implicados durante el estrés es el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales (HHA) que se encarga de favorecer la liberación de los GCCs durante una situación de estrés. La actividad del eje HHA es comandada por la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF) y vasopresina del hipotálamo, activando la secreción de la hormona adrenocorticotrofica (ACTH) de la hipófisis, la cual después estimula la liberación de glucocorticoides de la corteza adrenal. Los glucocorticoides en circulación interactúan a su vez con sus múltiples receptores en los distintos tejidos incluyendo el eje HHA, donde son responsables de la retroalimentación negativa, inhibiendo la secreción de ACTH y CRF. Además los GCCs son capaces de estimular los MRs y GRs del hipocampo, la amígdala y el mesencéfalo produciendo a su vez inhibición o activación del eje (Figura 12) (Juruena, Cleare, & Pariante, 2004).

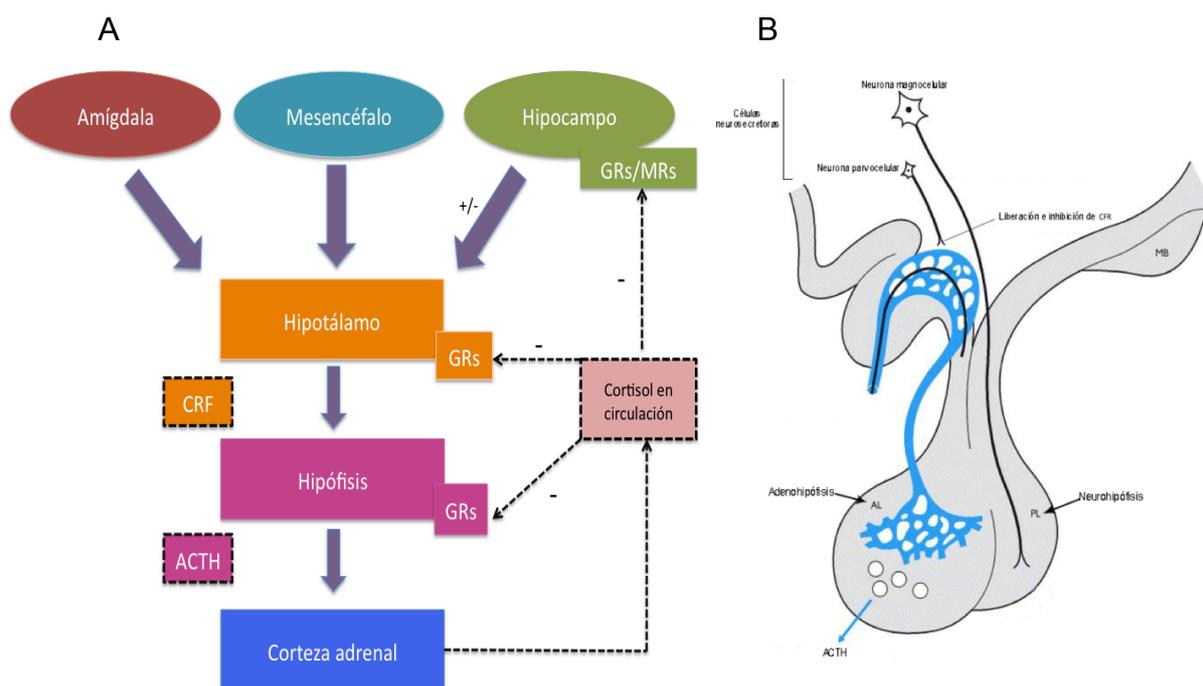


Figura 12. Descripción del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales (HHA). A) Diagrama esquemático del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales y su control. El hipotálamo libera CRF que al llegar a la hipófisis permite la liberación de ACTH. La ACTH llega a la corteza adrenal y permite la liberación de cortisol. El cortisol a su vez modula su liberación al unirse a los receptores encontrados en el hipocampo, el mesencéfalo, la amígdala, el hipotálamo y la hipófisis. B) Síntesis y liberación de los precursores de los GCC por neuronas en el PVN y en la adenohipófisis. Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica, CRF, Factor liberador de corticotropina, GRs, receptor a glucocorticoides, MRs, receptor a mineralocorticoides, PVN, núcleo paraventricular. Modificado de Juruena et al. (2004) y Sandi (2004).

### 3.4 Los glucocorticoides y su relación con la memoria

Diferentes estudios indican que el uso a largo plazo de drogas antiinflamatorias esteroideas como lo son los GCCs, pueden ocasionar déficits mentales y cognitivos a los cuales se ha nombrado como “psicosis esteroidea”. Estos desórdenes mentales sugieren que estas sustancias pueden entrar al cerebro y afectar la conducta (Clark, Bauer, & Cobb, 1952). En base a estos resultados Bruce McEwen y su equipo de trabajo encontraron que el cerebro de la rata era capaz de reconocer corticosteroides (Gerlach & McEwen, 1972; McEwen, Weiss, & Schwartz, 1968). Aunado a esto se ha observado en otros modelos que los GCCs pueden influir sobre la memoria (Kuhlmann, Piel, & Wolf, 2005; Sapolsky, Romero, & Munck, 2000). El estrés agudo, que implica liberación de GCCs, potencia la formación de la memoria. Esto se ha documentado en pacientes a los cuales se les mostró dos historias, una

con contenido emocional y otra neutral reportando que se recuerda mejor la historia con contenido emocional que la de contenido neutro (Cahill et al., 1994).

Los GCCs a dosis moderadas tienen la capacidad de aumentar la plasticidad sináptica y la excitabilidad hipocampal ligándose a la actividad de los receptores MRs (Diamond, Bennett, Fleshner, & Rose, 1992; McEwen, de Kloet, & Rostene, 1986; Pavlides, Watanabe, & McEwen, 1993). Se han corroborado estos resultados por medio de la adrenalectomía o la administración de antagonistas a los receptores MRs, ya que después de alguna de estas intervenciones se afectó la memoria, siendo restaurada solo si se les proporcionaba una dosis de corticosteroides (Oitzl & de Kloet, 1992; Vaheer, Luine, Gould, & McEwen, 1994).

Las experiencias también pueden determinar la cantidad liberada de GCCs y a su vez afectar la memoria. Sandi, Loscertales, y Guaza, (1997) probaron que ratas entrenadas en el LAM a 19°C liberaban más CORT y aprendían mejor que las entrenadas a 25°C. Además cuando a las ratas entrenadas a 25°C se les inyectaba CORT después del entrenamiento, se presentaba un efecto de facilitación de la memoria.

Otra manera de estudiar los efectos de los GCCs sobre la memoria es administrando directamente en las regiones involucradas en el procesamiento de la memoria. Roozendaal y McGaugh (1997b) estudiando los efectos de los agonistas y antagonistas a los GRs en la amígdala basolateral (BLA) de ratas, encontraron el efecto de facilitación de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria al administrar el agonista RU28362 en esta estructura después del entrenamiento. El efecto no fue encontrado cuando se les administró en el núcleo central de la amígdala (CEA). Adicionalmente, desarrollaron un experimento donde las ratas recibían en la BLA o en el CEA el antagonista, RU38486 y se les entrenaba en el LAM espacial, los resultados mostraron efectos de deterioro de la memoria cuando la administración se realizó en el BLA pero no en el CEA. La conclusión de estos trabajos es que los GRs de la BLA tienen un papel importante en la consolidación de la memoria. Además de la amígdala esta facilitación de la consolidación de la memoria se ha reportado en el hipocampo dorsal. Roozendaal y McGaugh (1997a) administrando diferentes dosis del agonista de GRs RU28362 inmediatamente después del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria, produjeron facilitación de la consolidación de la memoria, ya que los sujetos tratados mostraron una mejoría en la retención. Se conoce también que la consolidación puede ser afectada por la

administración de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos en la BLA, bloqueando el efecto facilitador de la consolidación de la memoria producido por los GCCs (Rooszendaal, Quirarte, & McGaugh, 2002).

Se ha reportado que en el estriado dorsal, la activación de los GRs durante el periodo de consolidación produce facilitación de la memoria. La administración de CORT inmediatamente después del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria mejora la retención de la tarea durante la prueba y este efecto es dependiente de la dosis inyectada y del tiempo (Medina et al., 2007). También este efecto se ha observado en la tarea de LAM de clave. Quirarte et al. (2009) plantearon que la activación de los GRs del estriado podría tener influencia en la consolidación de la memoria de procedimiento. Encontraron facilitación de la memoria dependiente de la dosis de CORT. Todos estos resultados indican que la CORT actúa en el estriado dorsal potenciando la consolidación de la memoria E-R.

La influencia de los corticosteroides se ha visto relacionada con el alertamiento emocional inducido por la experiencia de aprendizaje. Okuda, Rooszendaal, y McGaugh (2004) entrenaron ratas en la tarea de reconocimiento de objetos, hicieron dos grupos uno habituado al aparato (ambiente familiar) y otro donde no existía habituación (ambiente novedoso). Después del entrenamiento, las ratas fueron inyectadas subcutáneamente con CORT o vehículo (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg). Al realizar la prueba a las 24 horas encontraron que existía un aumento en la memoria de reconocimiento en ratas no habituadas e inyectadas con CORT, ya que mostraban un mayor índice de discriminación del objeto nuevo.

### **3.5 Mecanismos moleculares que activan los glucocorticoides en las neuronas**

Los mecanismos moleculares que se encuentran implicados en los efectos de los GCCs sobre la memoria no son del todo conocidos. Se sabe que los receptores a estas moléculas se unen a elementos responsivos hormonales en el ADN, afectando la transcripción de genes específicos, estos son conocidos como efectos genómicos (Conboy & Sandi, 2010; de Kloet, Oitzl, & Joëls, 1999; McEwen, Krey, & Luine, 1978). Al parecer muchas de las acciones de los corticosteroides, pueden ser parte de interacciones proteína-proteína entre los monómeros de los GRs y a otros factores de transcripción, siendo conocidas estas como efectos no genómicos, desviándose de la visión clásica acerca del papel de los GCCs. Se sabe que el efecto de estos esteroides sobre las neuronas depende crucialmente del tiempo y la

naturaleza de las entradas que activan factores de transcripción (de Kloet et al., 1999). Por ejemplo, de manera indirecta los receptores GRs activados interactúan con otros factores de transcripción como los son CREB, c-jun o TFIID entre otros produciendo respuestas rápidas (Figura 13) (Sandi, 2004).

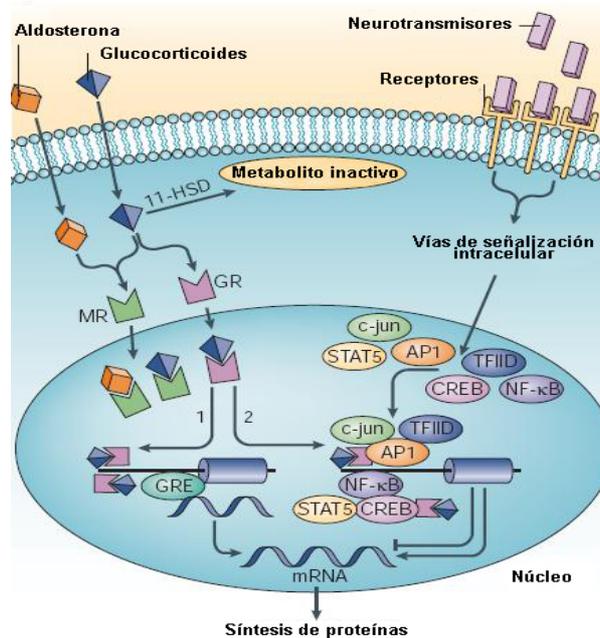


Figura 13. Mecanismos de acción de los corticosteroides a través de vías de señalización intracelulares dependientes de receptores adrenérgicos membranales y receptores intracelulares (MRs y GRs). Se ilustran los dos mecanismos independientes de acción sobre la transcripción de genes: 1) acción directa a través de los GR y 2) a través de la interacción con factores de transcripción como c-jun, AP1 y TFIID entre otros. Abreviaciones: AP1, proteína activadora 1; GRE, elementos de respuesta a glucocorticoides; NF-κB, factor nuclear kappa B; STAT5, transductor de señales y activador transcripcional 5A; TFIID, factor de transcripción IID. Modificado de Sandi (2004).

Como anteriormente se ha mencionado, la respuesta del estrés se ha caracterizado por dos “olas” temporales. La primera incluye neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y el CRF. Por lo general, se considera que la segunda ola corresponde a los GCCs actuando a través de sus receptores (MRs y GRs). El efecto de los esteroides sobre la función neuronal usualmente requiere por lo menos de una hora para desarrollarse y de varias horas a días para terminar. Aunque existen datos que indican que la CORT a través de vías no genómicas puede actuar en el lapso de minutos (Joëls & Baram, 2009) (Figura 14).

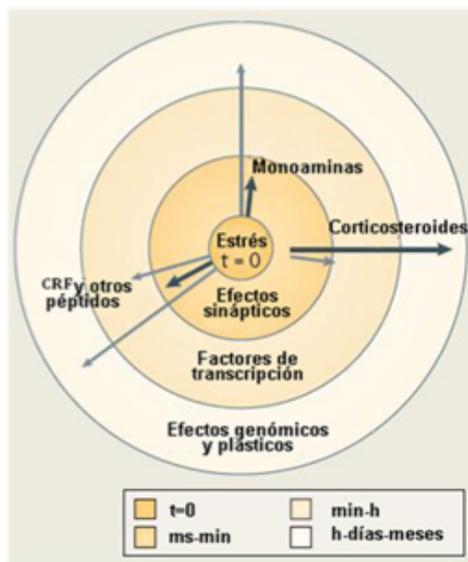


Figura 14. Descripción del tiempo que toma la liberación y efectos de los mediadores del estrés como lo son las monoaminas (noradrenalina, serotonina y dopamina) y los corticosteroides. Como podemos observar los corticosteroides, tienen una liberación a los minutos después del estrés y una acción que va desde los minutos hasta las horas, días y meses sobre las células. Modificado de Joëls y Baram (2009).

Una de estos efectos rápidos de los corticosteroides fue reportado por Revest et al. (2005) quienes lograron responder cuales son los efectos de la activación de los GRs sobre las neuronas y la consolidación de la memoria. Para esto, analizaron ratones con una mutación específica cerebral para el gen de los receptores GRs y líneas celulares que expresaban los GRs. En el hipocampo de los ratones transgénicos después del estrés, como también en las líneas celulares, la activación de los GR incrementó la expresión y la actividad enzimática de las proteínas de la vía de las MAP-Cinasas llevando a un disparo en los niveles de expresión de Erg-1. Y no solo se limitaron a medir la expresión genética sino además si se inhibían la vía de las MAP-Cinasas dentro del hipocampo, desaparecía la facilitación de la consolidación de la memoria inducida por los GCCs.

La CORT cambia en minutos y reversiblemente la señal en el hipocampo, regulando la transmisión excitatoria y la plasticidad sináptica. La aplicación de CORT a las células piramidales de CA1 incrementa la frecuencia de la corriente excitatoria miniatura postsináptica a través de la membrana por la actividad de los receptores MRs (Karst et al., 2005; Wiegert, Joëls, & Krugers, 2006).

Con respecto a expresión inmediata de receptores o sus subunidades, se ha observado que al dar CORT por varios minutos a cultivos de células de hipocampo, se incrementa en la membrana celular la subunidad GluR2 que forma parte del

receptor AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolproprionico) (Groc, Choquet, & Chaouloff, 2008). A partir de estos resultados, utilizando la tarea del LAM espacial, Conboy y Sandi (2010) midieron la cantidad de CORT en plasma después de dos condiciones diferentes de temperatura del agua durante el entrenamiento (22°C y 30°C). Encontraron que el grupo entrenado a 22°C mostraba un mejor desempeño en la prueba en comparación con el entrenado a 30°C. Después cuantificaron en estos dos grupos la subunidad GluA2 y el entrenado a menor temperatura incrementó la expresión de esta proteína en comparación con el otro grupo. Además al inyectar metirapona, o el péptido pep2m (que bloquea el tráfico de GluA2) se afectó el desempeño durante el aprendizaje así como también la evocación de la memoria a largo plazo. Una conclusión de este trabajo es que los niveles de GCCs son necesarios durante el aprendizaje.

Se han detectado otros efectos no genómicos mediante la aplicación de dexametasona en rebanadas de hipocampo de rata al producirse un aumento en corrientes espontáneas inhibitorias postsinápticas en las células piramidales de CA1, ya que al activarse los GRs se evoca la liberación de óxido nítrico (NO) de estas neuronas. Así la señal retrógrada causada por NO aumenta la liberación de GABA (Hu, Zhang, Czeh, Flugge, & Zhang, 2010).

La interacción rápida entre las catecolaminas y los GCCs se ha deducido a través de receptores acoplados a proteínas G durante la consolidación de la memoria, principalmente a través de la interacción con los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la BLA. Estos receptores están acoplados a la adenilato ciclasa (AC), que activa al segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y a su vez la vía de señalización de la PKA, la cual puede fosforilar a proteínas como CREB que actúan como factor de transcripción induciendo la expresión de genes y la síntesis de nuevas proteínas, muchas de las cuales participan en cambios sinápticos críticos para el mantenimiento de la memoria (Figura 15) (Roozendaal, 2000).

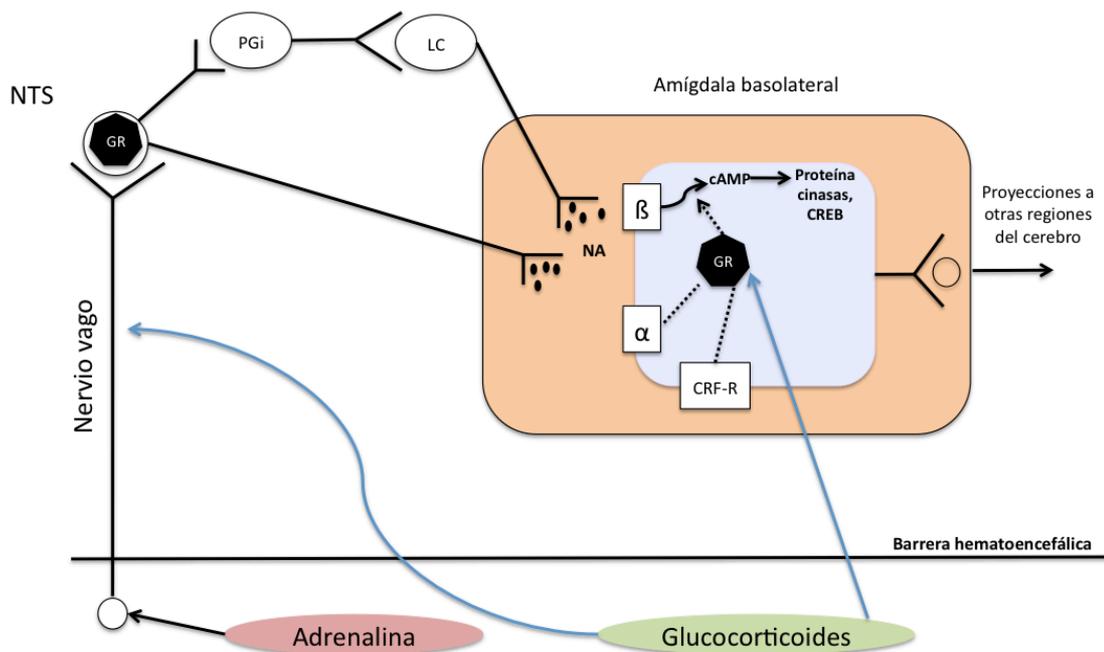


Figura 15. Interacciones de los GCCs y otros sistemas neuromoduladores con el sistema noradrenérgico de la amígdala regulando la consolidación de la memoria. La adrenalina que no cruza la barrera hematoencefálica, induce la liberación de noradrenalina en la BLA por la activación de los aferentes vagales hacia el núcleo del tracto solitario (NTS). Las neuronas noradrenérgicas en el NTS proyectan directamente en la BLA, e indirectamente vía Locus coeruleus (LC). La noradrenalina se une a los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos en los sitios posinápticos y activa la formación de cAMP. Los GCCs entran al cerebro y se unen a los GRs a las neuronas del sistema noradrenérgico del tallo cerebral para potenciar la liberación de noradrenalina en la BLA, como también postsinápticamente en las neuronas de la BLA para facilitar la cascada de señales de la noradrenalina. Abreviaturas: CREB, elemento de respuesta a cAMP Pgi, núcleo paragigantocelularis, CRF-R, receptor de factor liberador de Corticotropina. Modificado de Roozendaal (2000).

Los GCCs propician la interacción de los receptores MRs y GRs conforme se van activando en el hipocampo, regulando de esta manera la LTP y la LTD. A niveles basales de GCCs los MRs están ocupados por estas moléculas y al elevarse los niveles comienzan a unirse a los GRs. Se ha comprobado que al estar ocupados los MRs se permite la reactividad conductual a situaciones novedosas, mientras al ocuparse algunos de los GRs se favorece la consolidación de la información aprendida. Cuando aumenta la dosis de CORT donde todos los receptores son sobrestimulados, se produce una hiperactividad conductual inapropiada. Se han realizado estudios donde se ha examinado la LTP in vitro bajo condiciones específicas de activación de los MRs y GRs y muestran que la LTP es inducida óptimamente cuando los niveles de CORT son medianamente elevados, que es cuando los MRs y algunos GRs son activados. Entonces, para la óptima función de la LTP se requiere como prerrequisito la activación de los MRs. Además cuando los GRs son ocupados extensamente como cuando hay niveles muy altos de

corticosteroides, es muy difícil obtener la LTP mientras que la LTD es más robusta (Figura 16) (de Kloet, 1991).

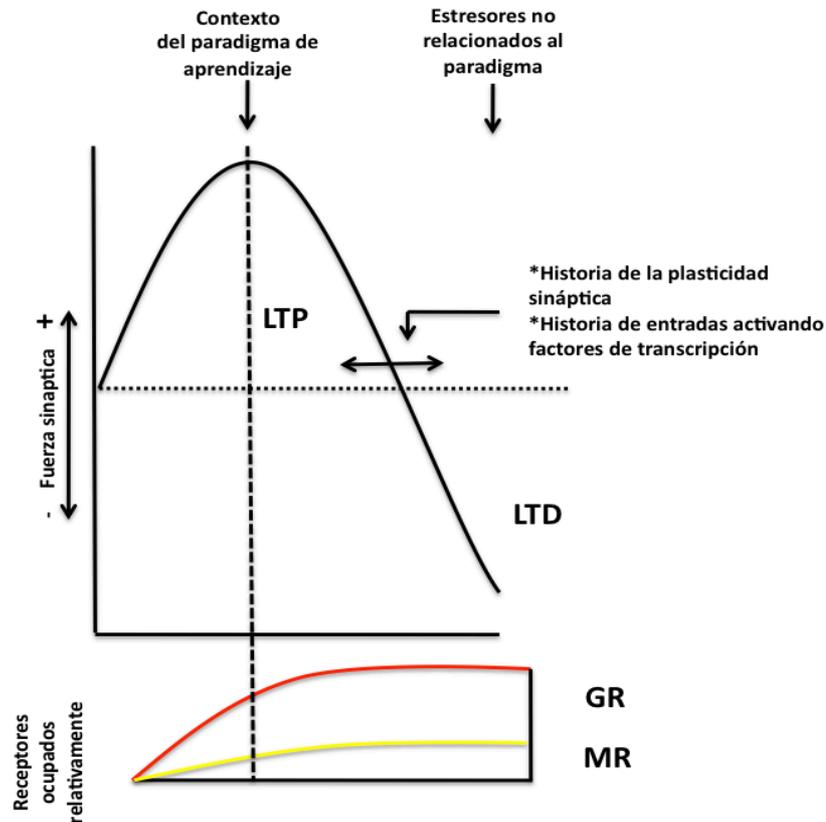


Figura 16. Fuerza sináptica y los receptores MRs y GRs. La fuerza sináptica es potenciada cuando los receptores MRs y solo una parte de los GRs son activados. Cuando se expone a un estresor demasiado fuerte, existe una elevada activación de GR que afecta la inducción de LTP mientras la LTD se aumenta. Modificado de de Kloet (1991).

### 3.6 Relación entre los glucocorticoides y la evocación de la memoria

Los GCCs no solo facilitan la consolidación de la memoria, también tienen efectos sobre la evocación (Figura 17). Se ha planteado la hipótesis de que al activarse los receptores GRs antes de la evocación se podría evitar la salida de la información anteriormente aprendida (de Quervain et al., 1998; Diamond, Park, Heman, & Rose, 1999; Kirschbaum, Wolf, May, Wippich, & Hellhammer, 1996).

de Quervain et al. (1998) reportaron que el estrés afecta la evocación de la memoria por medio de un experimento realizado con ratas entrenadas en el LAM espacial. A las ratas se les entrenó en la tarea y se les probó a las 24 horas después del entrenamiento. Antes de la prueba se les dio un choque eléctrico en las patas (2 minutos, 30 minutos o 4 horas antes de la prueba de retención). El grupo al cual se les aplicó el choque 30 minutos antes de la prueba mostró deterioro en la evocación

de la tarea y un elevado nivel de CORT en plasma. Además al inyectarse metirapona 40 minutos antes de inducir el estrés se evitaba el aumento de CORT en el plasma y el deterioro observado. Así los GCCs y el estrés son trascendentes durante la evocación de la memoria espacial.

Roosendaal et al. (2003) demostraron que la activación de los receptores GRs del hipocampo por medio del agonista GRs RU28362 60 minutos antes de la prueba provoca deterioro de la evocación durante la prueba en la tarea de LAM espacial. Además como en el caso de la facilitación de la consolidación de la memoria encontraron que la función de la BLA es necesaria ya que al lesionarse se evitaba el deterioro en la evocación. No solo es importante la actividad de la amígdala sino específicamente la de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, ya que al ser bloqueados se evita el deterioro causado por el agonista a los GRs (Roosendaal, Hahn, Nathan, de Quervain, & McGaugh, 2004). En la tarea de reconocimiento de objetos que se relaciona con la memoria declarativa también se ha determinado que la CORT aplicada sistémicamente una hora antes de la prueba, produce un deterioro en la evocación de la memoria (Okuda et al., 2004).

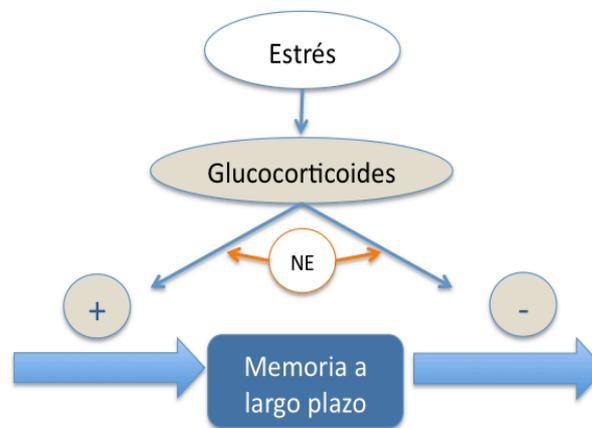


Figura 17. Efectos del estrés y los GCCs sobre las funciones de la memoria. Mientras que los GCCs facilitan la consolidación, deterioran la evocación de la memoria. Todos estos efectos hormonales dependen de la activación de la transmisión noradrenérgica durante eventos emocionales. Modificado de de Quervain, Aerni, Schelling, y Roosendaal (2009).

### **III. Justificación**

Los GCCs son hormonas ligadas al estrés que se han visto involucradas en la regulación de los procesos de memoria, ya que al cruzar la barrera hematoencefálica pueden modular la actividad de las neuronas por medio de los GRs. Muchas investigaciones han propuesto que al aplicarse estrés o administrarse corticosteroides en el hipocampo inmediatamente después de un aprendizaje espacial se facilita la memoria. También este fenómeno ha sido encontrado en el estriado dorsal en tareas de procedimiento, reafirmando que el estriado participa en el aprendizaje y la consolidación de este tipo de memorias (Medina et al., 2007; Quirarte et al., 2009). Pero recientemente se ha relacionado al estrés y a los GCCs con déficits en la evocación de memorias declarativas si se les administra antes de una prueba de memoria. Por ejemplo, se ha observado que en ratas al suministrarles estrés, CORT o agonistas de los GRs antes de la prueba de retención de LAM, aumentan sus latencias de llegada a la zona blanco, lo que significa que hay un deterioro en la evocación de la memoria (de Quervain et al., 1998; Roozendaal, Brunson, Holloway, McGaugh, & Baram, 2002). Aunado a esto se ha reportado que la activación adrenérgica en la BLA y su respectiva conexión con el hipocampo es requerida para afectar la evocación causada por los GCCs (Roozendaal, Hahn et al., 2004). Pero en el caso de la memoria de procedimiento y el estriado no se ha reportado ningún estudio sobre los posibles efectos de estas hormonas del estrés sobre la evocación de la información adquirida. Por lo tanto encontrar el papel del estriado durante este proceso de memoria es sin duda una pieza clave ya que poco se sabe sobre su relación.

### **IV. Hipótesis**

La administración de CORT en el estriado anterodorsal en la rata, antes de la prueba de laberinto acuático con plataforma visible, producirá deterioro en la evocación de la memoria de procedimiento.

## V. Objetivos

### Objetivo general

- Determinar si los GRs del estriado anterodorsal de la rata participan en el proceso de evocación de la memoria de procedimiento.

### Objetivos específicos

1. Determinar si la CORT inyectada en el estriado anterodorsal 30 minutos antes de la prueba de LAM con clave afecta la evocación de la memoria de procedimiento.
2. Realizar una curva dosis respuesta de CORT administrada antes de la evocación de la tarea de laberinto acuático con clave.

## VI. Material y Método

El protocolo experimental de la presente tesis fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM para el uso de animales experimentales y está acorde con la norma mexicana NOM-062-ZOO-1999 y las normas estipuladas en la “Guide for Care and Use of Laboratory Animals” de NIH (ILAR, 1996).

### 1. Sujetos

Se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar, obtenidas del bioterio del Instituto de Neurobiología, con un peso ente los 250 a 350 g en el momento de la cirugía. Todas las ratas permanecieron de manera individual en cajas de acrílico individuales (47.5 cm de largo, 26 cm de ancho y 20 cm de altura), con alimento y agua *ad libitum*, en el bioterio del laboratorio con temperatura controlada ( $24^{\circ}\text{C} \pm 1$ ) y un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (luces encendidas a las 7:00 am). Los animales ingresaron al bioterio por lo menos una semana antes de la cirugía con la finalidad de que se adaptaran a las nuevas condiciones ambientales.

### 2. Cirugía

Se realizó una intervención quirúrgica a todas las ratas. Cada una fue anestesiada con una dosis de pentobarbital sódico (50 mg/kg; Sedalphorte; Salud y Bienestar Animal, S.A. de C.V.) y se les administró atropina (0.4 mg/ml; Atropisa; Laboratorios Pisa; S.A. de C.V.) vía intraperitoneal. Una vez anestesiada la rata, se rasuró el pelo

de la cabeza y se fijó en un aparato esterotáxico (Stoeling, CO; Illinois). Se hizo una incisión de 1.5 cm de largo en sentido anteroposterior en la parte media de la cabeza. Se raspó el tejido perióstico para facilitar la fijación de las cánulas al cráneo. Con un taladro para uso fino, se hicieron dos orificios pequeños en el hueso del cráneo, a través de los cuales se introdujo una cánula guía de 11 mm. Esta fue fabricada con tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 23 y un diámetro de 0.012 mm. Además, se hizo otro orificio para la colocación de un tornillo. La implantación de las cánulas en el estriado anterodorsal fue bilateral de acuerdo a las coordenadas del atlas para cerebro de rata de Paxinos y Watson (2005): anteroposterior (AP), 0.0 mm de bregma; mediolateral (ML),  $\pm$  3.2 mm de la línea media; y dorsoventral (DV), -4.0 mm.

### **3. Manipulación**

Las ratas fueron manipuladas de tres a cinco minutos, durante tres días diferentes antes de iniciar el entrenamiento en el laberinto acuático, siendo la última manipulación el día anterior al entrenamiento. Este procedimiento consistió en sacar a cada rata de su caja, revisar los tapones y sujetarla simulando la infusión de sustancias. En el último día de manipulación se colocó un inyector falso con las medidas de la aguja empleada durante la infusión.

## **4. Entrenamiento y prueba en el paradigma de LAM de clave**

### **4.1 Entrenamiento**

Las ratas fueron entrenadas el séptimo u octavo día después de la cirugía, en un horario comprendido entre las 8:00 AM y las 2:30 PM, en la tarea de laberinto acuático de Morris con plataforma visible. El entrenamiento consistió en 8 ensayos para cada rata saliendo de diferentes puntos equidistantes del tanque y entre cada ensayo se cambió la posición de la plataforma. Cada ensayo tuvo como límite un minuto para encontrar la plataforma, donde se midió la trayectoria y el tiempo de escape de cada rata en cada ensayo. Solo sí, en el primer intento no llegó a la plataforma al minuto, se le tomó y guió hasta la plataforma. En cada ensayo, al llegar la rata a la plataforma, se le permitió que permaneciera allí 30 s al final de los cuales se le retiró y se le colocó en una caja de acrílico, se secó y se cambió la plataforma de posición para el siguiente ensayo. En caso de que se bajara de la

plataforma antes de los 30 s, se tomó como el inicio de otro ensayo. Todos estos datos fueron medidos con la ayuda del programa computarizado SMART (San Diego, Inst) la trayectoria y el tiempo de llegada a la plataforma (latencia de escape).

#### **4.2 Prueba**

La prueba de evocación se realizó 48 horas después del entrenamiento, en el mismo horario en que fueron entrenadas. Consistió en cuatro ensayos por sujeto, saliendo de cuatro diferentes puntos y cambiando de posición de salida entre cada intento. Al igual que en el entrenamiento se midieron la trayectoria y el tiempo de escape de cada ensayo.

#### **5. Grupos y tratamientos**

El diseño experimental consistió en los siguientes grupos independientes: un grupo vehículo (VEH) que recibió alcohol etílico diluido en solución salina (2% v/v), tres grupos que recibieron ya sea 5 ng, 10 ng ó 20 ng de CORT. Se formaron grupos con una n=10. La administración se realizó bilateralmente en el estriado anterodorsal con un volumen de 1 µl, 20 minutos antes de la prueba.

#### **6. Inyección de sustancias**

La inyección de sustancias se realizó con una bomba de infusión lenta (WPI modelo sp200i), en la que se colocó una jeringa Hamilton de 10 µl, conectada a través de un tubo de polietileno calibre PE- 20 a un inyector de 12 mm de longitud, fabricado con un tubo de aguja hipodérmica de acero inoxidable del número 30. La administración de 1 µl para cada estriado se realizó durante un minuto para permitir una buena difusión. Al finalizar la inyección se dejó el inyector un minuto adicional para asegurar una buena difusión.

#### **7. Histología**

Todos los sujetos fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico y perfundidos con solución salina isotónica seguida de formaldehído al 10%. Una vez terminada la perfusión, se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco con solución de formaldehído al 10%. Posteriormente se realizaron cortes coronales de 50 µm de espesor, por congelación, que se tiñeron con la técnica de Nissl y fueron observados al microscopio de luz para localizar las puntas de los inyectores. Aquellos cerebros que no tuvieron las puntas en la región del estriado dorsal, no se incluyeron en este estudio.

## 8. Análisis estadístico

### Entrenamiento

Para conocer si todos los sujetos aprendieron durante la sesión de entrenamiento, se utilizó una prueba de ANOVA de dos factores de medidas repetidas. Además se realizó un ANOVA de una vía con una prueba post hoc de Tukey para conocer si existía diferencia entre el primer ensayo y el octavo ensayo de cada uno de los grupos. También se comparó el primer ensayo del entrenamiento del grupo VEH con el primer ensayo de la prueba de este mismo grupo por medio de una prueba t, ya que esta comparación permite saber si los sujetos de este grupo recordaban la tarea.

### Prueba

Para determinar las diferencias entre los grupos, se realizó un ANOVA de dos factores de medidas repetidas. Al encontrarse diferencias entre los grupos en el primer ensayo de la prueba y en los grupos, se realizó una prueba post hoc de Dunnett para conocer cuales grupos fueron diferentes con respecto al grupo VEH.

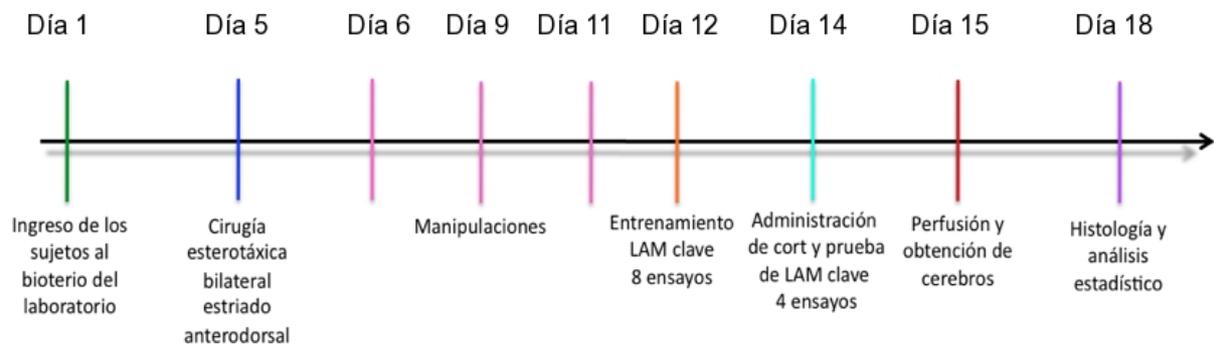


Figura 18. Diagrama general de la metodología realizada durante el experimento.

## VII. Resultados

### 1.1 Verificación histológica

Se descartaron todos aquellos sujetos en los que no se encontró las puntas de los inyectores en el estriado anterodorsal. Los resultados obtenidos del análisis histológico se muestran en la Figura 19. Los diagramas fueron modificados de los cortes coronales del atlas de Paxinos y Watson (2005). Las coordenadas blanco del estriado fueron: Anteroposterior, 0.0 mm; mediolateral,  $\pm 3.2$  y dorsoventral, -4.0 mm. Por lo que al comparar con las coordenadas blanco la distribución de las puntas de las cánulas se ubicaron en un rango de 0.20 a -0.80 mm anteroposterior, 2.5 a 3.9 mm mediolateral y 3.5 a 4.1 mm dorsoventral. Cada grupo quedó conformado por el siguiente número de sujetos: VEH (n = 8), 5 ng CORT (n = 10), 10 ng CORT (n = 10) y 20 ng CORT (n = 10). Con estos datos se realizaron los esquemas que se muestran en la Figura 19.

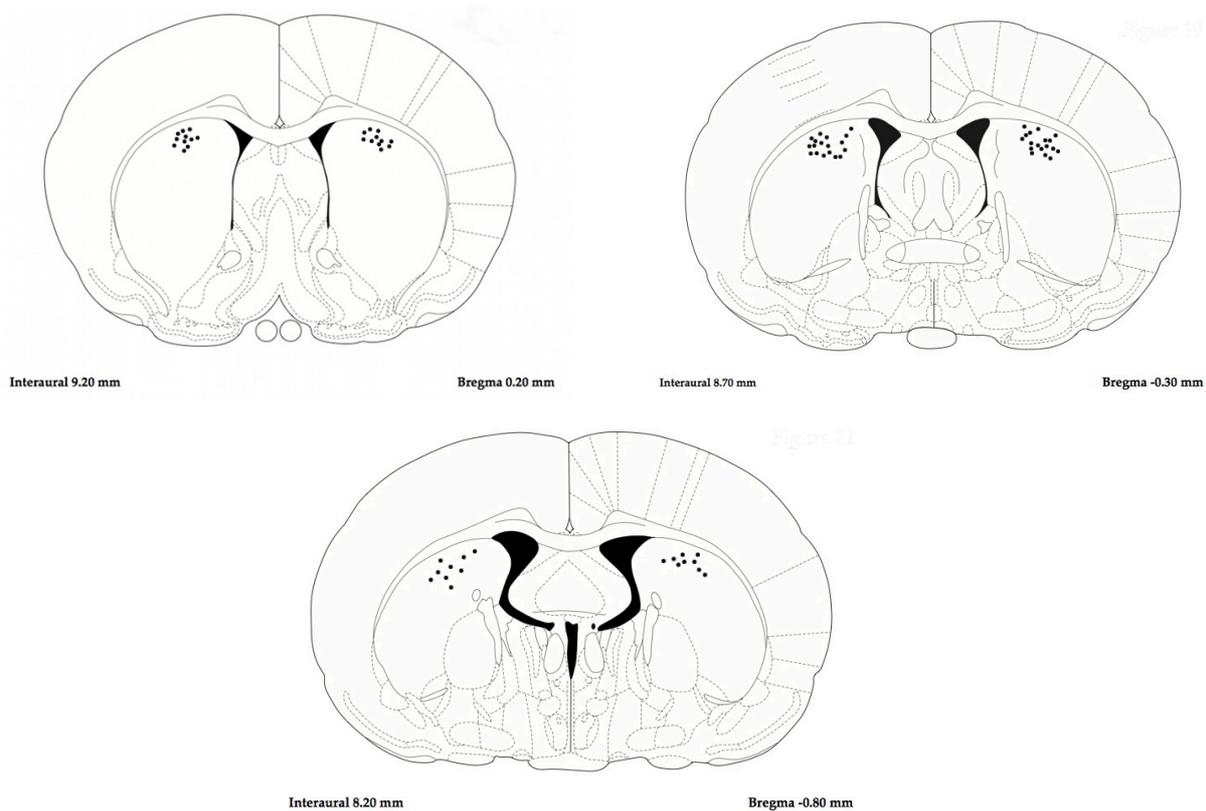


Figura 19. Representación esquemática de cortes coronales en los que se observa la zona en donde se ubicaron bilateralmente las puntas de los inyectores. Modificado de Paxinos y Watson (2005).

## 1.2 Sesión de entrenamiento

En cada ensayo del entrenamiento de LAM de clave se midió la latencia de escape en segundos y la distancia recorrida en centímetros a cada uno de los sujetos. Como se ha de recordar, durante este momento del experimento ninguno estuvo bajo el efecto de la CORT. Para la determinar el desempeño durante toda la sesión y determinar si hubo o no aprendizaje se realizó una prueba de ANOVA de dos factores de medidas repetidas. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a través de los ensayos (efecto de los ensayos), tanto para la latencia como para la distancia recorrida. En las Figuras 20 y 21 se puede observar la disminución de las latencias y las distancias conforme transcurre el entrenamiento  $F=25.20$ ,  $g.l.=7$ ,  $p<0.0001$  y  $F=34.14$ ,  $g.l.=7$ ,  $p<0.0001$ , respectivamente. Además no se encontraron diferencias entre los grupos (efecto de tratamiento) en las latencias y en las distancias  $F=0.2501$ ,  $g.l.=3$ ,  $p=0.8607$  y  $F=1.625$ ,  $g.l.=3$ ,  $p=0.2017$ , ni ninguna interacción,  $F=1.330$ ,  $g.l.=21$ ,  $p=0.1565$  y  $F=1.352$ ,  $g.l.=21$ ,  $p=0.1437$ , como era de esperarse ya que los sujetos no tenían ningún tratamiento farmacológico.

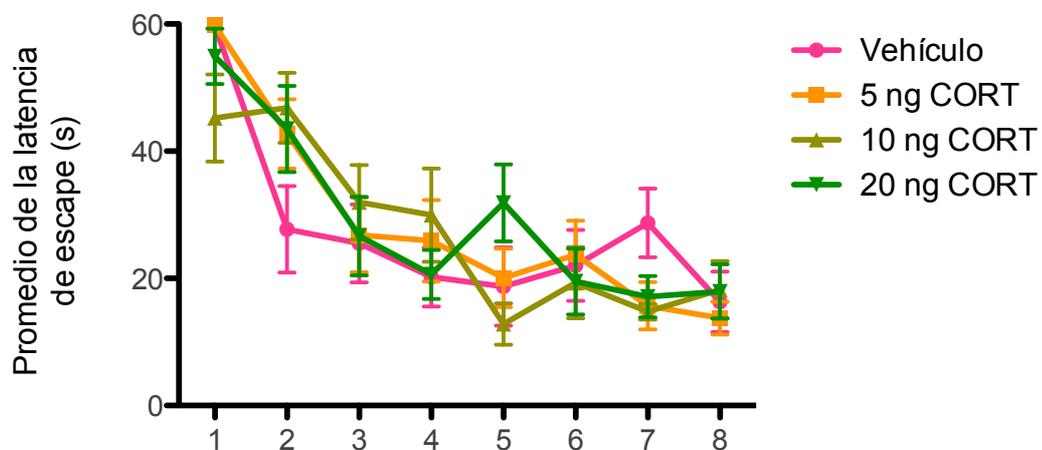


Figura 20. Curvas de adquisición de la tarea LAM de clave para cada uno de los grupos, representadas por la media y errores estándar de las latencias de escape de cada grupo. Se observa que conforme pasan los ensayos disminuyen las latencias de llegada a la plataforma. Al realizarse la prueba de ANOVA de medidas repetidas de dos factores se encontraron diferencias significativas para la variable que incluye a los ensayos  $p < 0.0001$ . No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

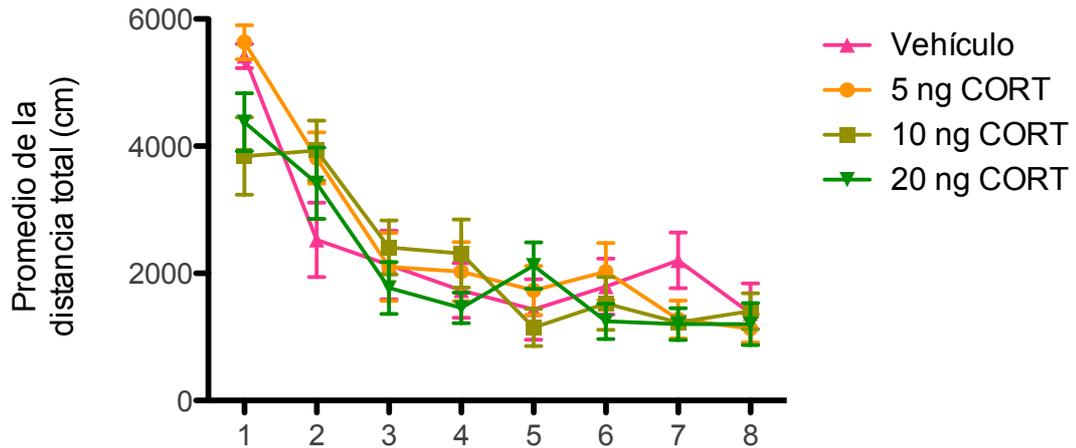


Figura 21. Curvas de adquisición de la tarea LAM de clave para cada grupo, representadas por las medias y errores estándar de las distancias recorridas en centímetros de cada grupo. Se observa que conforme pasan los ensayos disminuye la distancia de llegada a la plataforma. Al realizarse la prueba de ANOVA de medidas repetidas de dos factores se encontraron diferencias significativa para la variable ensayos  $p < 0.0001$ . No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Otro parámetro para evaluar el aprendizaje de la tarea, fue comparar el primer ensayo del entrenamiento versus el octavo ensayo de esta sesión. Se realizó una prueba de ANOVA de un factor y una prueba post hoc de Tukey para las latencias de escape y para la distancia total recorrida. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambas variables,  $F=25.12$ ,  $g.l.=7$ ,  $p<0.0001$  y  $F=26.41$ ,  $g.l.=7$ ,  $p<0.0001$ . También el primer ensayo de cada grupo fue diferente del octavo, tanto en las latencias como en la distancia recorrida  $p<0.05$  (Figuras 22 y 23).

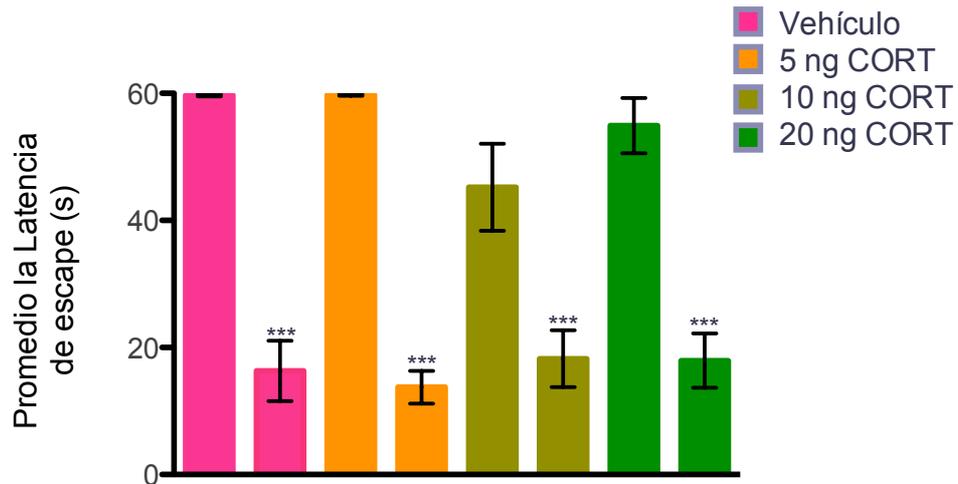


Figura 22. Muestra las latencias de escape del primer y el octavo ensayo para los cuatro grupos. Cada barra representa la media y el error estándar del primer y octavo ensayos. Al realizar las pruebas de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey se encontraron diferencias significativas entre estos ensayos,  $p < 0.05$ .

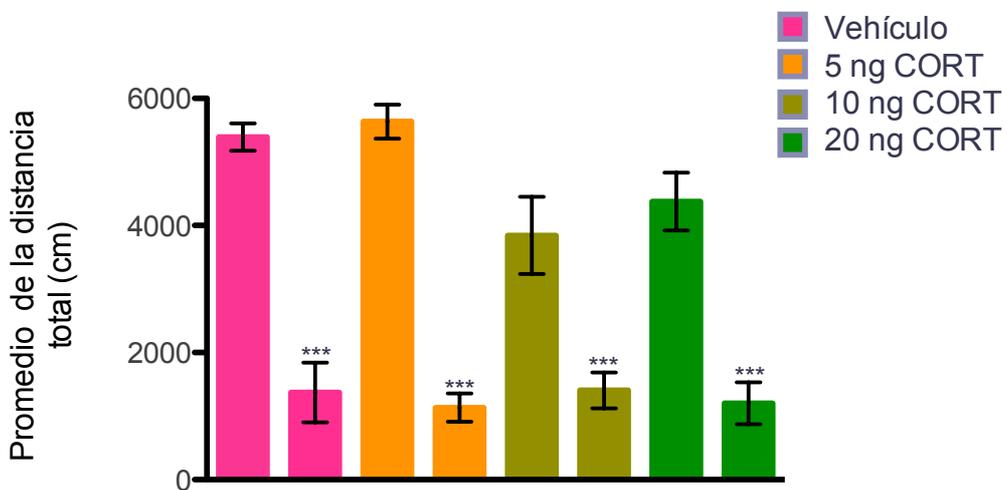


Figura 23. Comparación entre las distancias totales recorridas del primer y el octavo ensayo para los cuatro grupos. Cada barra representa la media y el error estándar del primer y octavo ensayos. Al realizar las pruebas de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey se encontraron diferencias significativas entre estos ensayos,  $p < 0.05$ .

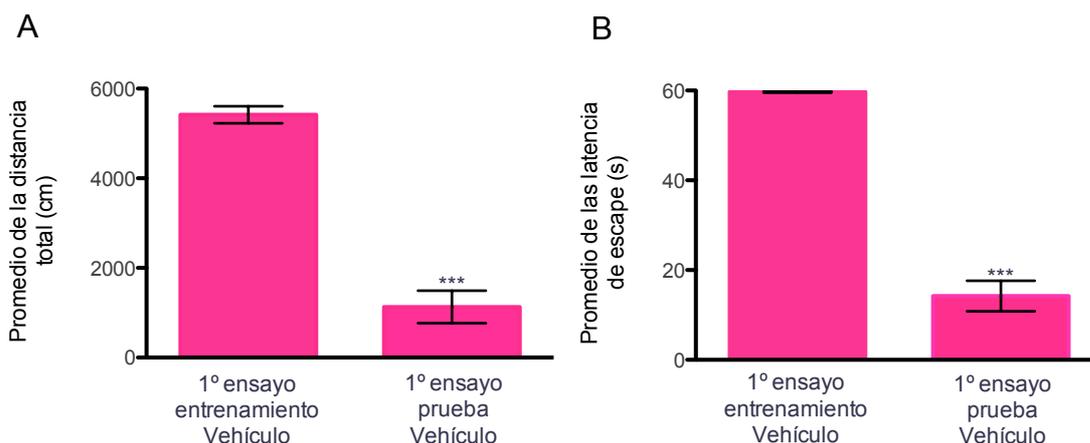


Figura 24. Comparación del primer ensayo del entrenamiento y el primer ensayo de la prueba para el grupo VEH. A. Corresponde a las latencias de escape. B Distancia total recorrida. Se encontraron diferencias significativas para las latencias y distancias,  $t_{13.47}$ , g.l.=7,  $p < 0.0001$  y  $t_{15.67}$ , g.l.=7,  $p < 0.0001$ , respectivamente.

Para tener una mayor certeza del aprendizaje se comparó el primer ensayo del grupo VEH versus el primer ensayo de la prueba, ya que se esperaba que el VEH utilizado no tuviera algún efecto sobre el desempeño de la tarea. Para evaluar esto, se realizó una prueba t para muestras apareadas, encontrando diferencias significativas tanto para las latencias de escape como para las distancias recorridas,  $t=13.47$  g.l.=7,  $p < 0.0001$  y  $t=15.67$  g.l.=7,  $p < 0.0001$ , respectivamente (Figura 24).

### 1.3 Prueba de retención

Antes de realizar la prueba de retención, se administraron los tratamientos en el estriado anterodorsal de las ratas (VEH, 5 ng CORT, 10 ng CORT ó 20 ng CORT). Treinta minutos después se les sometió a la prueba de retención que consistió de cuatro ensayos. Nuevamente se tomaron como parámetros de referencia la latencia de escape hacia la plataforma en segundos y la distancia total recorrida en centímetros. Para encontrar posibles diferencias entre los grupos, se realizó una prueba de ANOVA de dos factores de medidas repetidas. Se encontraron diferencias significativas entre los 4 ensayos de la sesión (efecto de ensayos) tanto para la latencia como para la distancia  $F=17.03$ , g.l.=3,  $p < 0.0001$  y  $F=14.86$ , g.l.=3,  $p < 0.0001$ . También se encontró una diferencia entre los grupos (efecto de tratamiento) para las variables medidas  $F=4.954$ , g.l.=3  $p=0.0058$  y  $F=3.172$ , g.l.=3  $p=0.0206$  y no se encontró interacción entre los factores,  $F=1.956$ , g.l.=9,  $p=0.0522$  y  $F=1.9998$ , g.l.=9,  $p=0.0470$  (Figuras 25 y 26).

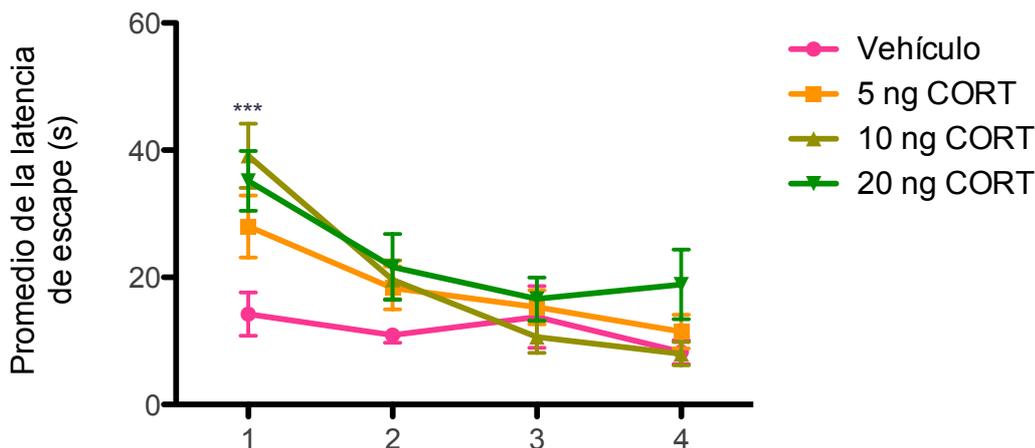


Figura 25. Curvas de las latencias de escape durante la prueba de LAM de clave, representadas por la media y el error estándar de cada ensayo para cada uno de los grupos. Se observan diferencias significativas entre ensayos y tratamientos,  $p < 0.0001$ ,  $p 0.0058$ .

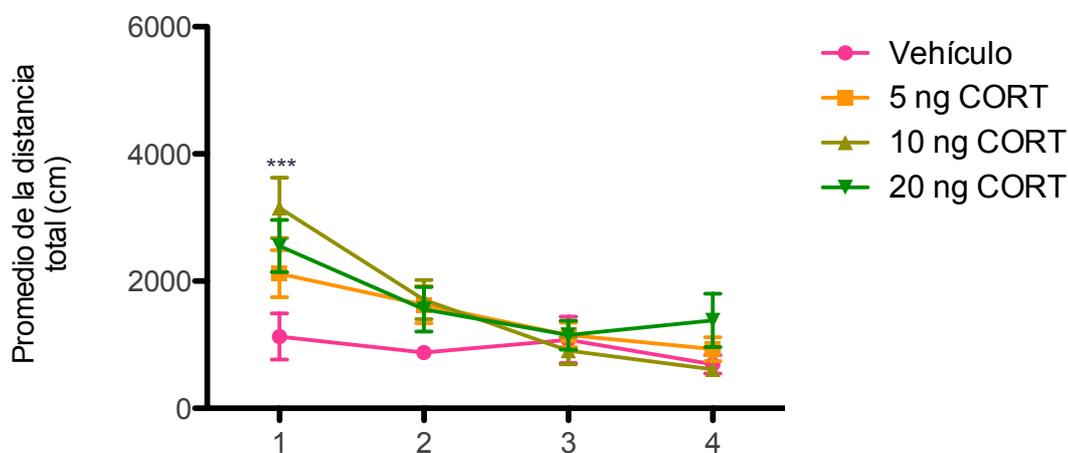


Figura 26. Curvas de las latencias de la distancia total recorrida en centímetros durante la prueba de LAM de clave, representadas por la media y el error estándar de cada ensayo para cada uno de los grupos. Se observan diferencias significativas entre ensayos y tratamientos  $p < 0.0001$ ,  $p 0.0206$ .

#### 1.4 Primer ensayo de la prueba de retención

Para probar si existió el efecto de la CORT aplicada 30 minutos antes de la prueba y comparar el efecto de las dosis, se realizó un ANOVA de un factor para las latencias de escape del primer ensayo. Se encontraron diferencias estadísticamente

significativas para las latencias de escape y para las distancias recorridas  $F=5.012$ , g.l.= 3,  $p < 0.01$  y  $F=3.959$ , g.l.=3,  $p < 0.05$ . Por otro lado, para conocer el efecto de las diferentes dosis de CORT vs. VEH se realizó una prueba post hoc de Dunnett, y se observaron diferencias significativas en los grupos tratados con 10 ng de CORT y 20 ng de CORT,  $p < 0.05$  para la latencias de escape y para las distancias recorridas solo en el grupo de 10 ng  $p < 0.05$  (Figuras 27 y 28).

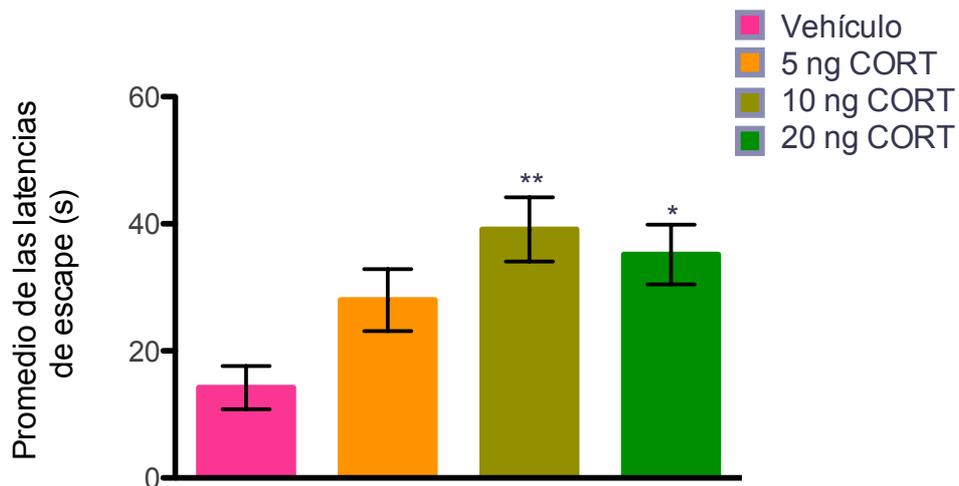


Figura 27. Primer ensayo de la prueba de retención de las latencias de escape 30 minutos después de la administración del tratamiento. Se encontraron diferencias significativas en los grupos de 10 ng CORT y 20 ng CORT,  $p < 0.05$ .

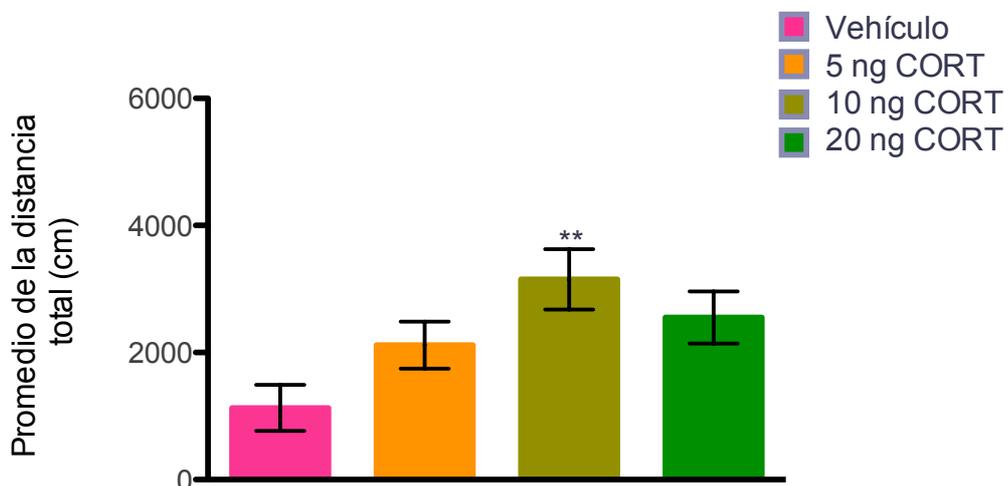


Figura 28. Primer ensayo de la prueba de retención donde se muestran las distancias totales recorridas 30 minutos después de la administración del tratamiento. Se encontraron diferencias significativas en el grupo de 10 ng CORT,  $p < 0.05$ .

## VIII. Discusión

El efecto de los GCCs y el estrés sobre la consolidación de la memoria ha sido ampliamente estudiado fortaleciendo la hipótesis de que el estrés facilita la memoria espacial dependiente del hipocampo y la memoria de procedimiento dependiente del estriado cuando se administra después del aprendizaje. No obstante poco se sabe acerca del efecto del estrés sobre la evocación de la memoria resultante de aprendizajes de procedimiento. La evocación es la salida de la información almacenada en el cerebro y puede ser susceptible de facilitación o deterioro. Hay evidencias que afirman que ciertas hormonas ligadas al estrés como lo son la epinefrina, la ACTH, la vasopresina o la  $\beta$ -endorfina cuando son infundidas un poco antes de la prueba de retención mejoran la evocación (Izquierdo et al., 2002). Pero en el caso de los GCCs ya sean liberados por el estrés o administrados antes de una prueba de retención, se ha señalado que causan un deterioro durante la evocación (de Quervain et al., 1998; Roozendaal et al., 2003; Roozendaal, Hahn et al., 2004). Esto va de la mano con la idea de que no solo existe una región exclusiva que se encarga de la evocación de la memoria, ya que hay datos que apuntan que son varias las regiones involucradas.

En base en lo anterior, la CORT administrada en el estriado podría causar deterioro de la evocación de una tarea de procedimiento. Para responder esta interrogante, se entrenaron sujetos en una sola sesión de 8 ensayos en el LAM de clave, y 48 horas después se administró en grupos independientes diferentes dosis de CORT (5, 10 o 20 ng) bilateralmente en el estriado. Treinta minutos después de inyectar, se prosiguió a la prueba de retención que consistió en 4 ensayos con la plataforma visible. El lapso elegido de tiempo fue reportado anteriormente por de Quervain et al. (1998) para la memoria espacial bajo la tarea de LAM espacial. Estudios anteriores han mostrado que la administración de GCCs en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento de LAM de clave facilita la consolidación y asimismo es dependiente de la dosis de CORT (Quirarte et al., 2009). Incluso se demostró el efecto de facilitación de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria. Medina et al. (2007) al estudiar la relación de la CORT y la consolidación, reportaron que la administración de 10 ng de CORT en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento, facilita significativamente la retención de la tarea. Además encontraron que si se administraba 30 minutos después del entrenamiento, seguía existiendo la facilitación. Por lo tanto los receptores GRs en el estriado están

involucrados en la facilitación de la memoria de procedimiento, apoyando la teoría de que existen múltiples sistemas de memoria y al parecer no solo están involucrados en el almacenamiento, sino también en la evocación (Izquierdo et al., 2002; Squire et al., 2003).

Los resultados obtenidos a partir de los sujetos que fueron inyectados en el estriado dorsal (Figura 19) mostraron que durante la sesión de entrenamiento disminuyeron significativamente la latencia de escape y la distancia total recorrida hacia la plataforma para todos los grupos (Figuras 20 y 21). Hay que aclarar que durante esta sesión ninguno de los grupos había recibido tratamiento. Corroborando este resultado, el primer ensayo y el octavo fueron diferentes significativamente (Figuras 22 y 23). Igualmente el primer ensayo del grupo VEH durante el entrenamiento y el primer ensayo de este grupo durante la prueba fueron distintos significativamente (Figura 24A y 24B). Por consiguiente todos los sujetos incluidos en el experimento aprendieron durante el entrenamiento de ocho ensayos.

Durante la prueba de memoria 48 horas después, se encontró que existe un deterioro de la evocación de la tarea al administrar CORT en el estriado 30 minutos antes de la prueba de retención, ya que los grupos tratados con 10 y 20 ng de CORT presentaron un aumento en la latencia de escape y el grupo de 10 ng de CORT consiguió un incremento significativo de la distancia total recorrida con respecto al VEH, siendo consecuencia de la dosis (Figuras 27 y 28). Este deterioro sobre la evocación no es debido a que la CORT provoque un detrimento de la función motora, ya que en los posteriores ensayos disminuyó la latencia de escape y la distancia recorrida para llegar a la plataforma, advirtiendo que la CORT deteriora la evocación de la memoria de procedimiento durante el primer ensayo de la prueba y en los subsiguientes ensayos existió un proceso de reaprendizaje de la tarea (Figuras 25 y 26). Los resultados concuerdan con los resultados reportados por Quirarte et al. (2009) quienes advirtieron un efecto dependiente de la dosis de CORT, ya que al suministrar dosis de 2, 5 y 10 ng el efecto de facilitación fue confirmado para la dosis de 5 ng, no así en las otras, demostrando un efecto de U invertida. De igual modo en la tarea espacial del LAM, tanto el estrés o los GCCs, provocan un deterioro de la evocación de este aprendizaje y es dependiente del tiempo y la dosis (de Quervain & Margraf, 2008; Roozendaal et al., 2003; Roozendaal, Hahn et al., 2004). Empero, con el propósito de entender los por menores del efecto de los GCCs en el estriado sobre la evocación de una tarea de

procedimiento podría realizarse una curva abarcando un rango más amplio de dosis usando una o dos dosis más como podrían ser una de 40 o 80 ng de CORT. Otra posibilidad de encontrar la relación de deterioro de la evocación y los receptores GRs del estriado sería empleando otra tarea como la evitación inhibitoria, para caracterizar ampliamente el deterioro de la evocación. Roozendaal, de Quervain, Schelling, y McGaugh (2004) informaron que la inyección sistémica de CORT durante esta tarea ocasionaba deterioro de la latencia de retención si se aplica 30 minutos antes de la prueba y que depende del contexto.

### **Posibles fenómenos vinculados con el deterioro de la evocación causada por los GCCs en el estriado.**

La participación de los GCCs sobre la evocación es muy atractiva, ya que al depender de la cantidad liberada o administrada, se podría de alguna manera modular los GRs para evitar la evocación de cierta información por un lapso de tiempo. Se ha estudiado en modelos humanos la relación de los corticosteroides y memoria declarativa. Por ejemplo en un estudio, a un grupo de personas se les hizo aprender una lista de palabras con diferente carga emocional (neutra o emotiva) y 24 horas más tarde se les dio cortisol o un placebo. Al realizar la prueba de evocación los individuos tratados con cortisol mostraron un menor recuerdo de las palabras emotivas. Mientras que al proporcionar al mismo tiempo bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos como el propanolol se evitaba el deterioro de la evocación de la memoria declarativa (de Quervain et al., 2007). El mismo bloqueo del deterioro se ha estudiado en ratas entrenadas en el LAM espacial, cuando se les inyecta bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos o se lesiona la amígdala basolateral (BLA) (Roozendaal, de Quervain et al., 2004; Roozendaal et al. 2003; Roozendaal, Hahn et al., 2004). Las evidencias anteriores indican que la evocación de las memorias espaciales es modulada por la BLA y el sistema noradrenérgico. Posiblemente por medio de la comunicación que tiene el estriado con la BLA y la acción receptores adrenérgicos se estimula el deterioro de la evocación. Con base a este supuesto, se sugieren dos preguntas, ¿Al bloquear los receptores adrenérgicos de la BLA con una droga como lo es el propanolol, podría evitar el deterioro a la evocación? ó ¿Al lesionar la BLA se podría evitar el deterioro? Para resolver esta incógnita se necesita plantear otra metodología donde se administre CORT en una de las dosis donde se encontró el deterioro (10 y 20 ng CORT) antes de la evocación en el estriado en

conjunto con la administración de algún bloqueador  $\beta$ -adrenérgico o una lesión en la BLA, en la misma tarea. Por ejemplo, en la facilitación de la consolidación provocada por la activación de los GRs del estriado, al bloquearse los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de la BLA con atenolol se disminuyen las latencias de retención en la tarea de evitación inhibitoria (Espinoza-González, 2007).

Muy a pesar de las evidencias que señalan que el deterioro producido por los GCCs va de la mano con el sistema noradrenérgico existen otras que indican que este sistema durante la evocación solo es indispensable durante cierto intervalo de tiempo. En experimentos con modelos de ratones transgénicos que carecen de noradrenalina y adrenalina y a los cuales se les puede restaurar los niveles de estos neurotransmisores si se les suministra un precursor; se encontró que la señal adrenérgica solo es crítica para la evocación inmediata. Así la relación entre GCCs, receptores adrenérgicos y deterioro de la evocación tiene una ventana de tiempo limitada (Murchison et al., 2004).

Y quizás no se limita a un sistema de neurotransmisores ya que en la facilitación de una memoria espacial mediada por GCCs, se ha encontrado que la activación de los GRs modula la expresión de receptores glutamatérgicos en el hipocampo (Conboy & Sandi, 2010). Probablemente el deterioro causado durante la evocación también se deba a la expresión de estos receptores ya que podrían afectar la salida de la información. Por lo que se podría medir la expresión de los receptores glutamatérgicos en nivel basal, durante el aprendizaje, inmediatamente después de la administración de CORT antes de la prueba y 30 minutos después de la administración antes de la prueba para comprobar si existe un aumento o disminución de receptores que podrían estar afectando la salida de la información en el estriado. Otros posibles candidatos serían los receptores GABA y colinérgicos, que se podrían bloquear o medir su expresión durante la infusión de CORT antes de la evocación.

A partir de los resultados también se puede formular la idea de que haya un estado de dependencia, la cual es aprender bajo la influencia de alguna droga y recordar bajo la influencia de la misma. Es conocido que la administración de GCCs antes del entrenamiento no afecta el aprendizaje (Roosendaal et al., 2003). Al parecer no está muy claro si el deterioro de la evocación después de la administración de CORT en el estriado sea causado por el estado de dependencia. Lo que se puede hacer es

administrar CORT antes del aprendizaje y antes de la evocación con alguna de las dosis donde se encontró el efecto (10 o 20 ng).

Igualmente las diferentes regiones del estriado podrían tener efectos distintos al administrarse CORT antes de la evocación. El estriado dorsolateral está involucrado en la memoria espacial por sus conexiones con el hipocampo. Se podrían entrenar sujetos en la tarea espacial de LAM y antes de la prueba administrar CORT en el estriado dorsolateral para comprobar si afecta la evocación de la memoria espacial (Lozano Navarro, 2010).

Se ha propuesto que el deterioro de la evocación podría ser benéfico en pacientes con síndrome de estrés postraumático (PTSD por sus siglas en inglés). El PTSD es una respuesta crónica a un evento traumático y está caracterizado por las siguientes características: revivir la experiencia, evitación a los estímulos asociados con el trauma y sobresalto. Un ejemplo es un estudio donde a pacientes con esta enfermedad se les administró una dosis baja de cortisol vía oral y se siguió su estado por tres meses midiendo su intensidad y frecuencia de revivir el evento traumático. Los resultados del estudio clínico precisaron que dosis bajas de cortisol tiene efectos benéficos disminuyendo la reacción adversa de estos individuos (de Quervain et al., 2009; Soravia et al., 2006). Lo que indica que podría haber una participación de los GRs encontrados en el estriado como los de otras regiones durante la evocación modulando la respuesta al PTSD en humanos. Así, el estudio de los efectos de los GCCs sobre la evocación son de amplia importancia, ya que no solo nos dice que el estrés es a veces la causa por la cual no se pueda recordar algo o como comúnmente se dice, tener algo en la punta de la lengua, sino además puede en la dosis correcta ayudar a mejorar el manejo de las memorias, entre ellas las relacionadas con las emociones.

## **IX. Conclusiones**

La evocación es una etapa crítica ya que gracias a esta ocurre la salida de la información aprendida con anterioridad. Esta se puede ver afectada por los GCCs entre ellos la CORT. Con base a los resultados, la evocación de una memoria de procedimiento (LAM de clave) puede ser afectada por la CORT al administrarse 30 minutos antes de este proceso, al activarse los GR que se encuentran en el estriado, una estructura de involucrada en el aprendizaje de memorias de procedimiento. También se observa que depende de la dosis suministrada el efecto observado; a dosis mayores (10 y 20 ng) se observó un deterioro significativo de la evocación en el primer ensayo de la prueba, ya que se aumentaba tanto el tiempo de llegada a la plataforma, como la distancia. Este efecto no es debido a que se afecte la capacidad motora de la rata, ya que en los siguientes ensayos de la prueba disminuyeron estos parámetros significativamente. Así, se puede afirmar que el estriado no solo está comprometido con la consolidación de la memoria o que solo el hipocampo se encuentre ligado a la evocación de la memoria, sino que también está implicado en la evocación de la memoria y puede ser afectado durante este proceso. En base a los resultados obtenidos se pueden plantear más hipótesis acerca de los sistemas de neurotransmisores y mecanismos celulares que se activan durante la evocación en el estriado. Por lo tanto, sería muy valioso descubrir más indicios que aclaren el papel que tiene cada una de las variables: la evocación, el estrés y el estriado ya que esto puede llevarse inclusive hasta terapias contra algunos síndromes como lo es el PTSD mejorando así la calidad de vida de las personas que padecen trastornos de ese tipo.

## X. Referencias

- Ahima, R. S., & Harlan, R. E. (1990). Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 39(3), 579-604.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 89-105). New York: Academic Press.
- Barros, D. M., Izquierdo, L. A., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2003). Pharmacological findings contribute to the understanding of the main physiological mechanisms of memory retrieval. *Current Drugs Target*, 2(2), 81-94.
- Bishop, G. A., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1982). Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: an intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 7(1), 179-191.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331-356.
- Bourtchouladze, R., Abel, T., Berman, N., Gordon, R., Lapidus, K., & Kandel, E. R. (1998). Different training procedures recruit either one or two critical periods for contextual memory consolidation, each of which requires protein synthesis and PKA. *Learning & Memory*, 5(4), 365-374.
- Breen, R. A., & McGaugh, J. L. (1961). Facilitation of maze learning with posttrial injections of picrotoxin. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54, 498-501.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702-704.
- Cammarota, M., Bevilaqua, L. R. M., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2004). Retrieval does not induce reconsolidation of inhibitory avoidance memory. *Learning & Memory*, 11(5), 572-578.
- Cintra, A., Zoli, M., Rosen, L., Agnati, L. F., Okret, S., Wikstrom, A. C., ... Fuxe, K. Mapping and computer assisted morphometry and microdensitometry of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons and glial cells in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 62(3), 843-897.
- Clark, L. D., Bauer, W., & Cobb, S. (1952). Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *The New England Journal of Medicine*, 246(6), 205-216.
- Coluccia, D., Wolf, O. T., Kollias, S., Roozendaal, B., Forster, A., & de Quervain, D. J. (2008). Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *The Journal of Neuroscience* 28(13), 3474-3478.
- Conboy, L., & Sandi, C. (2010). Stress at learning facilitates memory formation by regulating AMPA receptor trafficking through a glucocorticoid action. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 674-685.
- D'Hooge, R., & de Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36(1), 60-90.
- de Kloet, E. R. (1991). Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 12, 95-164.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, 22(10), 422-426.

- de Quervain, D. J., Aerni, A., Schelling, G., & Roozendaal, B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(3), 358-370.
- de Quervain, D. J., Kolassa, I. T., Ertl, V., Onyut, P. L., Neuner, F., Elbert, T., & Papassotiropoulos, A. (2007). A deletion variant of the alpha2b-adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1137-1139.
- de Quervain, D. J., & Margraf, J. (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 365-371.
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394(6695), 787-790.
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2(4), 421-430.
- Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., & Rose, G. M. (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, 9(5), 542-552.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86.
- Eich, J. E. (1980). The cue-dependent nature of state-dependent retrieval. *Memory & Cognition*, 8(2), 157-173.
- Espinoza-González, V. (2007). *Posible interacción de la amígdala y el estriado de la rata en la regulación de los glucocorticoides sobre la memoria* (Tesis de Maestría en Ciencias). Universidad Nacional Autónoma de México, Juriquilla, Qro.
- Feindel, W., Leblanc, R., & Villemure, J. G. (1997). History of the surgical treatment of epilepsy. En S. H. Greenblatt, T. F. Dagi & M. H. Epstein (Eds.), *A history of neurosurgery* (pp. 465-488). Park Ridge, IL: The American Association of Neurological Surgeons.
- Gallagher, M., & Rapp, P. R. (1997). The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annual Review of Psychology*, 48, 339-370.
- Gerfen, C. R. (2004). Basal ganglia. En G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system* (pp. 445-508). Amsterdam: Elsevier Academic.
- Gerlach, J. L., & McEwen, B. S. (1972). Rat brain binds adrenal steroid hormone: radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science*, 175(26), 1133-1136.
- Goosens, K. A., Holt, W., & Maren, S. (2000). A role for amygdaloid PKA and PKC in the acquisition of long-term conditional fear memories in rats. *Behavioural Brain Research*, 114(1-2), 145-152.
- Goulding, N. J., & Flower, R. J. (2001). Glucocorticoid biology—a molecular maze and clinical challenge. En N. J. Goulding & R. J. Flower (Eds.), *Glucocorticoids* (pp. 3-16). Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag.
- Groc, L., Choquet, D., & Chaouloff, F. (2008). The stress hormone corticosterone conditions AMPAR surface trafficking and synaptic potentiation. *Nature Neuroscience*, 11(8), 868-870.
- Guzowski, J. F., & McGaugh, J. L. (1997). Antisense oligodeoxynucleotide-mediated disruption of hippocampal cAMP response element binding protein levels impairs consolidation of memory for water maze training. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(6), 2693-2698.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory* New York: John Wiley & Sons Inc.
- Hilgard, E. R., & Bower, G. H. (1983). *Teorías del aprendizaje* México: Trillas.
- Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., ... Cole, G. (1996). Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 274(5284), 99-102.
- Hu, W., Zhang, M., Czeh, B., Flugge, G., & Zhang, W. (2010). Stress impairs GABAergic network function in the hippocampus by activating nongenomic glucocorticoid receptors and affecting the integrity of the parvalbumin-expressing neuronal network. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1693-1707.
- ILAR. (1996). *Guide for the care and use of laboratory animals* Washington, DC: National Academy Press.
- Izquierdo, I., Vianna, M. R., Izquierdo, L. A., Barros, D. M., Szapiro, G., Coitinho, A. S., ... Medina, J. H. (2002). Memory retrieval and its lasting consequences. *Neurotoxicity Research*, 4(5-6), 573-593.
- Japiassu, A. M., Salluh, J. I. F., Torres-Bozza, P., Bozza, F., Augusto, & Castro-Faria-Neto, H. C. (2009). Revisiting steroids treatment for septic shock: molecular actions and clinical effects. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(4), 531-548.
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 459-466.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Pariante, C. M. (2004). The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(3), 189-201.
- Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schutz, G., & Joëls, M. (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19204-19207.
- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *The Journal of Neuroscience*, 13(11), 4908-4923.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., Augood, S. J., & Emson, P. C. (1995). Striatal interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in Neurosciences*, 18(12), 527-535.
- Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W., & Hellhammer, D. H. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58(17), 1475-1483.
- Klieber, M. A., Underhill, C., Hammond, G. L., & Muller, Y. A. (2007). Corticosteroid-binding globulin, a structural basis for steroid transport and proteinase-triggered release. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(40), 29594-29603.
- Kuhlmann, S., Piel, M., & Wolf, O. T. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Neuroscience*, 25(11), 2977-2982.
- Lattal, K. M., & Abel, T. (2000, October). *The role of protein synthesis in extinction of spatial preferences*. Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA.

- Lowy, M. T. (1989). Quantification of type I and II adrenal steroid receptors in neuronal, lymphoid and pituitary tissues. *Brain Research* 503(2), 191-197.
- Lozano Navarro, Y. R. (2010). *Participación del estriado dorsomedial en la consolidación de la memoria y la selección de estrategias de navegación* (Tesis de Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, Qro.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24(1), 1-27.
- Mayford, M., Bach, M. E., Huang, Y.-Y., Wang, L., Hawkins, R. D., & Kandel, E. R. (1996). Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. *Science*, 274(5293), 1678-1683.
- McEwen, B. S., de Kloet, E. R., & Rostene, W. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiological Reviews*, 66(4), 1121-1188.
- McEwen, B. S., Krey, L. C., & Luine, V. N. (1978). Steroid hormone action in the neuroendocrine system: when is the genome involved? *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 56, 255-268.
- McEwen, B. S., Weiss, J. M., & Schwartz, L. S. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 220(170), 911-912.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 205-210.
- Medina, A. C., Charles, J. R., Espinoza-González, V., Sánchez-Resendis, O., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2007). Glucocorticoid administration into the dorsal striatum facilitates memory consolidation of inhibitory avoidance training but not of the context or footshock components. *Learning & Memory* 14(10), 673-677.
- Mink, J. W. (2008). The basal ganglia. En L. R. Squire, D. Berg, F. E. Bloom, S. Du Lac, A. Ghosh & N. Spitzer (Eds.), *Fundamental neuroscience* (pp. 725-734). San Diego, CA: Academic Press.
- Morimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K., & Kawata, M. (1996). Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neuroscience Research*, 26(3), 235-269.
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683.
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12(2), 239-260.
- Munck, A. (2001). Glucocorticoid biology—a historical perspective. En N. J. Goulding & R. J. Flower (Eds.), *Glucocorticoids* (pp. 17-34). Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag.
- Murchison, C. F., Zhang, X. Y., Zhang, W. P., Ouyang, M., Lee, A., & Thomas, S. A. (2004). A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell*, 117(1), 131-143.
- Newton, R. (2000). Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*, 55(7), 603-613.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology*, 51(1), 78-109.

- Oitzl, M. S., & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, *106*(1), 62-71.
- Okuda, S., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(3), 853-858.
- Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of Neuroscience*, *9*(5), 1465-1472.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 563-593.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: Further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*, *106*(3), 439-446.
- Packard, M. G., & White, N. M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral Neuroscience*, *105*(2), 295-306.
- Parent, A., & Carpenter, M. B. (1996). *Carpenter's human neuroanatomy* (9<sup>o</sup> ed.): Williams & Wilkins.
- Parente, L. (2001). The development of synthetic glucocorticoids En N. J. Goulding & R. J. Flower (Eds.), *Glucocorticoids* (pp. 35-54). Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag.
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., & McEwen, B. S. (1993). Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, *3*(2), 183-192.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2005). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (4th ed.) San Diego: Academic Press.
- Prado-Alcalá, R. A., Diaz del Guante, M. A., Garin-Aguilar, M. E., Díaz-Trujillo, A., & Quirarte, G. L. (2006). La reconsolidación de la memoria: Un concepto desafortunado. En L. A. Oblitas (Ed.), *Atlas de psicología de la salud*. México: Psicom editores.
- Quirarte, G. L., de la Teja, I. S., Casillas, M., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., & Roozendaal, B. (2009). Corticosterone infused into the dorsal striatum selectively enhances memory consolidation of cued water-maze training. *Learning & Memory* *16*(10), 586-589.
- Rashidy-Pour, A., Vafaei, A. A., Taherian, A. A., Miladi-Gorji, H., Sadeghi, H., Fathollahi, Y., & Bandegi, A. R. (2009). Verapamil enhances acute stress or glucocorticoid-induced deficits in retrieval of long-term memory in rats. *Behavioural Brain Research*, *203*(1), 76-80.
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505-2511.
- Reul, J. M., van den Bosch, F. R., & de Kloet, E. R. (1987). Relative occupation of type-I and type-II corticosteroid receptors in rat brain following stress and dexamethasone treatment: Functional implications. *The Journal of Endocrinology*, *115*(3), 459-467.
- Revest, J. M., Di Blasi, F., Kitchener, P., Rouge-Pont, F., Desmedt, A., Turiault, M., ... Piazza, P. V. (2005). The MAPK pathway and Egr-1 mediate stress-related behavioral effects of glucocorticoids. *Nature Neuroscience*, *8*(5), 664-672.

- Riedel, G., Micheau, J., Lam, A. G. M., Roloff, E. V., Martin, S. J., Bridge, H., ... Morris, R. G. M. (1999). Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nature Neuroscience*, 2(10), 898-905.
- Roosendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25(3), 213-238.
- Roosendaal, B., Brunson, K. L., Holloway, B. L., McGaugh, J. L., & Baram, T. Z. (2002). Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(21), 13908-13913.
- Roosendaal, B., de Quervain, D. J. F., Schelling, G., & McGaugh, J. L. (2004). A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 81(2), 150-154.
- Roosendaal, B., Griffith, Q. K., Buranday, J., de Quervain, D. J. F., & McGaugh, J. L. (2003). The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(3), 1328-1333.
- Roosendaal, B., Hahn, E. L., Nathan, S. V., de Quervain, D. J.-F., & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 24(37), 8161-8169.
- Roosendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997a). Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *European Journal of Neuroscience*, 9(1), 76-83.
- Roosendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997b). Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, 67(2), 176-179.
- Roosendaal, B., Quirarte, G. L., & McGaugh, J. L. (2002). Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor--cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 15(3), 553-560.
- Sandi, C. (2003). Implicacion de los glucocorticoides en la consolidacion de la memoria. *Revista de Neurologia*, 37(9), 843-848.
- Sandi, C. (2004). Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(12), 917-930.
- Sandi, C., Loscertales, M., & Guaza, C. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, 9(4), 637-642.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89.
- Schacter, D. L. (2001). *The seven sins of memory: How the mind forgets and remembers* Boston: Houghton Mifflin Company.
- Soravia, L. M., Heinrichs, M., Aerni, A., Maroni, C., Schelling, G., Ehler, U., ... de Quervain, D. J. (2006). Glucocorticoids reduce phobic fear in humans.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(14), 5585-5590.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain* New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99(2), 195-231.
- Squire, L. R., Floyd, E. B., McConnell, S. K., Roberts, J. L., Spitzer, N. C., & Zigmond, M. J. (2003). Learning and memory: Brain systems. En B. Howard & H. Eichenbaum (Eds.), *Fundamental neuroscience* (pp. 1299-1313): Elsevier Academic Press.
- Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1999a). Brain systems for declarative memory. En *Memory from mind to molecules* (pp. 83-108). New York: Scientific American Library.
- Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1999b). *Memory: From mind to molecules* New York: Scientific American Library.
- Steele, R. J., & Morris, R. G. (1999). Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus*, 9(2), 118-136.
- Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology* 6(4), 318-328.
- Sutanto, W., & de Kloet, E. R. (1987). Species-specificity of corticosteroid receptors in hamster and rat brains. *Endocrinology*, 121(4), 1405-1411.
- Tsien, J. Z. (2006). Learning and memory. En G. J. Siegel, R. W. Albers, S. Brady & D. Price (Eds.), *Basic neurochemistry* (pp. 859-874). San Diego, California: Elsevier Academic Press.
- Vaher, P. R., Luine, V. N., Gould, E., & McEwen, B. S. (1994). Effects of adrenalectomy on spatial memory performance and dentate gyrus morphology. *Brain Research*, 656(1), 71-78.
- Voorn, P., Vanderschuren, L., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. A. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, 27(8), 468-474.
- Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (2005). *The behavior of the laboratory rat: A handbook with tests* New York: Oxford University Press.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(2), 125-184.
- Wiegert, O., Joëls, M., & Krugers, H. (2006). Timing is essential for rapid effects of corticosterone on synaptic potentiation in the mouse hippocampus. *Learning & Memory* 13(2), 110-113.
- Wilson, C. J., & Groves, P. M. (1980). Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *The Journal of Comparative Neurology*, 194(3), 599-615.

## Lista de tablas

- Tabla 1. Estructuras que corresponden a los ganglios basales. Modificado de (Parent & Carpenter, 1996)..... 13
- Tabla 2. Efecto de los GCCs en los diferentes sistemas del organismo y vías metabólicas en el organismo. Modificado de (Goulding & Flower, 2001)..... 19

## Lista de figuras

- Figura 1. Clasificación de la memoria. En este esquema se representa los diferentes tipos de la memoria. La memoria se puede dividir en declarativa y de procedimiento. Se puede observar que para cada tipo de memoria participan diferentes regiones cerebrales. Modificado de Squire (1992).....5
- Figura 2. Representación del proceso de consolidación de la memoria. El proceso inicia paralelamente al almacenamiento de la información y termina una vez formada la memoria de largo plazo. Cada vez que se necesita la información se recurre al proceso de la evocación. Modificado de Dudai (2004).....6
- Figura 3. Diagrama de una sinapsis entre una neurona presináptica y una postsináptica. El glutamato liberado de la presináptica activa los receptores AMPA y NMDA. Mientras que AMPA es responsable de transmisión basal, NMDA es responsable de la eficiencia en la transmisión. Cuando los receptores NMDA son desbloqueados del  $Mg^{2+}$  se abre el poro del canal permitiendo la entrada de  $Ca^{2+}$  así después puede ocurrir la activación de las cascadas bioquímicas Modificado de Tsien (2006).....9
- Figura 4. Esquema del tanque donde se realiza la prueba de LAM. A) Los cuatro cuadrantes Norte, Sur, Este y Oeste y la ubicación de la plataforma marcada con un cuadrado rojo. B) División virtual de los cuadrantes..... 10
- Figura 5. Esquemas de los diferentes protocolos utilizados en el LAM. A) Rata sobre la plataforma durante el entrenamiento de la versión espacial del protocolo de laberinto acuático. B) Rata sobre la plataforma durante el entrenamiento del protocolo de clave. Se puede observar que en la imagen A que no existe ninguna clave como en la plataforma de la imagen B..... 12
- Figura 6. Descripción de los ganglios basales y el estriado. A) Sección coronal que muestra los núcleos que componen a los ganglios basales en el ser humano. Se muestra el estriado (núcleo caudado y putamen divididos por la cápsula interna), los núcleos subtalámicos, el globo pálido externo e interno, la sustancia nigra pars compacta y pars reticulata y la corteza motora primaria. B) Diagrama de un corte coronal de rata, donde se observa la subdivisión neuroanatómica del estriado; dorsal (CPu) y ventral (Acb y OT) divididos por la línea punteada. La división por conectividad corresponde a los colores. La región dorsal corresponde al color violeta, la dorsomedial al gris y la ventral al naranja. Abreviaturas: ac, comisura anterior; Acb, núcleo accumbens; CPu, caudado putamen; OT, tubérculo olfatorio. Modificado de Voorn et al. (2004)..... 14
- Figura 7. Estructura química de dos tipos de GCCs. A) El cortisol que se encuentra en los humanos. B) La corticosterona encontrada en roedores..... 18

Figura 8. Estructura de la transcortina con unión a los GCCs . En esta proteína se unen los esteroides cuando se encuentran en la circulación sanguínea. Modificado de Klieber, Underhill, Hammond, y Muller (2007).....19

Figura 9. Mecanismo de unión del cortisol a los GRs y su posterior unión al ADN en el núcleo. El GR se encuentra unido a las proteínas de choque térmico HSP70 y HSP90 junto con FKBP52 formando un complejo. Al unirse el cortisol, se separan del complejo y forman dímeros que se translocan en el núcleo y permiten la transcripción. Modificado de Japiassu, Salluh, Torres- Bozza, Bozza, y Castro-Faria-Neto (2009).....20

Figura 10. Representación esquemática de un corte coronal de la distribución del ARN-GRs contenido en el CPu. Se observa una densidad de receptores moderada dentro del CPu. Abreviaturas: CPu, Caudado-Putamen. Modificada de Morimoto et al. (1996) .....21

Figura 11. Estresores y mediadores de la respuesta del estrés. Diferentes estresores requieren diferentes respuestas y estas dependen de factores tales como la duración de estrés, tipo de estresor, el contexto, la edad del individuo, el sexo y sus genes. Al generarse la respuesta se liberan los mediadores. Estas moléculas convergen en la señal del estrés para dar como resultado cambios funcionales en el sistema nervioso central. Modificado de Joëls y Baram (2009).....22

Figura 12. Descripción del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales (HHA). A) Diagrama esquemático del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales y su control. El hipotálamo libera CRF que al llegar a la hipófisis permite la liberación de ACTH. Después al llegar la ACTH a la corteza adrenal, permite la liberación de cortisol. El cortisol a su vez modula su liberación al unirse a sus receptores encontrados en el hipocampo, mesencéfalo, amígdala, hipotálamo e hipófisis. B) Síntesis y liberación de los precursores de los GCC por neuronas en el PVN y en la adenohipófisis. Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica, CRF, Factor liberador de corticotropina, GRs, receptor a glucocorticoides, MRs, receptor a mineralocorticoides, PVN, núcleo paraventricular. Modificado de Juruena et al. (2004) y Sandi (2004).....23

Figura 13. Mecanismos de acción de los corticosteroides a través de vías de señalización intracelulares dependientes de receptores adrenérgicos membranales y receptores intracelulares (MRs y GRs). Se ilustran los dos mecanismos independientes de acción sobre la transcripción de genes: 1) acción directa a través de los GR y 2) a través de la interacción con factores de transcripción como c-jun, AP1 y TFIID entre otros. Abreviaciones: AP1, proteína activadora 1; GRE, elementos de respuesta a glucocorticoides; NF-κB, factor nuclear kappa B; STAT5, transductor de señales y activador transcripcional 5A; TFIID, factor de transcripción IID. Modificado de Sandi (2004).....26

Figura 14. Descripción del tiempo que toma la liberación y efectos de los mediadores del estrés como lo son las monoaminas (noradrenalina, serotonina y dopamina) y los corticosteroides. Como podemos observar los corticosteroides, tienen una liberación a los minutos después del estrés y una acción que va desde los minutos hasta las

horas, días y meses sobre las células. Modificado de Joëls y Baram (2009).....27

Figura 15. Interacciones de los GCCs y otros sistemas neuromoduladores con el sistema noradrenérgico de la amígdala regulando la consolidación de la memoria. La adrenalina que no cruza la barrera hematoencefálica, induce la liberación de noradrenalina en la BLA por la activación de los aferentes vagales hacia el núcleo del trato solitario (NTS). Las neuronas noradrenérgicas en el NTS proyectan directamente en la BLA, e indirectamente vía Locus coeruleus (LC). La noradrenalina se une a los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos en los sitios posinápticos y activa la formación de cAMP. Los GCCs entran al cerebro y se unen a los GRs a las neuronas del sistema noradrenérgico del tallo cerebral para potenciar la liberación de noradrenalina en la BLA, como también postsinápticamente en las neuronas de la BLA para facilitar la cascada de señales de la noradrenalina. Abreviaturas: CREB, elemento de respuesta a cAMP Pgi, núcleo paragigantocelularis, CRF-R, receptor de factor liberador de Corticotropina. Modificado de Roozendaal (2000).....29

Figura 16. Fuerza sináptica y los receptores MRs y GRs. La fuerza sináptica es potenciada cuando los receptores MRs y solo una parte de los GRs son activados. Cuando se expone a un estresor demasiado fuerte, existe una elevada activación de GR que afecta la inducción de LTP mientras la LTD se aumenta. Modificado de de Kloet (1991).....30

Figura 17. Efectos del estrés y los GCCs sobre las funciones de la memoria. Mientras que los GCCs facilitan la consolidación, deterioran la evocación de la memoria. Todos estos efectos hormonales dependen de la activación de la transmisión noradrenérgica durante eventos emocionales. Modificado de de Quervain, Aerni, Schelling, y Roozendaal (2009).....31

Figura 18. Diagrama general de la metodología realizada durante el experimento.....36

Figura 19. Representación esquemática de cortes coronales en los que se observa la zona en donde se ubicaron bilateralmente las puntas de los inyectores. Modificado de Paxinos y Watson (2005).....38

Figura 20. Curvas de adquisición de la tarea LAM de clave para cada uno de los grupos, representadas por la media y errores estándar de las latencias de escape de cada uno de los grupos. Se observa que conforme pasan los ensayos disminuyen las latencias de llegada a la plataforma. Al realizarse la prueba de ANOVA de medidas repetidas de dos factores se encontraron diferencias significativas para la variable que incluye a los ensayos  $p < 0.0001$ . No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.....39

Figura 21. Curvas de adquisición de la tarea LAM de clave para cada grupo, representadas por las medias y errores estándar de las distancias recorridas en centímetros de cada uno de los grupos. Se observa que conforme pasan los ensayos disminuye la distancia de llegada a la plataforma. Al realizarse la prueba de ANOVA de medidas repetidas de dos factores se encontró una diferencia

significativa para la variable que incluye a los ensayos  $p < 0.0001$ . No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.....40

Figura 22. Muestra las latencias de escape del primer y el octavo ensayo para los cuatro grupos. Cada barra representa la media y el error estándar del primer y octavo ensayos. Al realizar las pruebas de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey se encontraron diferencias significativas entre estos ensayos,  $p < 0.05$ .....40

Figura 23. Diferencia entre las distancias totales recorridas del primer y el octavo ensayo para los cuatro grupos. Cada barra representa la media y el error estándar del primer y octavo ensayos. Al realizar las pruebas de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey se encontraron diferencias significativas entre estos ensayos,  $p < 0.05$ .....40

Figura 24. Comparación del primer ensayo del entrenamiento y el primer ensayo de la prueba para el grupo VEH. A. Corresponde a las latencias de escape. B Distancia total recorrida. Se encontraron diferencias significativas para las latencias y distancias,  $t=13.47$ ,  $g.l.=7$ ,  $p < 0.0001$  y  $t=15.67$ ,  $g.l.=7$ ,  $p < 0.0001$ , respectivamente.....41

Figura 25. Curvas de las latencias de escape durante la prueba de LAM de clave, representadas por la media y el error estándar de cada ensayo para cada uno de los grupos. Se observan diferencias significativas entre ensayos y tratamientos,  $p < 0.0001$ ,  $p=0.0058$ .....42

Figura 26. Curvas de las latencias de la distancia total recorrida en centímetros durante la prueba de LAM de clave, representadas por la media y el error estándar de cada ensayo para cada uno de los grupos. Se observan diferencias significativas entre ensayos y tratamientos  $p < 0.0001$ ,  $p=0.0206$ .....43

Figura 27. Primer ensayo de la prueba de retención de las latencias de escape 30 minutos después de la administración del tratamiento. Se encontraron diferencias significativas en los grupos de 10 ng CORT y 20 ng CORT,  $p < 0.05$ .....43

Figura 28. Primer ensayo de la prueba de retención donde se muestran las distancias totales recorridas 30 minutos después de la administración del tratamiento. Se encontraron diferencias significativas en el grupo de 10 ng CORT,  $p < 0.05$ .....44

## Lista de abreviaturas

ac	comisura anterior
Acb	Núcleo accubens
ADN	Ácido desoxiribonucléico
ARN	Ácido ribonucléico
ACTH	Hormona adrenoCorticotrofica
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hidroxi-5-metilsoxazolpropionico
AP1	Proteína activadora 1
ANOVA	Análisis de varianza
BLA	Amígdala basolateral
CaMKII	Calcio/cadmodulina proteína cinsasa II
cAMP	Adenosín monofosfato monocíclico
CFR	Factor liberador de Corticotropina
CPu	Caudado putamen
CREB	Elemento de respuesta a AMP
CORT	Corticosterona
EPSPs	Potenciales excitatorios postsinápticos
E-R	Estímulo-respuesta
GABA	Ácido gamma-amminobutírico
GCCs	Glucocorticoides
g.l.	Grados de libertad
GPi	Globo pálido interno
GPe	Globo pálido externo
GRs	Receptor a glucocorticoides
GRE	Elementos de respuesta a glucocorticoides
HHA	Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales
HSP70	Proteína de choque térmico 70
HSP90	Proteína de choque término 90
LAM	Laberinto acuático de Morris
LTP	Potenciación a largo plazo
LTD	Depresión a largo plazo
MCP	Memoria de Corto plazo
MLP	Memoria de largo plazo
MRs	Receptor a mineralocorticoides

NF-κB	Factor nuclear kappa
NADPH	Nicotinamida adenina fosfato dinucleótido
NMDA	N-metil D-aspartato
OT	Tubérculo olfatorio
PKA	Proteína cinasa A
PKC	Proteína cinasa C
PVN	Núcleo paraventricular
VEH	Grupo vehículo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNpc	Sustancia nigra pars compacta
SNpr	Sustancia nigra pars reticulata