



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**PARTICIPACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES ESTRIATALES EN  
LA EVOCACIÓN DE UNA TAREA DE EVITACIÓN INHIBITORIA**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**MAESTRA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**PRESENTA:**

**PENÉLOPE MARTÍNEZ CAMPOS**

**TUTORA**

**DRA. GINA LORENA QUIRARTE  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL**

**DRA. MARICELA LUNA MUÑOZ  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM**

**DRA. MARÍA ISABEL MIRANDA SAUCEDO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM**

**MÉXICO, D.F. MAYO 2015.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutelar certificamos que la tesis elaborada por: Penélope Martínez Campos, cuyo título es: “Participación de los glucocorticoides estriatales en la evocación de una tarea de evitación inhibitoria”, 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

Firma

Dra. Martha Lilia Escobar Rodríguez

\_\_\_\_\_

Secretario (Tutor)

Dra. Gina Lorena Quirarte

\_\_\_\_\_

Vocal

Dra. Laura Cristina Berumen Segura

\_\_\_\_\_

Suplente

Dra. María Isabel Miranda Saucedo

\_\_\_\_\_

Suplente

Dr. Víctor de la Fuente Flores

\_\_\_\_\_

Aprobado por el Comité Académico

\_\_\_\_\_

Coordinador del Programa

Maestría en Ciencias (Neurobiología)

## **DEDICATORIA**

*A Luis Raúl Fernández Campos †*

*Con tu partida sentí la necesidad de honrar tu vida, eso me dio el impulso para dar el último paso y alcanzar esta meta, tú inspiraste mi determinación y por eso te dedico esta tesis primo; tu vida siempre inspirará la mía.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, por sus aportaciones y apoyo para la realización de esta tesis, a las siguientes instituciones y personas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (Beca 407424 a P.M.C. y Donativo 130524), así como al PAPIIT-UNAM (IN202414) por el apoyo económico otorgado durante la realización de este proyecto.

A la Dra. Gina Lorena Quirarte y al Dr. Roberto A. Prado Alcalá, por el apoyo brindado durante la realización de esta tesis y por permitirme formar parte de su equipo de investigación en laboratorio de Aprendizaje y Memoria, B-04 del Instituto de Neurobiología de la UNAM.

A la Dra. Maricela Luna Muñoz y a la Dra. María Isabel Miranda Saucedo, miembros del comité tutelar, por sus valiosas aportaciones y apoyo tanto en los exámenes semestrales como en la revisión de la presente tesis.

A la M.V.Z. Norma Serafín López, a la Dra. Andrea Cristina Medina Fragoso y al Sr. Ángel Méndez Olalde por el excelente apoyo técnico.

A la M. en C. Leonor Casanova Rico por el gran apoyo otorgado con todos los trámites que realicé durante mis estudios de maestría.

Al personal del bioterio del INB, especialmente al M.V.Z. Martín García Servín.

Al personal de la biblioteca del campus de la UNAM Juriquilla, de manera especial al Dr. Francisco Valles y a Lic. Teresa Soledad Medina.

Al personal de la Unidad de Cómputo del INB, Ingenieros Omar González, Alberto Lara y Ramón Martínez.

A la Lic. Lourdes Lara Ayala encargada de la Unidad de Videoconferencia.

A mis sinodales, la Dra. Martha Lilia Escobar Rodríguez, la Dra. Gina Lorena Quirarte, la Dra. Laura Cristina Berumen Segura, la Dra. María Isabel Miranda Saucedo y el Dr. Víctor de Lafuente Flores.

A todos mis compañeros de laboratorio, en especial a Araceli Martínez Moreno por toda la ayuda brindada, los consejos, los momentos memorables y la invaluable amistad que me brindaron e hicieron más agradable mi estadía.

Quiero hacer una mención especial a la valiosa e imprescindible colaboración de Cristina Siller Pérez en este trabajo; gracias por todas tus aportaciones, sugerencias, correcciones, ayuda experimental, y sobre todo, por la hermosa amistad que siempre me has brindado.

Quiero agradecer de manera muy especial a mis padres por su gran apoyo durante toda mi vida, cada una de mis metas alcanzadas, son también suyas.

Agradezco de manera muy sincera a Leonora Olivos Cisneros por ser el más grande apoyo en mi vida y regalarme cada día su compañía y cariño incondicional.

También, agradezco profundamente a Ángel Mirón Valverde por haber traído a mi vida muchas enseñanzas, mucho cariño y mucha paz.

Agradezco a Maribel Delgado Herrera por hacer este camino más ligero y divertido y ser una amiga entrañable.

Agradezco a mi familia y amigos por todo el apoyo recibido, por su cariño y compañía, así como a todas las personas que de diversas formas me han acompañado y brindado ayuda.

## RESUMEN

Existen evidencias de que el estriado está implicado en el aprendizaje y la memoria. También se sabe que el estrés desempeña un papel importante en nuestra capacidad para recordar experiencias pasadas y que sus efectos sobre la memoria dependen de manera crucial del momento de la exposición al estrés. Las hormonas glucocorticoides son liberadas en situaciones de estrés, y su participación en el proceso de consolidación de la memoria se ha estudiado a fondo. Sin embargo, hay todavía preguntas sin respuesta acerca de la participación de las hormonas glucocorticoides y de las estructuras involucradas en el proceso de evocación. Se ha reportado que el estrés inducido antes de una prueba de retención tiene principalmente efectos negativos sobre la recuperación de la memoria. El objetivo de este estudio fue determinar la participación de los glucocorticoides estriatales en la evocación de la memoria. Para abordar el problema, se estudiaron cinco grupos diferentes de ratas macho Wistar a las que se les implantaron cánulas bilateralmente en el estriado dorsal. También se estudió un grupo de ratas intactas. Después de una semana de recuperación de la cirugía, las ratas fueron entrenadas en una tarea de evitación inhibitoria (IA), utilizando un choque eléctrico de 1.0 mA. Cuarenta y ocho horas más tarde, se midieron las latencias de retención pero 30 minutos antes de esta prueba los animales fueron inyectados con vehículo, 3, 5, 10, o 20 ng de corticosterona (CORT). Nuestros resultados demostraron que el grupo tratado con 5 ng de CORT tuvo un deterioro en la evocación de la memoria. Estos hallazgos sugieren la participación de los glucocorticoides del estriado dorsal en la evocación de una tarea de evitación inhibitoria.

## **SUMMARY**

There is evidence that the striatum is involved in learning and memory. It is also known that stress plays an important role in our ability to recall past experiences, and the nature of its effects on memory depends crucially on the time of exposure to stress. Glucocorticoid hormones are released by stressful situations, and their involvement in the process of memory consolidation has been thoroughly studied. However, there are still unanswered questions about the involvement of glucocorticoid hormones and about the structures involved in the process of retrieval. It has been reported that stress induced before a retention test has mainly negative effects on memory recall. The aim of this study was to determine the involvement of striatal glucocorticoids in memory retrieval. To address this issue, five different groups of male Wistar rats were implanted bilaterally with cannulae into the dorsal striatum. An intact group of rats was also studied. After a week of recovery from surgery, rats were trained in an inhibitory avoidance task (IA), using a foot-shock of 1.0 mA. Forty-eight hours later, their retention latencies were measured, but 30 min before this test the animals were infused with vehicle, 3, 5, 10, or 20 ng of corticosterone (CORT). Our results showed that the group treated with 5 ng of CORT produced a retrieval impairment. These findings suggest the involvement of glucocorticoids in the dorsal striatum in the retrieval of an inhibitory avoidance task.



# ÍNDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	v
SUMMARY.....	vi
2. INTRODUCCIÓN.....	9
3. ANTECEDENTES GENERALES.....	13
3.1 Conceptos básicos del aprendizaje y la memoria.....	13
3.2 Organización de los ganglios basales.....	17
3.3 El estriado y los ganglios basales.....	21
3.3.1 Tipos celulares del estriado.....	22
3.3.2 Estriosoma y matriz.....	26
3.3.3 Sistemas eferentes del estriado.....	27
3.3.4 Vías directa e indirecta.....	28
3.4. Glucocorticoides y sus receptores.....	29
3.5. Sistema de respuesta al estrés.....	32
3.5.1 Paso a través de la barrera hematoencefálica.....	34
3.5.2 Distribución de los receptores a glucocorticoides.....	35
4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	38
4.1 Participación de los glucocorticoides en la consolidación y la evocación de la memoria.....	38
4.2 Participación del estriado y los glucocorticoides.....	48
5. JUSTIFICACIÓN.....	50
6. HIPÓTESIS.....	51
7.1 Objetivo General.....	51
7.2 Objetivos Particulares.....	51
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
8.1 Sujetos.....	52
8.2 Cirugía.....	52
8.3 Sesión de entrenamiento.....	52
8.4 Sesión de prueba.....	53
8.4.1 Experimento 1.....	53
8.4.2 Experimento 2.....	53

8.4.3 Experimento 3 .....	54
8.4.4 Experimento 4 .....	54
8.5 Histología.....	55
8.6 Análisis estadísticos .....	55
9. RESULTADOS .....	56
9.1 Experimento 1 .....	56
9.2 Experimento 2.....	57
9.4 Experimento 4.....	59
9.5 Verificación histológica .....	60
10. DISCUSIÓN.....	61
11. CONCLUSIONES.....	67
12. REFERENCIAS .....	68
13.-LISTA DE FIGURAS .....	84
13. LISTA DE ABREVIATURAS.....	86

## 2. INTRODUCCIÓN

La memoria es un proceso muy importante para los humanos y para el resto de los animales. Es a través de ella que las experiencias del pasado influyen nuestros pensamientos, planes y acciones en el presente. Es por esto que la memoria se considera una de las funciones más importantes del sistema nervioso, ya que permite a los organismos almacenar información derivada de las experiencias del aprendizaje. En el sentido más general, la memoria es el último efecto de la estimulación, es decir, el efecto que queda cuando el estímulo ya no está presente (McGaugh, 1973).

La necesidad de supervivencia ha desarrollado en todas las especies vivas la capacidad para fijar aprendizajes en la memoria que les permiten cumplir con mayor eficiencia esta compleja tarea. En el caso de los humanos, al igual que en el resto de los animales, sin la memoria, tendríamos que reaprender todas las conductas que, fuera de las reflejas y las innatas, permiten que nos adaptemos a las condiciones cambiantes del medio que nos rodea. Incluso el desarrollo de la civilización ha sido resultado de muchas capacidades relacionadas con la memoria, ya que es a través de ella, que de generación en generación se transmite conocimiento acerca del ambiente que nos rodea, así como también el legado cultural en el que nos encontramos inmersos. Así pues, la memoria es el puente entre el pasado y el presente.

Actualmente, se acepta que la información derivada de la experiencia (aprendizaje) puede quedar almacenada en forma más o menos permanente a través del proceso de consolidación; en otras palabras, se infiere que primero se mantiene en un almacén de corta duración y poca capacidad, que constituye la memoria de corto plazo, probablemente mantenida por la actividad reverberante postulada por Hebb (1949). Si esta información es relevante podrá pasar al almacén de memoria de largo plazo, debido a una serie de procesos fisiológicos, entre los que sobresale la síntesis de proteínas (Bailey, Bartsch, & Kandel, 1996; Decker & McGaugh, 1991; Stork & Welzl, 1999).

Es indiscutible que el establecimiento de la memoria de largo plazo depende de la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisores, que ejercen su acción en diversas estructuras cerebrales (Ögren, 1985). Entre ellos, los más estudiados y de los que no hay duda acerca de su participación en la consolidación de la memoria, están: la acetilcolina, la serotonina, el glutamato y el GABA. Asimismo, se sabe que las hormonas del estrés, como las catecolaminas y los glucocorticoides que se liberan en las

glándulas adrenales son importantes para el almacenamiento de información en la memoria (McGaugh, 2000; McGaugh & Roozendaal, 2002).

Son varias las estructuras cerebrales involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria. Una de las más estudiadas ha sido el hipocampo debido a las observaciones realizadas en el paciente HM, quién a los 27 años se le extirpó la zona del lóbulo temporal medial, incluyendo el hipocampo y la región parahipocampal (Corkin, 1984) y como consecuencia de ello fue incapaz de almacenar información a largo plazo. Actualmente se acepta que el daño limitado a la región hipocampal da como resultado una amnesia retrógrada de la información de tipo semántica (Manns, Hopkins, & Squire, 2003).

Las pruebas de la participación del hipocampo en la consolidación de la memoria son convincentes, sin embargo, existe evidencia de la participación de otras áreas del cerebro en el mismo proceso, algunas de ellas trabajan de manera conjunta con el hipocampo, sin embargo, también las hay encargadas de ciertos tipos de memoria donde el hipocampo no tiene participación (Chavez, McGaugh, & Weinberger, 2009; Dringenberg, Kuo, & Tomaszek, 2004; LaLumiere, Nawar, & McGaugh, 2005; Malin, Ibrahim, Tu, & McGaugh, 2007; McGaugh, 2004; Packard, Cahill, & McGaugh, 1994; Roesler, Roozendaal, & McGaugh, 2002; Setlow, Roozendaal, & McGaugh, 2000). Existe evidencia amplia de que la activación de la amígdala por hormonas del estrés modula la consolidación de la memoria emotiva. La inactivación por lesión de la amígdala previa al entrenamiento o a la prueba de retención no altera el desempeño de ratas durante las tareas de laberinto acuático y laberinto radial (McDonald & White, 1993). La evidencia de que la administración de anfetaminas y otras drogas en la amígdala puede afectar el desempeño en éstas tareas (Packard & Gabriele, 2009; Packard & McGaugh, 1994) sugiere que la amígdala es una estructura moduladora de la memoria, es decir, aunque puede influir en la memoria no es necesaria para mantener su expresión. Packard, Cahill, y McGaugh (1994) encontraron que la administración de anfetamina directamente en el hipocampo dorsal de ratas después del entrenamiento en la tarea del laberinto acuático, incrementó la memoria de largo plazo, así mismo sucedió cuando se administró en el núcleo caudado y en la amígdala. La inactivación de la amígdala previa a la prueba de retención no bloqueó el incremento observado en la consolidación inducido por la administración de anfetaminas en el hipocampo inmediatamente después del entrenamiento. Estas observaciones apoyan que la

amígdala se activa durante el proceso de almacenamiento de la información, pero no es el sitio de almacenaje.

Consistente con lo anterior, la amígdala comparte una gran cantidad de conexiones con regiones corticales y subcorticales implicadas en el proceso del almacenamiento de la memoria (Petrovich, Canteras, & Swanson, 2001). Packard y sus colaboradores, observaron que el uso de drogas ansiogénicas deteriora la memoria espacial dependiente del hipocampo y favorece la memoria en respuesta a estímulos dependiente del núcleo caudado, además, la amígdala juega un papel crítico en esta diferencia (Packard & Gabriele, 2009). Hallazgos subsecuentes al de Packard y colaboradores, revelan que la consolidación de la memoria está relacionada con la interacción de la amígdala y varias regiones del cerebro, incluido el núcleo *accumbens* (LaLumiere, Nawar, & McGaugh, 2005; Setlow, Roozendaal, & McGaugh, 2000), la corteza insular (Miranda & McGaugh, 2004), la corteza entorrinal (Roesler, Roozendaal, & McGaugh, 2002), la corteza del cíngulo anterior (Malin, Ibrahim, Tu, & McGaugh, 2007), la corteza prefrontal (Roozendaal, McReynolds, & McGaugh, 2004), el cerebelo (Zhu, Sacco, Strata, & Sacchetti, 2011), la corteza visual primaria (Dringenberg, Kuo, & Tomaszek, 2004) y la corteza auditiva primaria (Chavez, McGaugh, & Weinberger, 2009). La interacción de la amígdala basolateral con el hipocampo se ha estudiado ampliamente, en particular se ha observado que la activación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de la amígdala basolateral está involucrada con la influencia moduladora de la administración de glucocorticoides en el hipocampo dorsal. La administración del antagonista al receptor  $\beta$ -adrenérgico en la amígdala basolateral después del entrenamiento bloquea el efecto facilitador de la memoria causado por la administración del agonista a los receptores de glucocorticoides en el hipocampo después del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria (Roozendaal, Nguyen, Power, & McGaugh, 1999).

Estudios electrofisiológicos complementan estos estudios conductuales. La actividad theta provocada por estímulos de condicionamiento al miedo, tanto en la amígdala (Pare, Collins, & Pelletier, 2002) como en el hipocampo (Moita, Rosis, Zhou, LeDoux, & Blair, 2003), y la sincronización entre estas dos estructuras (Narayanan et al., 2007; Pape, Narayanan, Smid, Stork, & Seidenbecher, 2005; Seidenbecher, Laxmi, Stork, & Pape, 2003) sugieren que la sincronización del ritmo theta juega un papel en el aprendizaje (Lesting et al., 2011). El concepto de sinapsis etiquetada (synaptic tagging),

descrito primero por Frey y Morris (1997), se basó en el descubrimiento de que la potenciación transitoria sináptica inducida por la estimulación débil de una neurona podría persistir como potenciación a largo plazo (LTP) si otra sinapsis de la misma neurona recibe un estímulo más fuerte. Se sugiere que la actividad sináptica en el hipocampo, inicia la plasticidad a largo plazo de la memoria, sólo si se asocia con la actividad aumentada de la amígdala. En apoyo de este concepto, la estimulación de alta frecuencia de la amígdala basolateral facilita la presencia de espigas LTP en el giro dentado del hipocampo (Ikegaya, Saito, & Abe, 1995), y la potenciación depende de la activación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la amígdala basolateral (Ikegaya, Nakanishi, Saito, & Abe, 1997). De manera similar, la LTP en el giro dentado se incrementa cuando la estimulación de la ruta perforante está acompañada por estímulos aversivos (Seidenbecher, Reymann, & Balschun, 1997). Quizás lo más importante es que la estimulación de la amígdala puede transformar la plasticidad transitoria en una permanente debido a la síntesis de proteínas en el hipocampo (Frey, 2001). En conjunto, estos resultados proporcionan un fuerte apoyo para la teoría del "etiquetado emocional".

Un proceso importante es la evocación de la memoria. Se sabe gracias a pruebas en animales y humanos que los glucocorticoides y el estrés influyen en la función cognitiva. de Quervain y colaboradores (1998) demostraron que el estrés y los glucocorticoides afectan a la recuperación de la memoria, dependiendo del momento en que se administren antes de la evocación. Hay efectos del tiempo en el desempeño de la evocación, correspondientes a los niveles de corticosterona circulantes en la sangre en el momento de la prueba, lo que sugiere que el deterioro de la evocación está directamente relacionado con el aumento de la función suprarrenal. Se sabe que el estrés influye sobre la memoria, por ejemplo, se ha observado que la consolidación de la memoria depende de la co-activación de los mecanismos adrenérgicos periféricos y/o centrales, y que los niveles elevados de glucocorticoides pueden inducir deficiencias en la evocación de la memoria bajo condiciones estresantes. Por otro lado, se sabe que los efectos de los glucocorticoides sobre la evocación de la memoria espacial a largo plazo, dependen del hipocampo y, que la entrada neuronal de la amígdala basolateral es esencial para que los glucocorticoides del hipocampo participen en la evocación de la memoria (Roosendaal, Griffith, Buranday, de Quervain, & McGaugh, 2003). Además, varios estudios han reportado que la recuperación de la memoria declarativa es una función que depende del lóbulo temporal medial.

### **3. ANTECEDENTES GENERALES**

#### **3.1 Conceptos básicos del aprendizaje y la memoria**

El aprendizaje es un cambio relativamente permanente en la conducta o en la conducta potencial de un organismo que ocurre como resultado de la práctica o la experiencia. Dicha modificación de la conducta no debe ser debida a tendencias innatas de respuesta, a la maduración o a estados transitorios del organismo, como la fatiga, el efecto de drogas, enfermedad, etc. (Hilgard & Bower, 1987).

El aprendizaje puede clasificarse en dos categorías: el aprendizaje no asociativo y el asociativo. El primero, se caracteriza porque no requiere establecer una asociación entre uno o más estímulos y una respuesta para que este tipo de aprendizaje tenga lugar. Mientras que el aprendizaje asociativo, implica el establecimiento de una asociación entre uno o dos estímulos y una respuesta.

Dentro de la categoría de aprendizaje no asociativo podemos encontrar ejemplos como: la habituación y la sensibilización. La habituación se conoce como la disminución de una respuesta ante la presencia de un estímulo repetitivo carente de contenido emocional para el sujeto. Se conoce como sensibilización, al aumento de una respuesta ante un estímulo que es presentado después de otro estímulo de gran intensidad, generalmente nociceptivo.

El aprendizaje asociativo incluye varios tipos de aprendizaje que de manera general se pueden englobar en dos categorías: el condicionamiento clásico, también conocido como pavloviano y el condicionamiento instrumental u operante descrito por Skinner. En el condicionamiento clásico se presenta una asociación entre dos estímulos, uno llamado incondicionado y otro que es condicionado o neutro; ante la presencia del estímulo incondicionado, el organismo presenta una respuesta incondicionada, es decir, una respuesta refleja, de manera simultánea al estímulo incondicionado, se presenta el estímulo incondicionado, tras la exposición repetida de ambos estímulos, se produce una respuesta incondicionada que ahora se llamará, respuesta condicionada, misma que se presentará como respuesta al estímulo condicionado aun cuando el otro estímulo no esté presente. El segundo tipo de condicionamiento, se asocia a una respuesta con un estímulo favorable para el organismo, llamado reforzador, luego de varios ensayos se observa que la conducta se repetirá e incluso aumentará su frecuencia de aparición (Kalat, 1995; Prado-Alcalá, 1991). El condicionamiento instrumental también puede

presentarse ante estímulos aversivos, según el tipo de estímulo este tipo de condicionamiento se divide en tres: condicionamiento por castigo, donde el organismo cesará de producir respuesta para evitar el estímulo aversivo; el condicionamiento por escape, en el que el organismo responderá de manera rápida ante la presencia de estímulos aversivos con el objetivo de evitar que éstos continúen; y finalmente el condicionamiento por evitación, dará lugar a la ejecución de una respuesta en el momento apropiado que le permita al organismo evadir o posponer la aparición de un estímulo aversivo.

La evitación es un tipo de entrenamiento que consta de dos paradigmas diferentes: evitación pasiva y evitación activa. En ambos casos el sujeto tiene que efectuar una respuesta instrumental con el objeto de evitar un estímulo aversivo. La diferencia entre estos tipos de entrenamiento es que en la evitación activa el sujeto tiene que realizar una respuesta motora específica como pasar a un compartimento contiguo, o subir a una plataforma para evitar el estímulo, mientras que en la evitación pasiva, el sujeto tiene que dejar de emitir una respuesta generalmente motora. Una vez que se ha completado el condicionamiento, el organismo siempre inhibe la respuesta antes de que se presente el estímulo aversivo (Campbell & Church, 1969).

El condicionamiento consiste en las siguientes etapas:

- a) **Adquisición:** etapa en la que se incrementa el número de respuestas condicionadas paulatinamente.
- b) **Mantenimiento:** es la etapa en la cual el nivel de respuestas condicionadas alcanza un máximo, que es más o menos estable.
- c) **Generalización:** se observa cuando un organismo presenta la respuesta condicionada ante un estímulo similar al que originalmente se asoció la respuesta condicionada.
- d) **Discriminación:** se presenta cuando ante la presencia de varios estímulos, similares o no entre sí, no se da la respuesta condicionada, únicamente se presenta con el estímulo al que originalmente se asoció tal respuesta.
- e) **Extinción:** es el proceso por el cual un organismo deja de ejecutar respuestas condicionadas, debido a la omisión del estímulo al que se asoció anteriormente.



f) Recuperación espontánea: en esta fase hay reaparición eventual de la respuesta condicionada, cuando el organismo es colocado ante las mismas condiciones experimentales.

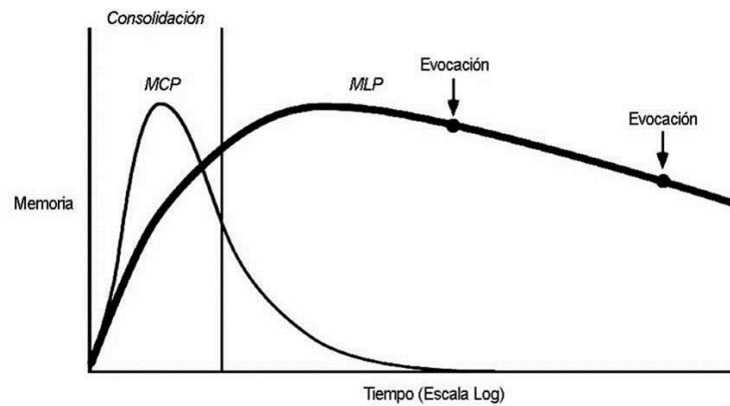


Figura 1. Fases de la memoria. Modificado de Dudai (2004).

Evidencia experimental en animales ha demostrado la participación del estriado dorsomedial como una región crítica para el cambio de respuesta, ya que las lesiones en esta área no afectan la adquisición inicial de la conducta instrumental, pero sí afectan la habilidad de los animales para detener, cambiar o regular su conducta cuando se presentan contingencias en la tarea o se cambian los valores de la meta. Se han mostrado que la inactivación del estriado dorsolateral produce deterioro en la formación de asociaciones estímulo-respuesta, lo que apoya la idea de que está involucrado en el sistema de aprendizaje de respuesta (Grahn, Parkinson, & Owen, 2008).

Hemos descrito las características generales del aprendizaje, hablaremos ahora de los procesos que permiten que estos queden grabados en la memoria. Comenzaremos definiendo a la memoria como el proceso o facultad que permite retener y recordar experiencias pasadas (Hilgard & Bower, 1987). Se refiere a la persistencia del aprendizaje aun cuando el estímulo ya no está presente. Es la usual consecuencia del aprendizaje (Squire, 1987).

La memoria puede clasificarse de acuerdo al tipo de información que contiene en: memoria primaria, que se caracteriza por ser limitada y por contener información que ocupa el foco de atención; y la memoria secundaria que es más amplia y estable, la

cual se ha definido como el conocimiento de un estado ya formado de la mente y que ha permanecido guardado en la consciencia (James, 1890).

La memoria también puede ser clasificada por el tiempo que se mantiene guardada la información. Hebb (1949) dividió la memoria en corto plazo y largo plazo. La memoria de corto plazo es la información de eventos que han ocurrido muy recientemente y que se requieren recordar en el momento, depende de cambios efímeros, eléctricos o moleculares en las redes neuronales involucradas, por ejemplo la liberación de neurotransmisores que lleva a la activación de cascadas de señalización en las que participan las cinasas CaMKII y CaMKIV (Calcio-calmodulina cinasa), PKA (proteína cinasa A) y la MAPK (Proteína cinasa activada por mitógeno) (Alberini, 1999). La memoria de largo plazo, es aquella relacionada con eventos que no están ocupando nuestra atención en el momento, pero que si requerimos de ellos tenemos que recordarlos o recuperarlos de nuestro almacén de memoria, depende de la síntesis de proteínas iniciada por una experiencia que será recordada posteriormente (Dudai, 2002), esto sucede al menos en condiciones experimentales de reforzamiento moderado, ya que en condiciones de sobrerreforzamiento, se ha sugerido que la síntesis de proteínas *novο* no es indispensable para el establecimiento (consolidación) de una memoria sólida (Díaz-Trujillo et al., 2009). Existen también reportes que sugieren que las modificaciones post-traduccionales como la acetilación de histonas (Sharma, 2010) también participan para que se establezca la memoria de largo plazo a través del proceso conocido como consolidación.

Endel Tulving (1972) realizó otra clasificación de la memoria, donde propone que existe dos tipos de memoria, una a la que denominó semántica, que nos permite almacenar conocimiento acerca del mundo que nos rodea, y otra llamada memoria episódica, que nos concede la capacidad de recordar hechos de nuestra vida.

Por otro lado, Jacoby y Dallas (1981) plantearon la existencia de una memoria implícita, y la definieron como un tipo de memoria que no requiere de algún recuerdo de un evento específico, sino que es detectable por la influencia indirecta de la manifestación conductual, así como también propusieron la existencia de la memoria explícita, que es una memoria para eventos específicos, los cuales son detectables por la prueba directa, como es pedir a una persona que describa un evento pasado. Con estas mismas características se ha clasificado a la memoria en declarativa y de procedimiento. La primera se refiere a la capacidad de almacenar información que puede ser declarada

verbalmente, y la segunda está contenida dentro de tareas motoras aprendidas u operaciones cognitivas modificables (Cohen & Squire, 1981; Cohen, 1984; Squire, 1982).

También se ha utilizado el término de memoria de trabajo para referirse a una memoria amortiguada en la cual permanece la información mientras está siendo procesada (Baddeley, 1996).

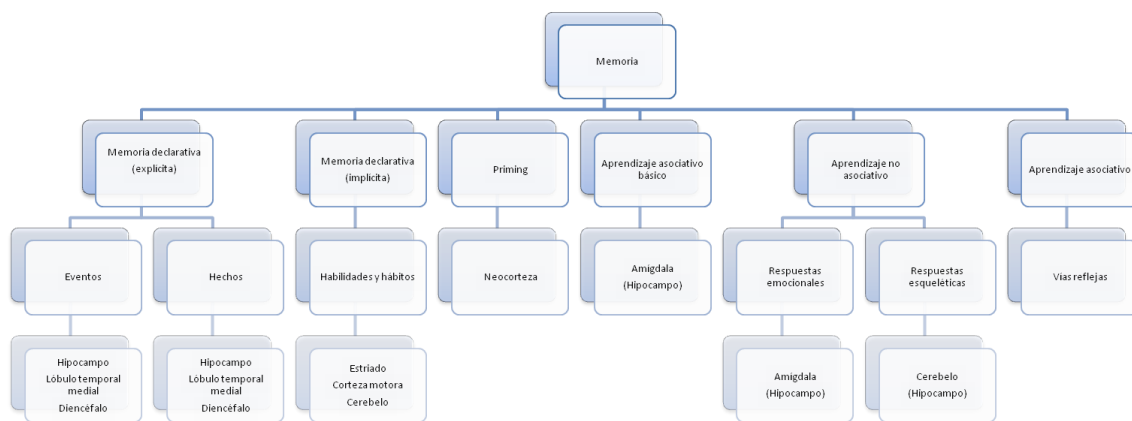


Figura 2. Clasificación de los sistemas de memoria de largo plazo. Modificada de Thompson y Kim (1996).

### 3.2 Organización de los ganglios basales

Los ganglios basales, son grandes masas nucleares subcorticales interconectadas de manera muy compleja que están localizadas en las zonas profundas de los hemisferios cerebrales (el diéncéfalo y el mesencéfalo), y se relacionan con funciones integrales de la actividad motora. Incluyen al estriado (caudado-*putamen* y el núcleo *accumbens*), el globo pálido, el núcleo subtalámico y la *substantia nigra*. El núcleo caudado y el *putamen* forman el neostriado. El término estriado se asignó a esta estructura dada su apariencia estriada conteniendo fascículos o axones corticofugos, estriatofugos y corticopetales. Esta región también se conoce como estriado dorsal para distinguirla del más recientemente identificado estriado ventral, que incluye el núcleo *accumbens*, las porciones medial y ventral del caudado y el *putamen*, las células estriatales del bulbo olfatorio y la sustancia perforada.

En los roedores no existe una clara diferencia entre el caudado y el *putamen*, debido a que las fibras de la cápsula interna que separan a estas dos regiones son escasas o ausentes, por lo que se usa el término generalizado de estriado para designar a esta estructura. El estriado es una gran masa gris que ocupa la parte central de los hemisferios cerebrales. Se cree que sirve principalmente como el mayor receptor de entradas provenientes de axones de casi todas las partes de la corteza, además de las cortezas primaria visual, auditiva y olfatoria, también recibe proyecciones amigdalinas que están organizadas topográficamente, una gran cantidad de aferentes de los núcleos talámicos de la línea media e intralaminares así como de células monoaminérgicas y otros grupos celulares del tallo cerebral. Las relaciones topográficas se mantienen por proyecciones estriatales directas y vías estriatofugas indirectas a los núcleos de salida de los ganglios basales, que proyectan topográficamente de regreso a la corteza vía talámo, así como un número de blancos subcorticales, incluyendo el colículo superior, la habénula lateral y la formación reticular. En roedores la parte dorsomedial del estriado corresponde al núcleo caudado en primates y la parte dorsolateral corresponde al *putamen*.

El caudado y el *putamen* están interconectados recíprocamente con la *substantia nigra* mediante el tracto *nigroestriatal* y la mayoría de las salidas son enviadas a través de la *substantia nigra* y el globo pálido.

La segunda gran diferencia anatómica entre roedores y primates, involucra el segmento interno del globo pálido. En primates, este núcleo está situado inmediatamente al lado del segmento externo del globo pálido, mientras que en roedores, el núcleo homólogo, está separado por el segmento externo del globo pálido y está incluido en el tracto de fibras de la cápsula interna. En roedores, este núcleo ha sido históricamente llamado núcleo entopeduncular, lo que refleja su localización. Este núcleo es funcionalmente comparable con el segmento interno del globo pálido en primates, y ambos, junto con la *substantia nigra pars reticulata*, constituyen las estructuras de fuga de información en los ganglios basales (Gerfen & Bolam, 2010).

Un modelo determinante para entender cómo los diferentes núcleos de los ganglios basales se relacionan entre ellos (y con la corteza) ha sido el concepto de los circuitos cortico-estriatales paralelos (Alexander, DeLong, & Strick, 1986), donde las interrelaciones funcionales entre la neocorteza y el estriado se consideran las más importantes. Este modelo propone que las proyecciones corticales, ampliamente

distribuidas y organizadas topográficamente, convergen en el estriado y proyectan de regreso mediante las estructuras de salida vía palidal, nigral y talámica a regiones corticales discretas. La información es procesada a cada nivel antes de hacer relevo de regreso a la corteza, al tallo cerebral o a estructuras motoras de salida.

Dentro del modelo de circuito en paralelo del estriado existen tres componentes o circuitos: a) el circuito límbico (principalmente áreas del estriado ventral), b) el circuito sensorimotor (áreas caudales) y c) el circuito asociativo (áreas dorsales y rostrales).

El circuito límbico comprende al estriado ventromedial, incluyendo el núcleo *accumbens*, el núcleo caudado rostral y ventral, y el *putamen*, que recibe entrada frontal de la corteza media prefrontal y orbital (Haber, Fudge, & McFarland, 2000; Kunishio & Haber, 1994). El circuito asociativo involucra a la cabeza del caudado y la mayor parte del *putamen* rostral que recibe entradas de la corteza prefrontal dorsolateral, del área presuplementaria motora y de la corteza parietal posterior (Parent, 1990; Parent & Hazrati, 1995). El circuito sensorimotor involucra las partes lateral y caudal del *putamen* y recibe entrada de las áreas motoras primaria y suplementaria así como de la corteza somatosensorial.

La función de los ganglios basales varía a lo largo de gradientes, por lo que no es posible delimitarla anatómico-funcionalmente: de la parte dorsal (principalmente el circuito asociativo) al gradiente ventral (límbico) y del gradiente anterior (asociativo) al posterior (sensorimotor). Lehericy et al. (2004) realizaron un estudio en humanos utilizando la técnica de Imagen con Tensor de Difusión y encontró que la cabeza del caudado está conectada principalmente a la corteza prefrontal dorsolateral, ventral y medial, al polo frontal y al área suplementaria motora. El *putamen* rostral se conecta a estructuras corticales similares, pero en general, las fibras del caudado son más rostrales que las del *putamen* anterior. Otro estudio también realizado en humanos pero utilizando la técnica de resonancia magnética funcional mostró conectividad funcional en el estriado que correlaciona con el modelo de circuito en paralelo, así mientras el *putamen* tiene un grado de coactivación con áreas corticales motoras primarias, el caudado se activa en sincronía con áreas cognitivas de nivel superior como la corteza prefrontal superior, la cíngulada rostral anterior y el giro frontal inferior (Postuma & Dagher, 2006).

El cuerpo y la cola del caudado reciben proyecciones de las regiones corticales ventrolateral prefrontal y de las regiones temporales inferiores y parecen estar involucradas en el aprendizaje estímulo-respuesta y en la memoria de trabajo (Lawrence, Sahakian, & Robbins, 1998; Middleton & Strick, 1996). Se sabe que en los roedores, el estriado, recibe aferencias que están organizadas de manera topográfica. La región dorsolateral recibe proyecciones de la corteza sensorimotora representadas somatotópicamente. La región ventromedial recibe aferencias límbicas de diversos núcleos de la amígdala y de la formación hipocámpica provenientes del subículo y CA1. La región dorsomedial recibe proyecciones de áreas asociativas corticales así como de la prelímbica y del núcleo intralaminar del tálamo (Voorn, Vanderschuren, Groenewegen, Robbins, & Pennartz, 2004).

La mayoría de las áreas corticales proveen inervaciones a los ganglios basales, quienes a su vez, inervan a sistemas del cerebro que están involucrados en la generación de la conducta. Entre los sistemas efectores de conducta, se encuentran el núcleo talámico, que proyecta a las áreas corticales frontales involucradas en la planeación y la ejecución del movimiento; las regiones del cerebro medio, incluido el colículo superior, que participa en la generación de los movimientos oculares; el núcleo pedúnculo-pontino, que contribuye a los movimientos de orientación; y el sistema hipotalámico, que tiene funciones autonómicas.

Hay dos puntos concernientes a la función de los ganglios basales de gran importancia. Primero, mientras los ganglios basales conectan a la corteza cerebral con un amplio rango de sistemas efectores de conducta, también operan simultáneamente con otros sistemas que envían información fuera de la corteza cerebral. Estos sistemas corticofugos tienen probablemente un papel primario en la generación de la conducta. Por ejemplo, las áreas corticales frontales están involucradas en la planeación y ejecución de la conducta del movimiento, ésta envía proyecciones a la médula espinal que a su vez es responsable de la generación del movimiento. Segundo, existe una organización neuroanatómica en la funcionalidad de cada región de la corteza cerebral que conecta con los ganglios basales, a la fecha existen diferentes puntos de vista respecto a esto. Por un lado, se ha propuesto que los ganglios basales proveen interacciones entre los circuitos de disparo funcional, por ejemplo, entre las funciones límbicas y no límbicas, mientras que otros proponen que hay circuitos con funciones

paralelas, en los cuales, diversas funciones se mantienen o son segregados de uno a otro (Gerfen & Bolam, 2010).

La organización de los ganglios basales está íntimamente relacionada con la de la corteza cerebral, existen diferencias entre las regiones de los ganglios basales que reciben información neocortical y las que reciben información de áreas allocorticales. Las principales aferencias a este sistema provienen de las cinco capas de neuronas glutamatérgicas de casi todas las regiones de la neocorteza. Las eferencias, son proyecciones de neuronas GABAérgicas al segmento interno del globo pálido y a la *substantia nigra pars reticulata* (Gerfen & Bolam, 2010).

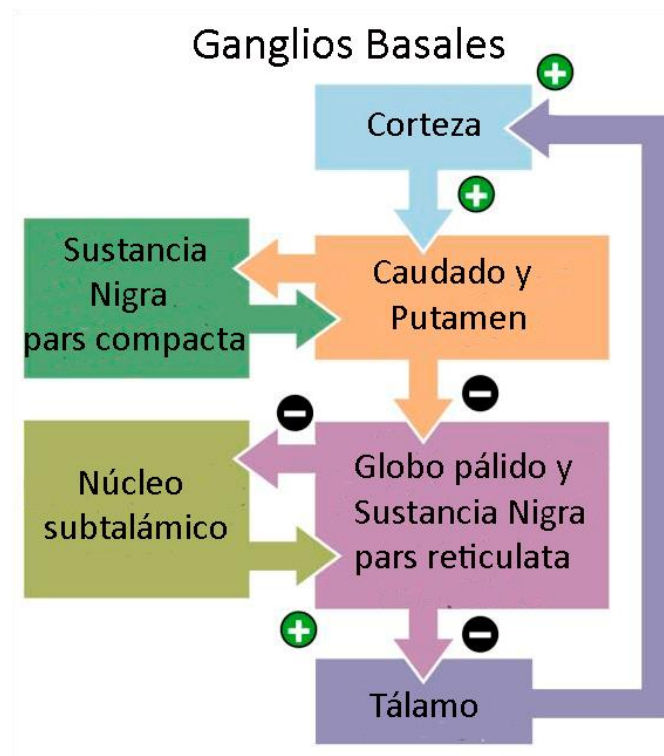


Figura 3. Conexiones entre los ganglios basales. Modificado de Neuroscience (2008).

### 3.3 El estriado y los ganglios basales

El estriado, es una estructura que comprende al núcleo caudado, el *putamen* y el núcleo *accumbens*, y pertenece a un conjunto de estructuras conocidas como ganglios basales (Gerfen & Bolam, 2010).

Como ya mencionamos previamente, la principal diferencia entre la organización de roedores y otros mamíferos, especialmente en primates, es el estriado, para este caso, el estriado se encuentra subdividido estructuralmente, por una cápsula interna, en núcleo caudado y *putamen*. Es debido a esta separación, que se presenta también una división de las funciones en el estriado, el núcleo caudado es el principal destino de señales enviadas desde la corteza prefrontal; mientras que el *putamen* recibe aferencias somatosensoriales y motoras. La cápsula interna no proporciona una separación funcional absoluta entre estos dos núcleos, hay algunas aferencias desde la corteza prefrontal que se sobrelapan en el núcleo caudado y el *putamen*. En roedores, quienes carecen de esta separación, no presentan diferencias entre estas regiones (Gerfen & Bolam, 2010).

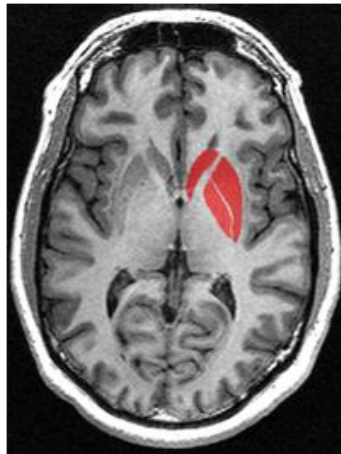


Figura 4. Sección transversal del cuerpo estriado a partir de una imagen de RM estructural. El cuerpo estriado incluye el núcleo caudado (rojo, arriba) y *putamen* (rojo, derecha). La imagen también incluye el globo pálido (rojo, abajo a la izquierda). Imagen tomada de Hanford y Hall, 2011.

### 3.3.1 Tipos celulares del estriado

El estriado está compuesto por neuronas de proyección espinosas medianas, éstas que constituyen el 95% o más de las neuronas localizadas en esta estructura (Bishop, Chang, & Kitai, 1982; DiFiglia, Pasik, & Pasik, 1976; Kemp & Powell, 1971; Wilson & Groves, 1980), se encuentran distribuidas homogéneamente, por lo tanto, el estriado tiene una citoarquitectura también homogénea. Utilizando un método de transporte axonal retrógrado, se comprobó que es a través de estas neuronas que el estriado proyecta a otras estructuras (Grofova, 1975). También las proyecciones de la corteza hacia el estriado llegan principalmente a estas neuronas (Somogyi, Bolam, Totterdell, & Smith, 1981).



Las neuronas de proyección son GABAérgicas, con un soma de 12-20  $\mu\text{m}$  y emiten de 5 a 10 dendritas primarias lisas que comienzan a cubrirse densamente con espinas alrededor de los 20  $\mu\text{m}$  del soma (Gerfen & Wilson, 1996). Las ramas dendríticas se ramifican moderadamente, teniendo un total de puntas de 30-35 y formando un árbol bastante esférico de 200-300  $\mu\text{m}$  en diámetro (Tepper, Sharpe, Koos, & Trent, 1998) a menos que se distorsionen por la presencia de los límites de los compartimientos del estrioso y la matriz los cuales no atraviesan (Wilson, 2004). Las neuronas espinosas de proyección comprenden dos subpoblaciones que se distinguen por sus campos terminales y por la expresión de neuropéptidos y receptores a neurotransmisores.

La mitad de las neuronas de proyección expresan sustancia P, dinorfina, receptores a dopamina D1 y proyectan predominantemente a la *substantia nigra* y el núcleo entopeduncular (en roedores, homólogo al segmento interno del globo pálido en primates), mientras la otra mitad expresa encefalinas, receptores a dopamina D2 y proyectan predominantemente al globo pálido (segmento externo en primates) (Bolam & Bennett, 1995; Gerfen & Wilson, 1996; Wilson, 2004).

Estas neuronas de proyección espinosas muestran un patrón muy característico de actividad espontánea. El potencial de membrana *in vivo* fluctúa entre un estado "down" relativamente hiperpolarizado cercano a -80 mV y un estado "up" relativamente despolarizado cercano a -50 mV (Tepper & Plenz, 2008).

El resto de las neuronas del estriado son interneuronas (Bishop et al., 1982; DiFiglia et al., 1976), éstas no tienen axones que proyecten fuera del estriado, sino que se distribuyen dentro de él y hacen sinapsis con neuronas espinosas de proyección. Las interneuronas estriatales, aunque con poca frecuencia, presentan diferencias morfológicas y neuroquímicas.

Las interneuronas colinérgicas son las más abundantes de las interneuronas estriatales, comprenden 0.3-2 % de las células del estriado de roedores (Kawaguchi, Wilson, Augood, & Emson, 1995; Rymar, Sasseville, Luk, & Sadikot, 2004). Los somas de estas interneuronas tienen un diámetro de 20-50  $\mu\text{m}$ . Estas células emiten de 2-4 grandes dendritas primarias que dan lugar a las dendritas de orden superior que ocupan un área de milímetros de diámetro. Aunque son claramente células no espinosas, las dendritas pueden presentar apéndices tipo espinas. A diferencia de las neuronas de

proyección, las interneuronas colinérgicas no respetan los límites del estrioso y la matriz y se encuentran en ambos compartimientos.

Estas interneuronas muestran potenciales de acción amplios y post-hiperpolarizaciones prominentemente lentas debido a la presencia de un voltaje que activa un umbral alto por conductancia del calcio y del potasio activada por calcio, aunque estas células también pueden disparar en ráfaga. Comparadas con las neuronas de proyección, las interneuronas colinérgicas muestran un potencial de reposo de membrana relativamente despolarizado entre -55 y -60 mV, sólo unos cuantos milivoltios debajo del umbral de disparo y no muestran los estados discretos "up" y "down" de la neurona espinosa (Tepper & Plenz, 2008).

Las interneuronas GABAérgicas se sabe que existen en tres formas que se diferencian con bases electrofisiológicas, morfológicas y neuroquímicas. Las interneuronas GABAérgicas positivas para parvalbúmina pueden ser marcadas por la proteína de unión a calcio parvalbúmina y representan alrededor del 1 % de las células estriales. Tienen tamaños variables desde mediano parecido al de las espinosas medianas hasta un poco más grandes. La variedad más pequeña muestra dendritas no espinosas relativamente cortas (50-100  $\mu\text{m}$ ) que están escasamente ramificadas y son generalmente lisas, pero en algunas células son altamente varicosas. La más grande de estas células puede mostrar un campo dendrítico de alrededor del doble del diámetro de la más pequeña. Estas células también se conocen como "fast spiking" o de disparo rápido y muestran potenciales de acción muy rápidos, pueden disparar trenes sostenidos de potenciales de acción a tasas superiores de 300 Hz con poca evidencia de adaptación en la frecuencia de disparo. Se ha registrado que estas neuronas tienen un potencial de membrana menor al de las neuronas espinosas de proyección que se ubicó en  $-67 \pm 5$  mV (Taverna, Canciani, & Pennartz, 2007). Otra característica de estas interneuronas es que están interconectadas con uniones estrechas electrotónicamente funcionales. Las interneuronas GABAérgicas que contienen somatostatina son células no espinosas que expresan somatostatina, ONS (óxido nítrico sintasa), NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida) diaforasa, NPY (neuropéptido Y) y GABA (ácido gamma-aminobutírico). Se calcula que en la rata son tan abundantes como las positivas para parvalbúmina, solo menos del 1% del total. Las dendritas están más escasamente ramificadas que en las interneuronas que contienen parvalbúmina y son lisas y no espinosas. *In vitro* muestran un potencial de reposo de membrana

relativamente despolarizado ( $\sim -56$  mV) y una resistencia de entrada alta significativamente mayor que la de las neuronas de proyección o las interneuronas “fast spiking”. Las características electrofisiológicas de estas células son la presencia de disparos de calcio de bajo umbral y una despolarización sensible a CO<sub>2</sub> sobre la terminación de pulsos hiperpolarizantes, de aquí que estas neuronas se conocen como LTS (espigas de calcio de bajo umbral) o como PLTS (espigas persistentes de calcio de bajo umbral). Las interneuronas GABAérgicas que contienen calretinina son el tercer tipo de interneuronas GABAérgicas, está conformado por células de tamaño mediano no espinosas que colocalizan con la proteína de unión a calcio calretinina. Tienen una abundancia en ratas de alrededor del 0.05%. Se sabe poco de sus características electrofisiológicas y morfología.

El cuerpo estriado de roedores se puede dividir en una parte dorsal y una ventral según su conectividad y funcionalidad. El estriado dorsal (neostriado) está formado por el *putamen* y el caudado; mientras que el estriado ventral, está constituido por la unión del *putamen*-caudado, el núcleo *accumbens* y el bulbo olfatorio. Todas las regiones de la corteza cerebral envían señales al neostriado de forma topográfica. Las proyecciones corticales forman sinapsis fundamentalmente asimétricas (excitatorias) con neuronas medianas espinosas GABAérgicas (Kemp & Powell, 1971; Smith & Bolam, 1990, Rymar et al., 2004). Las neuronas medianas espinosas envían axones a los núcleos de salida, como el globo pálido en su segmento interno, formando la llamada vía directa monosináptica. Otras neuronas medianas espinosas del estriado, proyectan hacia el segmento externo del globo pálido a través de varias sinapsis intermedias que forman la vía indirecta. Sin embargo, estas dos vías no están estrictamente separadas, algunas proyecciones de neuronas medianas espinosas se dirigen al globo pálido al mismo tiempo que envían axones colaterales al segmento externo del globo pálido (Kita, Parker, Phillips, Garris, & Wightman, 2007; Nambu, 2007). El tálamo es otra de las grandes regiones que envían información al neostriado a través de neuronas glutamatérgicas. (Tepper & Bolam, 2004). El neostriado está principalmente relacionado con las funciones motoras (Duvoisin, 1967), y el área cortical está relacionada con las funciones sensoriomotoras (Haber et al., 2000). El estriado ventral recibe su principal entrada glutamatérgica de la corteza prefrontal, del hipocampo y de la amígdala (Haber et al., 2000). Esta subdivisión sirve principalmente como la interface

entre el sistema límbico-motor y juega un papel clave en el aprendizaje y la adicción como respuesta a la recompensa.

### **3.3.2 Estriosoma y matriz**

Existen considerables evidencias de que el neuropilo neostriado está organizado en un mosaico de compartimentos químicamente diferenciados relacionados con la organización de conexiones aferentes y eferentes y con sustancias transmisoras particulares. Se ha demostrado una división histoquímica del neostriado para diversos neuropeptidos y enzimas relacionadas con transmisores. Los dos compartimentos principales del neostriado se describen como estriosomas (parche) y matriz. Los parches del neostriado se caracterizan por grandes niveles de receptores opiáceos, sustancia P, neurotensina y tirosina hidroxilasa. En la matriz se identifican altos niveles de acetilcolinesterasa, somatostatina, receptores de neurotensina y terminaciones de proyecciones talámicas. Las áreas corticales prefrontal, del cíngulo y motora envían proyecciones al estriosoma y a la matriz.

Tennyson et al. (1972) al realizar estudios en el estriado, observaron islas o parches de innervación dopaminérgica distribuidos dentro del neuropilo de esta estructura durante el desarrollo temprano posnatal; esta innervación diferencial da lugar a una distribución homogénea de entradas dopaminérgicas durante el proceso de desarrollo. Se ha encontrado que existen marcadores neuroquímicos que coinciden con estos parches incluyendo, la tinción por acetilcolinesterasa (Graybiel & Ragsdale, 1978) y la unión al receptor a opiáceos (Herkenham & Pert, 1981). Las neuronas estriatales, que son el blanco de estas entradas dopaminérgicas, también se desarrollan tempranamente, posteriormente se desarrollan las neuronas estriatales que ocupan los espacios que rodean a las regiones de la matriz del estriado (van der Kooy & Fishell, 1987). Estos dos compartimentos presentes durante el desarrollo embrionario, el estriosoma, que se desarrolla tempranamente y la matriz que se desarrolla más tarde, dan lugar a los compartimentos del estriado en adultos (Graybiel & Ragsdale, 1978).

Como se discutió previamente, distintos subconjuntos de las neuronas dopaminérgicas innervan de manera diferencial los compartimentos del estriado (Gerfen, Baimbridge, & Thibault, 1987a; Gerfen, Herkenham, & Thibault, 1987b). Estudios de trazado axonal demostraron que las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas del

área tegmental ventral, la parte dorsal de la *substantia nigra pars compacta* y el área retro-rubral, hacen aportaciones, principalmente al compartimiento de matriz del estriado, mientras que las proyecciones de los dos grupos de neuronas dopaminérgicas que surgen de los niveles ventrales de la *substantia nigra*, tienen como blanco al compartimiento del estrioso (Gerfen et al., 1987b). Además, como se mencionó anteriormente, las neuronas de proyección a la matriz co-expresan la proteína de unión a calcio, calbindina, que a su vez es un marcador de estas neuronas (Gerfen, Baimbridge, & Miller, 1985).

### 3.3.3 Sistemas eferentes del estriado

Como ya se mencionó anteriormente, las neuronas espinosas medianas se subdividen en dos grupos de similar abundancia y aportan las vías de proyección directa e indirecta de aferencias y eferencias a neuronas del segmento interno del globo pálido y la *substantia nigra*.

Las fibras estriadopalidales que terminan en el segmento medial del globo pálido y las neuronas GABAérgicas del globo pálido que se proyectan al tálamo, forman el sistema eferente más grande del cuerpo estriado. Las principales proyecciones de la *substantia nigra pars reticulata* y el segmento medio del globo pálido, se dirigen a diferentes núcleos talámicos rostrales del grupo ventral, que envían proyecciones a distintas regiones de la corteza relacionadas con funciones motoras.

Las fibras estriadonigrales se originan en neuronas espinosas estriatales y se proyectan de manera topográfica principalmente a células de la *pars reticulata* de la *substantia nigra*. Las fibras de la cabeza del caudado se proyectan a las partes rostrales de la *substantia nigra*. Las fibras putaminonigrales que pasan a las partes más caudales de la *substantia nigra*, están dispuestas de manera tal, que las partes dorsales del *putamen* se proyectan a las partes laterales de la *substantia nigra*, las partes ventrales del *putamen* están relacionadas con las partes mediales de la *substantia nigra*. Las fibras estriadonigrales se originan en una población de neuronas espinosas diferente de las fibras estriadopalidales, pero tienen los mismos neurotransmisores, GABA, sustancia P y encefalina. Casi todas las fibras estriadonigrales terminan en la *substantia nigra reticulata*, pero las fibras inmunorreactivas para la sustancia P, han sido identificadas tanto en la parte reticular como en la *pars compacta* de la *substantia nigra*. Las

neuronas de la *pars reticulata* tienen dendritas lisas que se irradian en dirección rostrocaudal. En la rata, virtualmente todas las células de la *substantia nigra pars reticulata* son GABAérgicas, pero en el mono las neuronas inmunorreactivas para GABA son más numerosas en las regiones laterales de la *substantia nigra reticulata*. Las fibras y terminaciones GABAérgicas se hallan presentes en todas las partes de la *substantia nigra* y las sinapsis estriadonigrales son del tipo simétrico. La estimulación eléctrica del núcleo caudado da lugar a un acentuado incremento en la liberación de GABA en la *substantia nigra* ipsilateral.

Las neuronas GABAérgicas de la parte reticular, dan origen a proyecciones nigrotalámicas que tienen numerosas colaterales que terminan en las capas medias del tubérculo cuadrigémino superior y en la calota mesencefálica. Las fibras nigrotalámicas, terminan en el núcleo ventral anterior, en partes del núcleo ventral lateral y en partes del núcleo mediodorsal. Estos núcleos talámicos no reciben aferentes de ninguna otra parte del cuerpo estriado.

#### **3.3.4 Vías directa e indirecta**

El sistema de proyección directo estriatal, recibe este nombre debido a que sus neuronas envían información directamente a neuronas que a su vez permiten que la información salga de los ganglios basales hacia el segmento interno del globo pálido y hacia la *substantia nigra pars reticulata*. Esta vía permite transformar la idea abstracta de un movimiento, en la realización del mismo. La idea abstracta del movimiento se origina en la corteza junto con el tálamo, envían señales excitatorias al estriado que tiene conexiones inhibitorias con el segmento interno del globo pálido y la *substantia nigra pars reticulata*, a través de neuronas GABAérgicas, de manera que cuando el caudado se activa, el globo pálido interno y la parte reticular de la *substantia nigra* disminuyen su actividad. El globo pálido interno y la parte reticular de la *substantia nigra* tienen conexiones con los núcleos talámicos y estas conexiones también son inhibitorias. Por tanto, cuando se activa el estriado aumenta la actividad de los núcleos talámicos dando como resultado una inhibición de la inhibición del globo pálido y la *substantia nigra*, cuando se presentan dos vías inhibitorias en serie dan como resultado una activación. Los núcleos talámicos activan a la corteza motora suplementaria, la cual remite la orden del movimiento a la corteza motora primaria, y esta, finalmente envía la orden a las motoneuronas de la médula espinal para que se ejecute el movimiento.

El papel del circuito indirecto es complejo, por un lado, el blanco de las neuronas eferentes del estriado son neuronas GABAérgicas del segmento externo del globo pálido, quienes inhiben al núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico a su vez, activa al globo pálido interno y a la parte reticular de la *substantia nigra*. Cuando se activa esta vía, el caudado y el *putamen* inhiben al globo pálido externo, esto desinhibe al núcleo subtalámico, que a su vez activa al globo interno y parte reticular de la *substantia nigra*. Entonces, el aumento de actividad en el globo pálido interno y la parte reticular de la *substantia nigra* inhiben a los núcleos talámicos, lo cual produce inhibición de la corteza motora. Esta vía inhibe los movimientos porque tiene tres sinapsis inhibitoras en serie en lugar de dos como la vía directa, y esto invierte el sentido de la estimulación (Steiner y Tseng, 2010).

El mayor descubrimiento concerniente a la función de la dopamina en ganglios basales, fue la demostración de que los receptores para dopamina D1 y D2 son segregados por neuronas de proyección estriatal de la vía directa e indirecta (Gerfen et al., 1990). El mRNA que codifica para los receptores a D1, está localizado selectivamente en neuronas que proyectan a la *substantia nigra*, colocaliza con la sustancia P y la dinorfina, que son expresadas selectivamente por neuronas de proyección directa. De manera opuesta, el mRNA que codifica para los receptores para D2 está selectivamente localizado en neuronas de proyección al segmento externo del globo pálido y colocaliza con encefalina, que se expresa selectivamente en neuronas de proyección indirecta. Sólo una pequeña porción de neuronas expresan mRNA para receptores D1 y D2 simultáneamente a niveles comparables.

### **3.4. Glucocorticoides y sus receptores**

Puesto que los glucocorticoides tienen importancia en la formación de la memoria, debemos detenernos en su descripción. Para que un organismo pueda adaptarse al medio en el que habita requiere mantener un equilibrio de su medio interno, a esto se le conoce como homeostasis, definida por Walter B. Cannon (1915).

Uno de los principales motivos de pérdida de homeostasis es el estrés, por lo que para mantener un estado constante se requiere de una gran cantidad de reacciones físico-mentales o de respuestas adaptativas que contrarresten los efectos de los estresores.

Chrousos y Gold (1992) definieron al estrés como el estado de desarmonía o de amenaza a la homeostasis. Las respuestas adaptativas pueden ser específicas al estresor o generalizadas y no específicas, éstas últimas pueden ser estereotípicas y generalmente ocurren sólo si la magnitud de la amenaza a la homeostasis excede un cierto umbral.

Las hormonas producidas por las células de la corteza adrenal humana en respuesta a ciertos estímulos, son hormonas esteroideas: el cortisol, para el caso de los humanos (corticosterona en ratas) es la sustancia principalmente secretada como respuesta al estrés, y como consecuencia de un proceso dependiente del ciclo circadiano; y la aldosterona, que es la hormona esteroide que actúa en el riñón y otros epitelios para conservar el ion sodio al excretar la orina. La aldosterona es principalmente secretada durante el estrés y es frecuentemente llamada la “hormona del estrés”. La aldosterona juega un papel importante en el balance del agua y la regulación de la presión sanguínea. La secreción de estas dos hormonas es controlada por sistemas diferentes. Una tercera hormona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) es secretada por células de la capa más interna de la corteza adrenal en cantidades considerables.

Los glucocorticoides son esteroideos de 21 carbonos con numerosas acciones, la más importante es promover la gluconeogénesis. El cortisol es el glucocorticoide predominante en el ser humano y se sintetiza en la zona fasciculada de las glándulas adrenales. La corticosterona, formada en la zona fasciculada y la glomerulosa, es menos abundante en el ser humano pero es el glucocorticoide dominante en los roedores. La síntesis de cortisol o corticosterona requiere de tres hidroxilasas que actúan en secuencia sobre las posiciones C17, C21 y C11. Las dos primeras reacciones son rápidas, en tanto que la hidroxilación del C11 es relativamente lenta. Si la posición C21 se hidroxila primero, impide la acción de la 17 alfa-hidroxilasa y se sigue la vía de los mineralocorticoides (con formación de corticosterona o aldosterona, según el tipo de célula). La 17 alfa-hidroxilasa es una enzima del retículo endoplásmico liso que actúa ya sea sobre la progesterona o, más comúnmente, sobre la pregnenolona. La 17 alfa-hidroxi progesterona se hidroxila en el C21 para formar 11-desoxicortisol, el cual es entonces hidroxilado en el C11 para formar cortisol o corticosterona. La 21-hidroxilasa es una enzima del retículo endoplásmico liso, en tanto que la 11 beta-hidroxilasa es una mitocondrial. Por tanto, la esteroidogénesis comprende el movimiento de lanzadera repetido de sustratos dentro y fuera de las mitocondrias de células fasciculadas y reticulares (Droste et al., 2008).



Los glucocorticoides pueden inducir o reprimir ciertas proteínas por acciones transcripcionales. Un resultado general de la acción de los glucocorticoides, son los diferentes efectos del incremento de glucógeno, especialmente en el hígado, y el aumento de los niveles de glucosa circulante en la sangre. La exposición prolongada a glucocorticoides puede dar lugar a muerte o susceptibilidad celular. Se sabe que los glucocorticoides ejercen una acción permisiva en las células, sin la cual, muchas otras hormonas no podrían inducir ciertas proteínas celulares. Esta acción permisiva puede requerir mediación a través de niveles transcripcionales. Algunas de estas acciones están relacionadas con el AMP cíclico dependiente de proteína cinasa o de la interacción transcripcional con su vía. Como un agente poderoso anti-inflamatorio, los glucocorticoides actúan en muchas células a través del mecanismo normal de receptores, para inducir una proteína conocida como lipocortina o una de sus anexinas. La lipocortina es un inhibidor de la fosfolipasa A2 y previene la liberación de ácido araquidónico (y otros ácidos grasos) de los fosfolípidos en la membrana celular. Estos ácidos grasos son precursores de sustancias mediadoras en procesos de inflamación y dolor. Otro efecto en la reducción inflamatoria, involucra la supresión por parte de los glucocorticoides de la cicloxigenasa. Se ha demostrado que los glucocorticoides estimulan el aumento de sodio dentro del epitelio tubular en células del intestino y el riñón, a través de un proceso regulado de manera discreta por mineralocorticoides, de tal manera, que el aumento de sodio dentro de los tejidos parece ser una respuesta específica a glucocorticoides y a mineralocorticoides. El balance de agua también puede estar mediado por esta actividad.

Los glucocorticoides son secretados en grandes cantidades en humanos, más de 25 mg por día, y representan la mayor respuesta química del organismo al estrés. Una persona bajo una situación de estrés contiene una cantidad mucho mayor de glucocorticoides circulando en la sangre, comparada con una no estresada. Los esteroides actúan en muchos tejidos del cuerpo, su acción está determinada por el número particular de receptores a glucocorticoides presentes en los tejidos, el hígado representa el principal órgano blanco de la corticosterona en ratas. Otro blanco importante son las células linfoides, la glándula del timo y el riñón. Muchos otros tejidos parecen tener suficientes receptores a glucocorticoides para proveer una respuesta al estrés, especialmente ante una exposición larga.

El estrés a largo plazo se puede distinguir de aquel que se presenta a corto plazo. En el segundo, los cambios minuto a minuto en el metabolismo están bajo el control de las catecolaminas, principalmente la epinefrina, secretada por la médula adrenal. Ambas formas de estrés, a corto y largo plazo, dan lugar a la liberación de glucocorticoides. Los glucocorticoides son muy mencionados por su influencia en el almacenamiento de macromoléculas de carbohidratos en forma de suministros de energía (glucógeno), que pueden ser aprovechados por la conversión de glucógeno a glucosa, debido a la acción de la epinefrina en situación de estrés a corto plazo. Muchas otras hormonas están involucradas en el estrés, incluido el glucagón, la hormona de crecimiento, la prolactina, la vasopresina, la angiotensina II y las prostaglandinas.

Por lo tanto, podemos distinguir dos tipos de estresores: aquellos que participan en procesos de estrés de largo plazo y dan lugar a la liberación de los glucocorticoides en la corteza adrenal, ejemplos de esto son el frío intenso, la exposición a un ruido estridente, daños severos y cambios en el ambiente que requieren adaptación del organismo para evitar serias consecuencias en caso de que la adaptación no ocurra. Por otro lado, existen estresores que encienden la alarma de emergencia a corto plazo, esto puede tener lugar durante un evento de naturaleza sorpresiva, este tipo de estresor activa la liberación de epinefrina (catecolaminas) desde la médula adrenal, así como de los glucocorticoides desde la corteza adrenal, estas hormonas son liberadas de manera simultánea o por vías separadas. La epinefrina se activa cuando el organismo requiere escapar, mientras que los glucocorticoides se activan cuando el organismo permanece inmóvil o pasivo.

### **3.5. Sistema de respuesta al estrés**

El sistema de respuesta al estrés está integrado por dos grandes componentes: la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el *locus coeruleus* del sistema nervioso autónomo (simpático), así como sus efectores periféricos, es decir, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y las proyecciones del sistema nervioso autónomo, respectivamente. La activación del sistema de estrés conduce a cambios tanto conductuales como periféricos que mejoran la habilidad del organismo para mantener la

homeostasis e incrementar sus oportunidades de sobrevivencia (Tsigos & Chrousos, 2002).

El hipotálamo controla la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis anterior, que estimula la liberación de hormonas glucocorticoides de la corteza adrenal, corticosterona en la rata y cortisol en humanos y otros animales como el pollo. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es el principal estímulo hipotalámico del eje HPA, además la arginina-vasopresina (AVP) es un potente sinérgico con la CRH para la estimulación de ACTH, en conjunto estas señales tienen una interacción recíproca entre el nivel de CRH y AVP presente en el hipotálamo, cada péptido regulando la secreción del otro. Cuando no existen estímulos estresantes, tienen una liberación pulsátil al sistema portal de manera circadiana, con una frecuencia de dos a tres episodios secretores por hora. Bajo condiciones de reposo, la amplitud de los pulsos de CRH y AVP incrementan en las primeras horas de la mañana, resultando finalmente en ACTH y cortisol/corticosterona, sin embargo se puede ver interrumpida la liberación rítmica por varios factores como el estrés, cambios en el horario de alimentación, entre otros.

La ACTH circulante es el regulador clave de la secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal, estos son los efectores finales del eje HPA y participan en el control de la homeostasis del cuerpo y las respuestas de los organismos al estrés. Los GC tienen un papel determinante en la actividad basal del eje HPA y en la terminación de la respuesta al estrés actuando en centros extrahipotalámicos, el hipotálamo y la glándula pituitaria. Existe por lo tanto, una retroalimentación negativa del sistema que actúa en la respuesta secretoria de ACTH para limitar la duración de la exposición total del tejido a los glucocorticoides, de este modo se minimizan los efectos catabólicos, inmunosupresivos y antirreproductivos de estas hormonas (Tsigos & Chrousos, 2002).

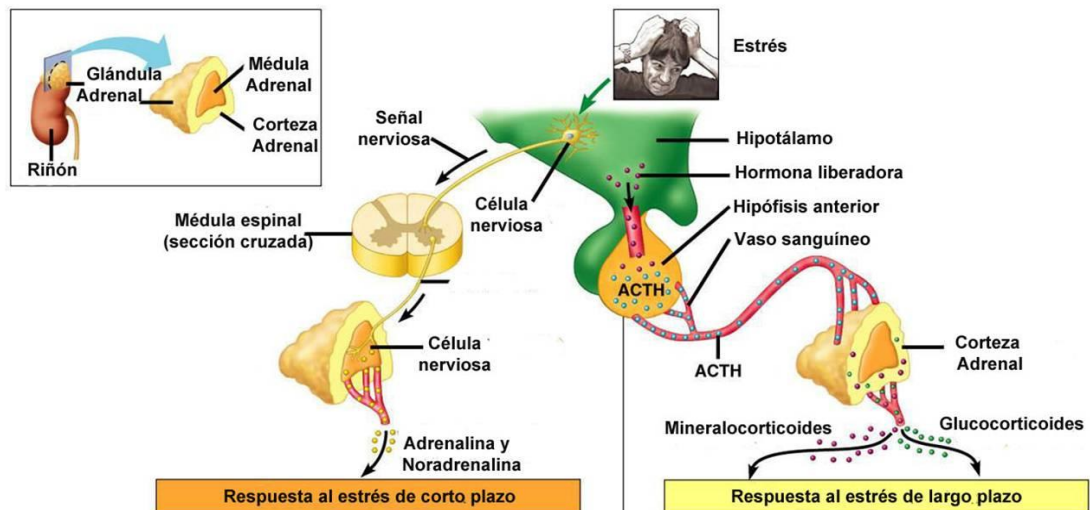


Figura 5. Eje HPA (Hipotálamo–Hipófisis–Corteza Adrenal. Modificado de Pearson Education, Inc. (2005).

### 3.5.1 Paso a través de la barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica es una membrana que protege al encéfalo de sustancias potencialmente dañinas. Está conformada por células endoteliales que establecen uniones estrechas, lo que le confiere poca penetrabilidad y selectividad a las moléculas que pueden atravesarla.

La liberación de las hormonas esteroideas inicia con un estímulo para su producción, una vez sintetizado, su liberación se da por difusión pasiva. La hormona esteroidea fluye a favor del gradiente de concentración creado en el sitio de producción relativo a la dinámica del flujo de la circulación sanguínea. Así que para las hormonas esteroideas, el paso limitante en su liberación es la producción. Estas hormonas son transportadas mediante el sistema circulatorio. Dado que estas hormonas no son solubles en agua, es necesario que se unan a una proteína transportadora del plasma.

En el caso de la corticosterona que es liberada bajo condiciones de estrés o cuando se realiza alguna actividad física que requiera de una mayor producción de energía, entre otras situaciones, se considera que llega a sus estructuras blanco a nivel central pasando libremente a través de la barrera hematoencefálica, dado que es lipofílica y tiene una masa aproximada de 346.6 Da y la barrera hematoencefálica impide el paso de sustancias lipofílicas mayores a 450 KDa.

Con base en la propiedad lipofílica de los glucocorticoides en general y por lo tanto de la corticosterona, es que se pueden difundir pasivamente a través de la

membrana puesto que deben llegar a sus receptores intracelulares para ejercer algunas de sus acciones. Existe evidencia de que la corticosterona cruza tal barrera *in situ*, ya que pudo detectarse en el cerebro de ratas 15 s después de que se inyectó en bolo (Pardridge & Mietus, 1979).

Sin embargo, cabe la posibilidad de que alguno de los transportadores de la barrera hematoencefálica regule el paso de corticosterona, por lo que Mason, Pariante, Jamel, y Thomas (2010) realizaron un estudio, donde encontraron que la glicoproteína P no desempeña un papel importante y/o determinante en el transporte de corticosterona, tampoco encontraron esta función para el transportador polipeptídico de aniones orgánicos 2 (de la familia de OATP), que aunque sí tiene una mayor actividad que la glicoproteína P, no representa una vía principal de entrada al encéfalo.

### **3.5.2 Distribución de los receptores a glucocorticoides**

Para que las hormonas glucocorticoides ejerzan sus efectos es necesario que se unan a sus receptores, éstos se encuentran tanto en el núcleo, como expresados en la membrana celular. Los receptores nucleares están presentes en el interior de la célula y son proteínas que median las acciones de muchos reguladores importantes de la célula. Estos incluyen las hormonas esteroideas (estrógenos, progestinas, andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides, ecdisteroides y vitamina D), hormonas tiroideas y retinoides. Después de asociarse con sus respectivos ligandos, tienen la capacidad de actuar como factores de transcripción en el núcleo de la célula para facilitar la expresión de genes. Aproximadamente el 5% del genoma son blancos glucocorticoides, estos incluyen genes relacionados con receptores, enzimas, neurotransmisores, activación de calcio, citoesqueleto, transporte celular, crecimiento y metabolismo. Los receptores a hormonas peptídicas se localizan en la membrana celular y evocan un segundo mensajero para enviar la señal reguladora, sin embargo, como se mencionó anteriormente, también los glucocorticoides, aunque no sean hormonas peptídicas, se pueden unir a este tipo de receptores, y pueden unirse a aquellos acoplados a proteínas G tanto estimuladoras como inhibitoras (Sandi, 2003).

Existen dos tipos de receptores a glucocorticoides:

Los mineralocorticoides (MR) que tienen una alta afinidad de  $\sim 0.5$  nM. Son ocupados por niveles basales de esteroides adrenales durante el ciclo diurno (en

roedores), se observan niveles de entre un 70-80 % del total de ocupación que puede unirse al receptor (Sandi, 2003). Se distribuyen en áreas del sistema nervioso central como el hipocampo, el *septum* y áreas del tallo cerebral.

Los receptores a glucocorticoides (GR) tienen una afinidad 10 veces menor que los MR, es decir  $\sim 5.0$  nM, cuando hay una elevación en la concentración de glucocorticoides dentro del rango de los incrementos de estrés es cuando se ocupan este tipo de receptores en un rango de aproximadamente el 10% del total de receptores (Sandi, 2003). Estos receptores tienen una amplia distribución en el sistema nervioso, incluyendo áreas como los subcampos de la corteza cerebral, la corteza olfativa, 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 del raquídeo (Morimoto, Morita, Ozawa, Yokoyama, & Kawata, 1996).

Los glucocorticoides median sus efectos por vía de sus receptores intracelulares, el receptor a GR, que pertenece a la familia de receptores de hormonas esteroides que actúan principalmente como factores de transcripción de control genético (Theriault, Boyd, Harrap, Hollenberg, & Connor, 1989; Tsai & O'Malley, 1994). La proteína GR posee una estructura moduladora que consiste en tres grandes dominios: el N-terminal (NTD), el de unión al DNA (DBD) y el de unión al ligando (LBD). El gen GR tiene 10 exones que abarcan una región de 110 kb. Los 184 nucleótidos del exón 1 representan solamente la región 5' no traducida. El exón 2 (1197 pb) codifica la mayor parte del receptor N-terminal, incluyendo el dominio de transactivación constitutiva AF1. Los dos dedos de zinc están implicados en la unión al DNA y son por separado codificados por el exón 3 (167 pb) y el exón 4 (117 pb). Cinco exones (exones 5, 6, 7, 8, 9) juntos constituyen el dominio de unión al ligando. El promotor de GR carece de una secuencia TATA para la activación transcripcional y tampoco tiene un motivo CCAAT en la región cercana a 5'. En cambio se han identificado que es regulado por: varias cajas de GC, el activador de la proteína-1 (AP-1), AP-2, Sp1, elementos de respuesta a AMPc (CRE), Yin Yang1 (YY1), factor nuclear kappa B (NF-kB) y la transcripción de varios factores específicos de sitios de unión.

Esta información es consistente con la idea de que los GR se expresan constitutivamente en cada tipo de célula, pero con un patrón específico para cada tejido (Hache, Tse, Reich, Savory, & Lefebvre, 1999; Hayashi & Su, 2004; Kumar & Thompson, 2005; Necela & Cidlowski, 2004; Tsai & O'Malley, 1994). El empalme

alternativo de pre-RNA genera dos isoformas diferentes de hGR: hGR $\alpha$  y hGR $\beta$ . Además, existe un GR de membrana específico (Bartholome et al., 2004; Jain, Li, Kumar, & Sehgal, 2005). El clásico hGR $\alpha$ , consta de 777 aminoácidos y se expresa en todos los tipos de células. El hGR $\beta$  es de tamaño más pequeño, generado por el corte y empalme del último exón, lo que resulta en una proteína de 742 aminoácidos que diverge en su terminación C, y los últimos 15 aminoácidos del dominio C-terminal son exclusivos para hGR $\beta$ . El hGR $\beta$  parece actuar principalmente como un factor dominante negativo que bloquea la función de hGR $\alpha$  como un factor de transcripción. La relación de expresión entre hGR $\alpha$  y hGR $\beta$  es de hecho esencial para la capacidad de respuesta de glucocorticoides de varias células. Esta relación se puede alterar cambiando el nivel de expresión tanto de hGR $\alpha$  como hGR $\beta$  o de ambos receptores. Proporciones altas de hGR $\alpha$ : correlacionan con la sensibilidad de glucocorticoides, mientras que relaciones más bajas se correlacionan con la resistencia a glucocorticoides (Lewis-Tuffin & Cidlowski, 2006)..

El hGR es una proteína de 94 kDa, y se encuentra en el citoplasma de forma inactiva, donde se forma un complejo con las proteínas de choque térmico (HSP) hsp70, hsp90, p59, la fosfoproteína p23 y FKBP51 (Hache et al., 1999; Pratt, Morishima, Murphy, & Harrell, 2006; Pratt, Scherrer, Hutchison, & Dalman, 1992). El GR se activa mediante la unión a un glucocorticoide que induce una transformación estructural, el desmontaje del complejo multiproteico, seguido por la homodimerización con una segunda molécula GR. El dímero GR luego se une a través de FKBP51 por transporte a lo largo de los microtúbulos que translocan al complejo GR hacia el núcleo (Davies, Ning, & Sanchez, 2002; Hache et al., 1999; Umland, Schleimer, & Johnston, 2002).. En el núcleo, el GR dimerizado se une al surco mayor del DNA a través de su dedo de zinc, que reconoce distintas secuencias de DNA palindrómicas, denominadas elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) (Almawi & Melemedjian, 2002), éstas, que normalmente se encuentra en los genes promotores sensibles a glucocorticoides. La unión del GR a las GRE inducen un cambio conformacional en el receptor (Starr, Matsui, Thomas, & Yamamoto, 1996). La interacción alostérica promueve el reclutamiento de varios co-activadores complejos críticos para la remodelación de la estructura de la cromatina. La unión del complejo GR con las GRE puede estimular o silenciar los genes respectivos (Adcock & Lane, 2003). El número de copias del GRE difiere entre los promotores de genes, así como en la secuencia de su promotor. Además

la distancia de la GRE a otros sitios de unión del factor de transcripción es importante para los efectos de los glucocorticoides sobre la actividad de los genes. El GR interactúa con factores de iniciación de la transcripción, estas proteínas contienen actividad intrínseca acetilasa de histona, lo que resulta en la apertura de la cromatina del DNA y permiten la unión de la RNA polimerasa II y la transcripción del gen (Bruna, Nicolas, Munoz, Kyriakis, & Caelles, 2003; Deroo & Archer, 2001; Jenkins, Pullen, & Darimont, 2001; Smirnov, 2002). Otros co-activadores complejos tales como el receptor de esteroides coactivador-1, p/CIF, y SWI/SNF y GRIP1/TIF2/NcoA-1 también contribuyen a este proceso de remodelación de la cromatina (Bruna et al., 2003; Deroo & Archer, 2001; Jenkins et al., 2001; Smiley, Subramanian, & Mesulam, 1999).

Además de dirigir la unión a elementos promotores GRE, el GR también trabaja a través de su asociación con otros factores de transcripción. De esta manera el GR puede participar en muchas vías de señalización ampliando la función de GR a través de comunicación cruzada con otras vías de señalización. Por ejemplo, en el hígado del ratón la presencia de glucocorticoides exógenos modula más de 1.300 genes y aquí el GR se une a más de 300 promotores, pero sólo la actividad de 53 genes está regulando la unión directa al ligando GR (Phuc Le et al., 2005). Esta interacción proteína-proteína del GR con otros factores de transcripción no necesita de la translocación de GR activo al núcleo y se produce en el citosol (Wikstrom, 2003).

En el estriado se encuentran presentes ambos tipos de receptores. Resulta interesante que la población de GR es uniforme, sin embargo es menor que la que se observa en el hipocampo, como lo reporta el estudio realizado por Morimoto et al. (1996). También es el caso de la población de MR, que tienen una amplia y homogénea distribución en el estriado, así como en ciertas zonas del hipocampo como CA1, la capa granular, CA2, CA3 y la capa polimórfica (Ahima, Krozowski, & Harlan, 1991).

## **4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

### **4.1 Participación de los glucocorticoides en la consolidación y la evocación de la memoria**

Cuando estamos expuestos a estresores potenciales nuestros cerebros inician procesos que liberan una gran cantidad de neurotransmisores, péptidos y hormonas a



través de todo nuestro cuerpo, todos ellos permiten que nuestro organismo regrese a sus niveles de homeostasis (Joëls & Baram, 2009). En particular, hay dos sistemas que se activan bajo situaciones de estrés: el sistema de acción rápida del sistema nervioso simpático y el sistema de acción lenta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). Las respuestas del sistema nervioso simpático incluyen la liberación de las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina desde la médula adrenal, éstas que causan, por ejemplo el incremento del ritmo cardiaco, aumenta el flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos y prepara al organismo para una respuesta de pelea o huida. La activación del eje HPA conduce a la liberación de los glucocorticoides (principalmente cortisol en humanos y corticosterona en roedores) desde la corteza adrenal. Los glucocorticoides pueden entrar en el cerebro, donde se unen a receptores de mineralocorticoides de alta afinidad y a receptores de glucocorticoides de baja afinidad (Reul & de Kloet, 1985). El estrés ejerce, a través de las catecolaminas y los glucocorticoides, efectos en la salud, la emoción y la cognición (de Kloet, Joels, & Holsboer, 2005). Es de nuestro interés enfocarnos a los efectos que los glucocorticoides tienen en los procesos de aprendizaje y de memoria.

Los recuerdos son entidades altamente dinámicas que se construyen en etapas. Después de la adquisición inicial, los nuevos trazos de memoria, que para este momento son frágiles, se estabilizan en un proceso de consolidación y son reactivados durante la evocación de la memoria, se ha postulado que el trazo de la memoria puede volverse inestable nuevamente, así que se requiere de un proceso de reconsolidación para estabilizarlo (Dudai, 2006). El estrés puede tener un efecto en todos estos procesos, la adquisición, la consolidación, la evocación y la reconsolidación (o extinción).

Los efectos del estrés en la memoria dependen del momento en que un individuo es sometido al estrés. Si un individuo es expuesto a estrés antes del aprendizaje, el proceso de adquisición puede alterarse y subsecuentemente la memoria puede incrementarse (Domes, Heinrichs, Reichwald, & Hautzinger, 2002; Schwabe, Bohringer, Chatterjee, & Schachinger, 2008; Smeets, Giesbrecht, Jelicic, & Merckelbach, 2007) o disminuir (Diamond et al., 2006; Elzinga, Bakker, & Bremner, 2005; Kirschbaum, Wolf, May, Wippich, & Hellhammer, 1996). La dirección de los efectos del estrés previos al aprendizaje está influida por muchas variables, como es el balance emotivo del material aprendido (Payne et al., 2007) o los intervalos entre el episodio estresor y la experiencia del aprendizaje (Diamond, Campbell, Park, Halonen,

& Zoladz, 2007). Otro factor importante puede ser el momento en que se prueba la memoria, si es inmediatamente después del aprendizaje, durante el pico en los niveles de noradrenalina, ligeramente después cuando los niveles de glucocorticoides son altos o aún más tardíamente, cuando a pesar de que todos los niveles hormonales han vuelto a sus niveles basales, puede persistir la acción genómica de estas hormonas. En otras palabras, el efecto del estrés sobre la memoria, cuando éste se presenta previo al aprendizaje, depende de la medida en que afecta a los procesos de adquisición, consolidación y evocación.

El proceso de consolidación es generalmente favorecido por el estrés. Existe evidencia de este fenómeno tanto en estudios realizados en humanos como en roedores, donde muestran que la administración de glucocorticoides u otros estresores, durante una pequeña ventana de tiempo después del aprendizaje, facilita la consolidación de la memoria (Andreano & Cahill, 2006; Beckner, Tucker, Delville, & Mohr, 2006; Buchanan & Lovallo, 2001; Cahill, Gorski, & Le, 2003; Roozendaal & McGaugh, 1996; Roozendaal, Okuda, Van der Zee, & McGaugh, 2006b; Smeets, Otgaar, Candel, & Wolf, 2008). Estos efectos aparecen particularmente fuertes cuando se trata de material con alto contenido emotivo. Por ejemplo, un grupo de participantes que fueron estresados después de observar una serie de imágenes con contenido neutral o emotivo, recordaron con mayor facilidad las imágenes emotivas en comparación con el grupo control que no fue sometido a estrés, mientras que no se observó efecto del estrés en la evocación de las imágenes neutras (Cahill et al., 2003). De manera similar, los glucocorticoides administrados después del entrenamiento en una tarea de reconocimiento de objetos, dio como resultado un efecto facilitador en la subsecuente prueba en ratas cuya experiencia en el entrenamiento fue novedosa, pero no se observó esa facilitación en ratas habituadas previamente al contexto de la tarea, con la finalidad de reducir el efecto emotivo de la experiencia novedosa (Roozendaal, Okuda, de Quervain, & McGaugh, 2006a). En contraste a la consolidación de la memoria, la evocación muestra un deterioro por efecto del estrés (aunque Buchanan & Tranel, 2008; Schwabe et al., 2009 han encontrado lo contrario), aunque esto podría ser el resultado de la competencia entre una adquisición de nueva información y la exposición al estrés (de Kloet, Oitzl, & Joëls, 1999; Diamond et al., 2007). La exposición al estrés o la administración de glucocorticoides en un corto tiempo antes de la prueba de retención reduce el desempeño de la memoria tanto en humanos como en roedores (Buchanan,

Tranel, & Adolphs, 2006; de Quervain, Roozendaal, & McGaugh, 1998; de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh, & Hock, 2000; Kuhlmann, Piel, & Wolf, 2005; Lupien et al., 2002; Roozendaal, 2003; Schwabe & Wolf, 2010). Otra vez, estos efectos pueden ser mayores en el caso del aprendizaje de materiales con contenido emotivo (Kuhlmann et al., 2005; Roozendaal et al., 2003; Smeets et al., 2009).

Aunque muchos estudios se han enfocado a los efectos del estrés antes del aprendizaje, hay evidencia de que el estrés puede influir a la memoria después del aprendizaje o antes de la prueba de retención, esto sugiere que el estrés afecta también a la reconsolidación y/o a la extinción. La administración de glucocorticoides después de la evocación, deteriora el futuro recuerdo de esa memoria ya evocada una vez (Cai, Blundell, Han, Greene, & Powell, 2006; Maroun & Akirav, 2008; Wang, Zhao, Ghitza, Li, & Lu, 2008). En concordancia con estos hallazgos, hay evidencia de que el estrés puede también interferir con la reconsolidación de la memoria en humanos (Schwabe, Schächinger, de Kloet, & Oitzl, 2010; Zhao, Zhang, Shi, Epstein, & Lu, 2009).

Para redondear la información presentada hasta este momento, podemos afirmar que los efectos del estrés sobre la memoria, son críticamente dependientes del tiempo. Existe una amplia evidencia que indica que los efectos del estrés tanto en la consolidación como en la evocación de la memoria, requiere de la actividad de los glucocorticoides y la noradrenalina en la amígdala basolateral (Roozendaal, Barseganyan, & Lee, 2008; Roozendaal, McEwen, & Chattarji, 2009; Roozendaal et al., 2006a). Como ya mencionamos antes, los glucocorticoides liberados durante episodios estresantes pueden cruzar la barrera hematoencefálica y unirse a receptores de mineralocorticoides y glucocorticoides en las áreas límbicas del cerebro (Reul & de Kloet, 1985). De manera contraria, las catecolaminas no pueden cruzar la barrera hematoencefálica, ellas activan a adrenoreceptores en las terminaciones aferentes vagales en el núcleo del tracto solitario (Williams & Clayton, 2001). Las células noradrenérgicas presentes en el núcleo del tracto solitario estimulan a la amígdala basolateral de manera directa o indirecta a través del *locus coeruleus*. En la amígdala basolateral, los  $\beta$ -adrenoreceptores se acoplan directamente a la adenilato ciclasa para estimular la formación de AMPc. Los glucocorticoides afectan al sistema presináptico en células noradrenérgicas del tallo cerebral que proyectan hacia la amígdala basolateral e interactúan con su sistema postsináptico  $\beta$ -adrenérgico a través de adrenoreceptores. Hay evidencia que sugiere que los efectos rápidos de los glucocorticoides en sistema

noradrenérgico puede estar mediado por la unión a receptores de membrana que activan a proteínas G en cascadas de señalización no genómicas que permiten alteraciones rápidas en la excitabilidad neuronal (Barsegyan, Mackenzie, Kurose, McGaugh, & Roozendaal, 2010; Karst, Berger, Erdmann, Schutz, & Joels, 2010; Karst et al., 2005; Roozendaal et al., 2010).

La activación noradrenérgica a cargo de los glucocorticoides en la amígdala basolateral, podría estar involucrada en procesos de memoria que involucran otras áreas del cerebro, como el hipocampo y la corteza prefrontal. A partir de esta suposición surgió la necesidad de probar varias predicciones, unas de las más importantes están relacionadas con la disminución de los efectos del estrés en la memoria, tras el bloqueo de los glucocorticoides, el incremento de la excitación noradrenérgica y la lesión o inactivación de la amígdala basolateral. Actualmente hay evidencia para cada una de estas predicciones. La remoción de los glucocorticoides, por adrenalectomía o inhibición de su síntesis por efecto de la metirapona, deteriora la consolidación de la memoria (Oitzl & de Kloet, 1992; Roozendaal, Bohus, & McGaugh, 1996). Además el bloqueo farmacológico del receptor a glucocorticoides en el cerebro o directamente en la amígdala basolateral tiene un efecto negativo en la consolidación de la memoria (Oitzl & de Kloet, 1992; Oitzl, Reichardt, Joels, & de Kloet, 2001; Roozendaal & McGaugh, 1997b), esto indica el importante papel de estos receptores en el efecto de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria. La administración de agonistas a receptores de glucocorticoides dentro del sistema paraventricular o directamente en el hipocampo reveló una facilitación dependiente de la dosis en la memoria espacial (Oitzl, Fluttert, Sutanto, & de Kloet, 1998) destacando la relevancia que tiene el balance de la activación de los receptores a glucocorticoides en el hipocampo en la consolidación de la memoria. La administración de agonistas a  $\beta$ -adrenoreceptores como el propanolol o el atenolol, bloquean la influencia de los glucocorticoides en los procesos de memoria (Quirarte, Roozendaal, & McGaugh, 1997; Roozendaal, Quirarte, & McGaugh, 2002). De manera similar, se observó que los glucocorticoides no tuvieron efecto en ratas habituadas previamente al contexto experimental del entrenamiento (Okuda, Roozendaal, & McGaugh, 2004). Corroborando la idea de que la excitación inducida por la actividad noradrenérgica es la clave de los efectos de los glucocorticoides en la memoria, los efectos de los glucocorticoides se observaron nuevamente en ratas habituadas a las que se les administró el antagonista a  $\alpha$ -

adrenoreceptores, que permite el incremento de la estimulación noradrenérgica (Roozendaal et al., 2006b).

Sabemos que el efecto de los glucocorticoides y las catecolaminas en la memoria está mediado por la amígdala (McGaugh, 2000), en particular por el núcleo basolateral. La administración de un agonista a receptores de glucocorticoides dentro de la amígdala basolateral favoreció la consolidación de la memoria, mientras que su administración en áreas centrales de la amígdala no tuvo ningún efecto (Roozendaal & McGaugh, 1997b). Además, la lesión selectiva o inyección de antagonistas a los  $\beta$ -adrenoreceptores en la amígdala basolateral, bloqueó el efecto favorecedor de los glucocorticoides administrados después del entrenamiento (Quirarte et al., 1997; Roozendaal & McGaugh, 1996). Aunque la amígdala puede estar muy involucrada en el almacenaje de memorias de condicionamiento al miedo (LeDoux, 1996), es importante notar que la amígdala no es el sitio de almacén para las memorias espaciales o declarativa (Packard & Teather, 1998). Para estas formas de memoria, la amígdala actúa como un modulador de los procesos de memoria en otras regiones del cerebro (McGaugh, 2000). Por ejemplo, la administración de un agonista a receptores de glucocorticoides dentro del hipocampo favorece la memoria, mientras que una lesión o la infusión de un antagonista a  $\beta$ -adrenoreceptores en la amígdala basolateral, cancela estos efectos (Roozendaal & McGaugh, 1997a; Roozendaal et al., 1999). Otros estudios han mostrado que la amígdala basolateral tiene efecto en los procesos dependientes de glucocorticoides en el hipocampo (Akirav & Richter-Levin, 2002; Kim & Baxter, 2001; Kim, Koo, Lee, & Han, 2005).

Como ya mencionamos, los efectos del estrés y los glucocorticoides en la memoria, son más pronunciados cuando se presenta material emotivo (Cahill et al., 2003; Kuhlmann et al., 2005) que da lugar a la activación noradrenérgica. La administración de propanolol, antagonista a  $\beta$ -adrenoreceptores, previene los efectos de la administración de glucocorticoides en los procesos de memoria (de Quervain, Aerni, & Roozendaal, 2007; Schwabe et al., 2009), y los efectos de los glucocorticoides pueden desaparecer cuando los individuos probados en un ambiente poco estimulante (Kuhlmann & Wolf, 2006). En estudios de imagen por resonancia magnética, también se ha confirmado que la amígdala es el lugar donde se llevan a cabo las interacciones entre los glucocorticoides y la noradrenalina (van Stegeren et al., 2007). Este estudio muestra que los participantes que responden con altos niveles de cortisol, mostraron una

activación mayor de la amígdala ante imágenes emotivas, comparados con participantes que responden con bajos niveles de cortisol. De manera muy clara, este efecto del cortisol endógeno en la actividad de la amígdala desapareció cuando los participantes fueron tratados con propanolol antes de presentarles las imágenes. Otro estudio de resonancia magnética mostró que la administración combinada de hidrocortisona y un agonista a  $\alpha$ -adrenoreceptores, que permiten el incremento de la estimulación noradrenérgica, tornó la activación de la amígdala y el hipocampo en una desactivación de la corteza prefrontal (van Stegeren, Roozendaal, Kindt, Wolf, & Joels, 2010). La reducción en la activación de la amígdala y el hipocampo correlaciona con los efectos facilitadores de la memoria ante la exposición al estrés (Henckens, Hermans, Pu, Joels, & Fernandez, 2009). Tal vez, la entrada del hipocampo durante situaciones de estrés, puede estar caracterizada por una gran parte de la información irrelevante, lo que dificulta una separación clara entre la información relacionada con la tarea y la que carece de esta relación. El estrés puede reducir la actividad del hipocampo, dejando que la actividad en la sinapsis relacionada con la codificación de eventos estresores permanezca intacta. Estos hallazgos también sugieren que la activación simultánea de los glucocorticoides y la noradrenalina, cambia los patrones de la actividad en el cerebro de tal manera que puede contribuir a efectos diferenciales del estrés en diferentes procesos de la memoria.

De hecho, hay hallazgos de los estudios con roedores que indican que los mismos glucocorticoides que facilitan la consolidación de la memoria pueden perjudicar la recuperación de la memoria y la memoria de trabajo (Roozendaal et al., 2008). Todos estos efectos parecen depender de la activación de los receptores de membrana a glucocorticoides y a una acción rápida de efectos no genómicos de los glucocorticoides de la corteza prefrontal (Barsegyan et al., 2010; Roozendaal et al., 2010), así como las interacciones funcionales entre la corteza prefrontal y la amígdala basolateral (Roozendaal et al., 2009). Así, la actividad concurrente de los glucocorticoides y el sistema noradrenérgico parecen desplazarse en los sistemas cerebrales de una manera que favorece la consolidación (Roozendaal et al., 2002).

En resumen, la influencia interactiva de las actividades de los glucocorticoides y la noradrenalina ha sido mostrada en diferentes tareas y sistemas de memoria, incluyendo la memoria espacial dependiente del hipocampo y la memoria de trabajo dependiente de la corteza prefrontal (Roozendaal & McGaugh, 1997b; Roozendaal et

al., 2004). Además, hay evidencia basta de que los efectos del estrés tanto en la consolidación como en la evocación de la memoria requieren de la acción de los glucocorticoides y la noradrenalina en la amígdala basolateral (Roozendaal, 2002; Roozendaal et al., 2006a).

El estrés puede facilitar o deteriorar la memoria. Estos efectos opuestos se deben a los cambios que provoca el estrés en la actividad de diferentes áreas del cerebro. Otro modelo asume que el estrés mejora la memoria si se experimenta dentro del contexto en que tuvo lugar el aprendizaje y si las hormonas y neurotransmisores, que son liberados en respuesta al estrés actúan en aquellos circuitos cerebrales que son activados por el aprendizaje. Por otro lado, el estrés causa un deterioro en la memoria si está fuera del contexto de aprendizaje (Joels, 2006). Este punto de vista se basa en los diferentes tiempos de acción de las catecolaminas y los glucocorticoides. Como ya mencionamos, las catecolaminas tienen una acción relativamente rápida, mientras que los glucocorticoides tienen acción genómica y tienen efectos rápidos no genómicos que son mediados por receptores unidos a membrana (Groeneweg, Karst, de Kloet, & Joels, 2011; Karst et al., 2010; Karst et al., 2005). Se ha propuesto que las catecolaminas y los glucocorticoides facilitan los procesos de aprendizaje y de memoria a corto tiempo. La acción genómica mediada por glucocorticoides, además, puede suprimir el procesamiento de nueva información y por lo tanto deteriorar los procesos de memoria no relacionados con la liberación de glucocorticoides. Este modelo puede explicar los aparentemente paradójicos efectos del estrés en la memoria, dependientes del tiempo. Si un individuo es estresado en un tiempo previamente cercano, durante o inmediatamente después del aprendizaje, rápidamente actúan las catecolaminas y los efectos no genómicos de los glucocorticoides facilitando la adquisición de la información. Sin embargo, si un individuo está expuesto a estrés durante un tiempo considerable antes del aprendizaje y por lo tanto, la acción genómica de los glucocorticoides se encuentra activa durante el aprendizaje, el estrés puede impedir la adquisición de un nuevo aprendizaje y deteriorar el proceso de evocación de memoria, esto puede deberse al hecho de que con frecuencia no hay una relación entre el estresor y la prueba de memoria (Buchanan et al., 2006; de Quervain et al., 1998; Kuhlmann et al., 2005). De manera alternativa, el deterioro en la evocación de la memoria inducido por estrés puede ser visto como un indicador de la facilitación del aprendizaje de nuevos procesos, en los que el episodio estresor compite con actividades cognitivas como es la supresión de la

evocación de información previamente aprendida (de Kloet et al., 1999; Diamond, Park, & Woodson, 2004; Roozendaal et al., 2002). De manera similar, si se presenta el estrés después de la evocación de la memoria, puede incrementar el almacenaje del evento estresor, dejando menos capacidades para la reestabilización o reactivación de la información y por lo tanto da lugar a un deterioro en la reconsolidación (Schwabe & Wolf, 2010). Hay evidencia convergente entre los niveles celular y conductual que apoyan este modelo. Las hormonas del estrés, como la noradrenalina y los glucocorticoides pueden facilitar los procesos de aprendizaje a nivel sináptico. Está bien documentado que la noradrenalina fortalece los contactos sinápticos en el hipocampo (Katsuki, Izumi, & Zorumski, 1997). Además, la noradrenalina facilita la inducción de potenciaciones a largo plazo (Gelinas & Nguyen, 2005; Hopkins & Johnston, 1984; Huang & Kandel, 1996) que es ampliamente considerado como uno de los principales mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje y la memoria. Los glucocorticoides pueden también dar lugar a efectos facilitadores la transmisión glutamatérgica por mecanismos no genómicos en el hipocampo y la amígdala (Karst et al., 2010; Karst et al., 2005). La acción genómica de los glucocorticoides suprime la potenciación a largo plazo en el hipocampo y la amígdala (Diamond et al., 2007; Kavushansky & Richter-Levin, 2006; Kim & Diamond, 2002). Las diferencias funcionales entre la acción temprana (no genómica) y tardía (genómica) de los glucocorticoides, puede observarse a nivel sistémico. Por ejemplo, un estudio de resonancia magnética en humanos mostró que los glucocorticoides desensibilizan a la amígdala cuando se administran 75 minutos antes de la presentación de caras temibles o felices, lo que puede favorecer la atención. La capacidad de respuesta de la amígdala ante caras temibles terribles se normalizó de nuevo cuando los participantes recibieron glucocorticoides 285 min antes de que vieran esas caras (Henckens, van Wingen, Joels, & Fernandez, 2010), que apunta a un efecto específico. De manera similar, otro estudio en resonancia magnética encontró una mayor actividad en el hipocampo y la amígdala poco después de la inyección de glucocorticoides, pero una actividad reducida a intervalos de tiempo posterior (Lovallo, Robinson, Glahn, & Fox, 2010).

Diversos estudios han demostrado que la liberación de glucocorticoides alrededor del momento del aprendizaje mejora la memoria. Ratas entrenadas a temperaturas de 19°C en el laberinto acuático de Morris, condiciones estresantes que permiten un incremento de corticosterona, muestran una mejor memoria de largo plazo



en comparación con ratas entrenadas en agua a 25°C (Sandi, Loscertales, & Guaza, 1997). Aunque estos efectos presentan una dependencia a la dosis (Joels, 2006; Salehi, Cordero, & Sandi, 2010), la interferencia farmacológica o genómica con la funcionalidad de los receptores a glucocorticoides durante el aprendizaje, deteriora la subsecuente retención (Oitzl & de Kloet, 1992; Oitzl et al., 2001). En paralelo con la idea de que el estrés facilita la memoria sólo si hay una convergencia entre la experiencia estresora y el episodio de aprendizaje en tiempo y espacio, un estudio de electroencefalografía encontró que el estrés presentado poco antes del aprendizaje de imágenes neutrales y emotivas negativamente, aumenta la orientación hacia los estímulos negativos, esto se refleja en una mayor magnitud de potenciales positivos tardíos. Curiosamente, estos cambios en la actividad cerebral inducidos por el estrés muestran una correlación positiva con las pruebas repetidas 24 horas después (Weymar, Schwabe, Low, & Hamm, 2012). De manera similar, el estrés poco antes del aprendizaje de material fuertemente relacionado o sin relación a estresores de excitación alta o baja, mejoró selectivamente a la memoria relacionada con factores de estrés relacionados con estímulos de excitación alta (Smeets et al., 2009). Sin embargo, en otro estudio, la memoria para palabras relacionadas o no relacionadas con los factores de estrés, se vio afectada cuando los participantes fueron estresados durante el aprendizaje (Schwabe & Wolf, 2010). Estos hallazgos sugieren que un episodio estresante puede actuar como un distractor durante el aprendizaje y que una relación simple entre el factor estresante conceptual y material de aprendizaje no es suficiente para mejorar la memoria. Es tentador especular que el estrés en el momento del aprendizaje promueve especialmente la retención de la información que es funcionalmente relevante para hacer frente a la experiencia estresante, tal como la ubicación de la plataforma de escape en el laberinto de agua.

En resumen, este modelo proporciona una explicación a los efectos opuestos del estrés sobre la memoria: el estrés aumenta la memoria si se vive en el mismo contexto del episodio de aprendizaje, pero deteriora a la memoria cuando está fuera del contexto de aprendizaje.

## 4.2 Participación del estriado y los glucocorticoides

En la vida cotidiana, la memoria se utiliza sobre todo para referirse a la memoria episódica dependiente del hipocampo. Del mismo modo, en las últimas décadas, la investigación acerca del estrés y la memoria se ha centrado principalmente en los procesos de memoria dependientes del hipocampo (Lupien & Lepage, 2001). Sin embargo, la memoria no es una entidad única, está compuesta por múltiples sistemas de memoria relacionadas con el hipocampo y con otras estructuras (Squire, 2004), hay pruebas de que el estrés también puede afectar a la consolidación de la memoria de formas independientes al hipocampo (Miranda, Quirarte, Rodriguez-Garcia, McGaugh, & Roozendaal, 2008; Roozendaal et al., 2010). Uno de los sistemas de memoria independiente al hipocampo es el estriado.

Durante mucho tiempo, el estriado se consideró sobre todo un área de función motora, pero ahora existe un amplio consenso en que tiene también funciones mnemónicas (Graybiel, 2008; Packard & Knowlton, 2002; White, 1997). Por lo que ha surgido también la necesidad de responder a la pregunta de si la memoria dependiente del estriado está influenciada, al igual que en otras estructuras, por el estrés. Aunque hay una moderada expresión de receptores a hormonas del estrés en esta estructura (Morimoto et al., 1996), existe evidencia que indica que el estrés y los glucocorticoides afectan la memoria dependiente del estriado. La administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria, mejora el aprendizaje (Medina et al., 2007). Sin embargo cuando se aplica un tratamiento de corticosterona intraestriatal no se ve afectada la memoria de contexto, lo que sugiere que la corticosterona puede tener efectos de facilitación en la memoria de procedimiento o aspectos implícitos de la tarea. Esta idea está apoyada por un estudio (Quirarte et al., 2009) en el que se administró corticosterona en el estriado dorsal de ratas antes de ser entrenadas en la tarea de laberinto de agua, que requiere de la memoria espacial dependiente del hipocampo (Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986), o en una versión de esta tarea en la que se presentan claves espaciales y que depende de la memoria estímulo-respuesta a cargo del estriado dorsal (Packard & Knowlton, 2002). La administración de corticosterona en el estriado dorsal mejoró la memoria para la versión donde se presentaron claves espaciales pero no para la versión

espacial, lo que indica que los glucocorticoides actúan en el estriado dorsal para mejorar la consolidación de la memoria de respuesta a estímulos.

Los efectos de las hormonas de estrés sobre la memoria dependiente del estriado requieren que la amígdala basolateral esté intacta (Packard & Teather, 1998), la administración de un antagonista a  $\beta$ -adrenocceptores en la amígdala basolateral, eliminó los efectos de las inyecciones de glucocorticoides en el estriado (Quirarte et al., datos no publicados), lo que sugiere que el mecanismo subyacente a los efectos del estrés sobre la memoria dependiente del estriado es muy similar al que se presentan sobre la memoria dependiente del hipocampo.

## **5. JUSTIFICACIÓN**

Tomando en cuenta los antecedentes previamente presentados, sabemos que los glucocorticoides, en conjunto con ciertas estructuras pertenecientes a los ganglios basales, o que tienen conexión con éstas, juegan un papel importante en los procesos de aprendizaje y de memoria. La mayoría de los trabajos hasta ahora realizados, se han centrado en el proceso de consolidación de la memoria, dejando aun preguntas sin resolver acerca de la participación de estas hormonas y estructuras en el proceso de evocación. Es por esto que nos interesa conocer si existe una participación de los glucocorticoides estriatales durante la evocación de la memoria de la tarea de evitación inhibitoria, así como también establecer, en caso de que exista esta participación, las dosis de corticosterona que producen deterioro en la evocación, al ser administradas en el estriado dorsal de ratas, antes de la prueba de retención de la tarea de evitación inhibitoria.

## **6. HIPÓTESIS**

La administración del glucocorticoide (corticosterona) en el estriado dorsal de ratas antes de la prueba de retención provocará deterioro en la memoria de la tarea de evitación inhibitoria.

La administración del antagonista a receptores de glucocorticoides RU486 impedirá el deterioro en la memoria provocado por la administración del glucocorticoide (corticosterona) en el estriado dorsal de ratas antes de la prueba de retención en la memoria de la tarea de evitación inhibitoria.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo General**

Establecer la participación de los glucocorticoides estriatales durante la evocación de la memoria de la tarea de evitación inhibitoria.

### **7.2 Objetivos Particulares**

Determinar la dosis de corticosterona, que administrada en el estriado dorsal de ratas 30 minutos antes de la prueba de retención de la tarea de evitación inhibitoria, produce deterioro en la evocación.

Determinar el efecto de la corticosterona administrada en el estriado dorsal de ratas 60 minutos antes de la prueba de retención de la tarea de evitación inhibitoria.

Determinar si el antagonista a receptores de glucocorticoides RU486 impide el deterioro en la memoria provocado por la corticosterona, cuando éstos son administrados en el estriado dorsal de ratas antes de la prueba de retención de la tarea de evitación inhibitoria.

## **8. MATERIALES Y MÉTODOS**

Los protocolos experimentales que se describirán a continuación fueron aprobados 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 (2011)

### **8.1 Sujetos**

Se utilizaron ratas macho adultas (250–350 g al momento de la cirugía) obtenidas del bioterio del Instituto de Neurobiología, de la Universidad Nacional Autónoma de México, se mantuvieron individualmente en una habitación a una temperatura controlada (24°C) y bajo un ciclo de 12-h luz/12-h oscuridad (07:00–1900 h de luz encendida) con acceso a alimento y agua *ad libitum*.

### **8.2 Cirugía**

Bajo anestesia con pentobarbital sódico (50 mg/kg, ip), se implantaron cánulas bilateralmente (11-mm de largo; calibre 23) en el estriado dorsal (coordinadas: anteroposterior, a 0.0 mm de bregma; mediolateral, a 6.2 mm del centro; dorsoventral, a 4.2 mm de la superficie del cráneo), de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (2005). Las cánulas fueron fijadas al cráneo con dos tornillos de anclaje y cemento dental y se colocó un tapón estilete de 11-mm de largo en el interior de cada cánula para mantener la permeabilidad de éstas, mismo que se retiró para la infusión de las drogas. Las ratas permanecieron en recuperación un mínimo de 7 días antes del inicio del entrenamiento.

### **8.3 Sesión de entrenamiento**

El entrenamiento se llevó a cabo en una cámara de evitación inhibitoria, ésta consiste en una caja dividida en dos compartimentos separados por una puerta deslizable en forma de guillotina, uno de los compartimentos está iluminado, mientras que el otro está oscuro. La rata se colocó en el compartimento iluminado, se le permitió explorar durante 10 segundos y entonces la puerta se abrió, la rata cruzó al compartimiento oscuro (debido a su fotofobia innata); y una vez que colocó las cuatro patas ahí, se le administró un choque eléctrico en las patas (0.8 o 1 mA) y se registró el tiempo que tardó en pasar al lado oscuro de la cámara (latencia de adquisición).

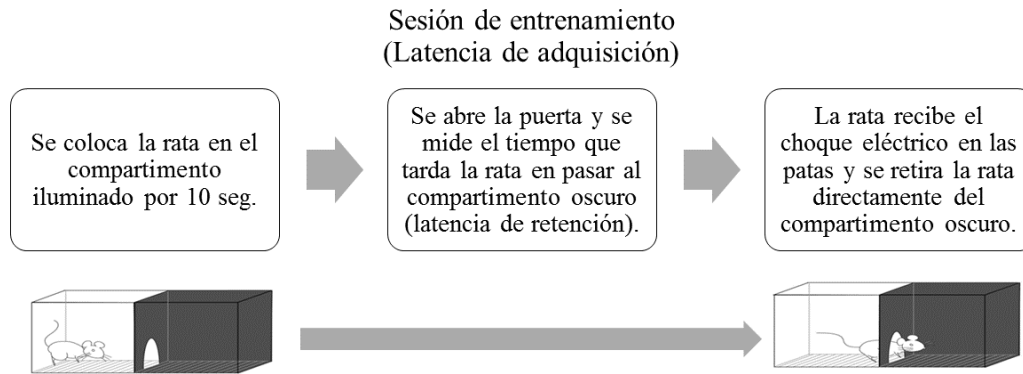


Figura 6. Diagrama de la secuencia de pasos durante la sesión de entrenamiento.

## 8.4 Sesión de prueba

Cuarenta y ocho horas después se repitió el procedimiento, esta vez no se aplicó el choque eléctrico y se registró de nueva cuenta el tiempo que tarda en pasar al compartimiento en el que se le aplicó el choque durante el entrenamiento (latencia de retención).

### 8.4.1 Experimento 1

Se administró vehículo de corticosterona a dos grupos de ratas independientes de manera bilateral en el estriado dorsal 30 minutos antes de la prueba de retención. El vehículo se administró en un volumen de 1  $\mu$ l para cada estriado usando agujas de calibre 30 conectadas a jeringas Hamilton de 10  $\mu$ l con tubería de polietileno. Las agujas de inyección sobresalieron 1.0 mm debajo de la punta de la cánula, y se inyectó durante un período de 60 segundos con una bomba de jeringa automática (WPI, modelo 220i). Las agujas de inyección se mantuvieron dentro de la cánula guía por un período adicional de 60 segundos para maximizar la difusión de la punta del inyector.

### 8.4.2 Experimento 2

Se administró a cuatro grupos independientes de ratas corticosterona (3, 5, 10, o 20 ng; de Sigma-Aldrich) y un grupo vehículo de corticosterona bilateralmente en el estriado dorsal 30 minutos antes de la prueba de evitación inhibitoria. La corticosterona fue primero disuelta en etanol al 100% y consecutivamente se diluyó en solución salina hasta alcanzar las concentraciones apropiadas. La corticosterona se administró en un volumen de 1  $\mu$ l para cada estriado usando agujas de calibre 30 conectadas a jeringas

Hamilton de 10 µl con tubería de polietileno. Las agujas de inyección sobresalieron 1.0 mm debajo de la punta de la cánula, y se inyectó durante un período de 60 segundos con una bomba de jeringa automática (WPI, modelo 220i). Las agujas de inyección se mantuvieron dentro de la cánula guía por un período adicional de 60 segundos para maximizar la difusión de la punta del inyector.

#### **8.4.3 Experimento 3**

Se administró a grupos independientes de ratas corticosterona (5 ng; de Sigma-Aldrich) y a un grupo vehículo de corticosterona bilateralmente en el estriado dorsal 60 minutos antes de la prueba de evitación inhibitoria. La corticosterona fue primero disuelta en etanol al 100% y consecutivamente se diluyó en solución salina hasta alcanzar las concentraciones apropiadas. La corticosterona se administró en un volumen de 1 µl para cada estriado usando agujas de calibre 30 conectadas a jeringas Hamilton de 10 µl con tubería de polietileno. Las agujas de inyección sobresalieron 1.0 mm debajo de la punta de la cánula, y se inyectó durante un período de 60 segundos con una bomba de jeringa automática (WPI, modelo 220i). Las agujas de inyección se mantuvieron dentro de la cánula guía por un período adicional de 60 segundos para maximizar la difusión de la punta del inyector.

#### **8.4.4 Experimento 4**

Se administró a grupos independientes de ratas un antagonista a receptores GR RU38486 (17β-hidroxi-11β-(4- dimetilaminofenil)-17α-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-uno; 10 ng en 1µl; Sigma-Aldrich)) bilateralmente en el estriado dorsal y 30 minutos después, se administró corticosterona (5 ng; de Sigma-Aldrich) o vehículo, también bilateralmente en el estriado dorsal, 30 minutos después se realizó la prueba de evitación inhibitoria. El antagonista RU38486 fue primero disuelto en etanol 100% y diluido subsecuentemente en solución salina hasta alcanzar la concentración apropiada. La corticosterona fue primero disuelta en etanol al 100% y consecutivamente se diluyó en solución salina hasta alcanzar las concentraciones apropiadas. RU38486 y la corticosterona fueron administrados en un volumen de 1 µl para cada estriado usando agujas de calibre 30 conectadas a jeringas Hamilton de 10 µl con tubería de polietileno. Las agujas de inyección sobresalieron 1.0 mm debajo de la punta de la cánula, y se inyectó durante un período de 60 segundos con una bomba de jeringa automática (WPI,



modelo 220i). Las agujas de inyección se mantuvieron dentro de la cánula guía por un período adicional de 60 segundos para maximizar la difusión de la punta del inyector.

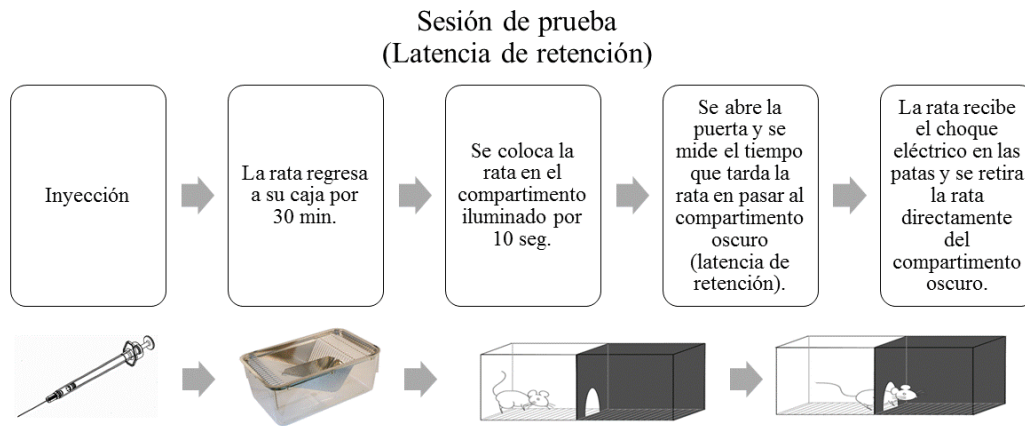


Figura 7. Diagrama de la secuencia de pasos durante la sesión de prueba.

## 8.5 Histología

Al término de las pruebas del comportamiento, las ratas se anestesiaron con una sobredosis de pentobarbital sódico y perfundidas vía cardíaca con solución salina isotónica, seguida de formaldehído al 4%. Las ratas fueron decapitadas para extraer los cerebros, mismos que fueron sumergidos en una solución de formaldehído al 4%. Se realizaron cortes coronales de 50  $\mu\text{m}$  en un criostato, se tiñeron con violeta de cresilo y se examinaron bajo un microscopio fotónico por un observador ciego a la condición de tratamiento de drogas.

## 8.6 Análisis estadísticos

Los datos obtenidos como resultado de la tarea de evitación inhibitoria (latencias de adquisición y de retención) se analizaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, se seleccionó esta prueba debido al corte arbitrario de 600 segundos en la duración de la prueba. Mediante este análisis se determinó si las mediciones realizadas fueron o no significativamente diferentes. Las hipótesis fueron evaluadas con un nivel de significancia menor o igual a 0.05.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Experimento 1

Se analizó el efecto de dos diferentes intensidades de choque (0.8 y 1.0 mA) sobre la retención de grupos independientes de ratas. Se les administró la solución del vehículo de corticosterona que se utilizaría en los subsiguientes experimentos 30 minutos antes de la prueba de retención. Esto, con la finalidad de determinar la intensidad de choque efectiva para asegurar que las ratas aprendieran la tarea. Analizando las latencias de adquisición (Figura 8A) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos utilizando la prueba U de Mann-Whitney ( $U= 24.0$ ,  $p= 0.4418$ ).

Posterior a esto, se analizaron los datos obtenidos durante la evocación (latencia de retención). Se encontraron diferencias significativas utilizando la prueba U de Mann-Whitney ( $U= 7.0$   $p= 0.0045$ ) al comparar los dos grupos estudiados se encontró que el grupo de ratas que recibió la intensidad de choque de 1.0 mA tuvo una mayor retención que el grupo de 0.8 mA (Figura 8).

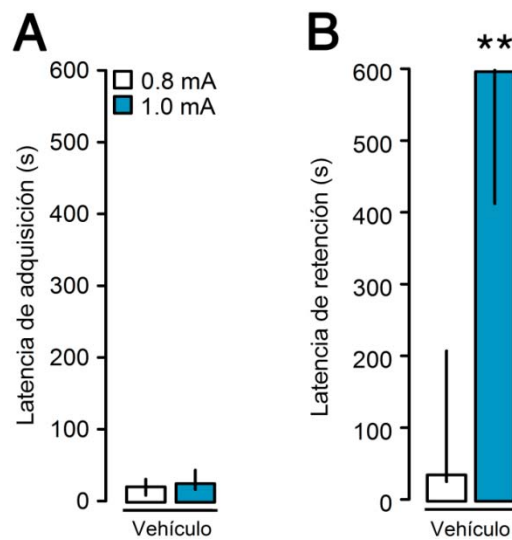


Figura 8. A. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de adquisición (s) de grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de la corticosterona y se entrenaron con la intensidad de choque de 0.8 mA o 1.0 mA. B. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de la corticosterona y se entrenaron con la intensidad de choque de 0.8 mA o 1.0 mA \*\*  $p \leq 0.01$  con respecto al grupo vehículo.

## 9.2 Experimento 2

Una vez determinada la intensidad de choque efectiva (1.0 mA) para los fines de este experimento, se realizó el segundo experimento, éste consistió en comparar el efecto de diferentes dosis de corticosterona (3, 5, 10 o 20 ng) administrada 30 minutos antes de la prueba de retención.

Al analizar la latencia de adquisición (Figura 9A) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos comparados mediante la prueba Kruskal-Wallis ( $H= 3.22$   $p= 0.5221$ ).

Por otro lado, al analizar las latencias de retención con la prueba Kruskal-Wallis se encontraron diferencias significativas ( $H= 9.73$ ,  $p= 0.0452$ ). Posteriormente con pruebas de U de Mann-Whitney se encontró que los grupos que recibieron los tratamientos de 5 ng o 10 ng de corticosterona tuvieron una retención menor comparada con el grupo que recibió vehículo (Figura 9).

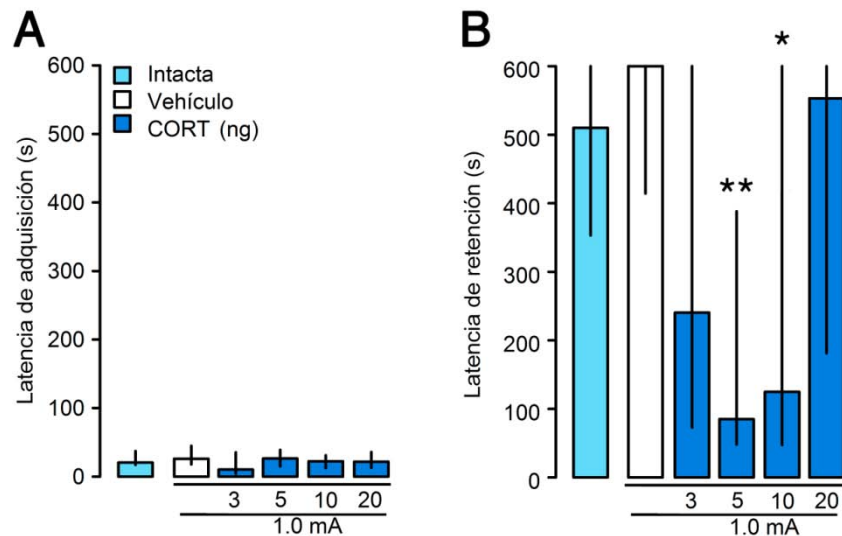


Figura 9. A. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de adquisición (s) de grupos independientes de ratas que recibieron vehículo o diferentes dosis de corticosterona (3, 5, 10 o 20 ng). Se muestra el grupo de ratas intactas cuyos datos no fueron incluidos en los análisis estadísticos. B. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de grupos independientes de ratas que recibieron vehículo o diferentes dosis de corticosterona (3, 5, 10 o 20 ng) y se entrenaron con la intensidad de choque de 1.0 mA. Se muestra el grupo de ratas intactas cuyos datos no fueron incluidos en los análisis estadísticos \*  $p \leq 0.05$  y \*\*  $p \leq 0.01$  con respecto al grupo vehículo.

## 9.3 Experimento 3

Se analizó la temporalidad del efecto amnésico al administrar la dosis de corticosterona 5 ng/ $\mu$ l observado en el Experimento 2. Debido a que el efecto amnésico se observó al administrar la corticosterona 30 minutos antes de la prueba de retención,

en este experimento se probó si el efecto amnésico se produce en un periodo mayor (60 minutos) antes de la prueba de retención.

Mediante la prueba Kruskal-Wallis se compararon las latencias de adquisición (Figura 10A) de los grupos que recibieron 5 ng de corticosterona o vehículo 30 o 60 minutos antes de la prueba de retención y no se encontraron diferencias significativas ( $H= 0.46$   $p= 0.9277$ ).

Las latencias de retención se analizaron con una prueba de Kruskal-Wallis y se encontraron diferencias significativas ( $H=16.27$   $p= 0.0010$ ). Posterior a esto, mediante una prueba de U de Mann-Whitney se encontró que el grupo que recibió la dosis de 5 ng de corticosterona 30 minutos antes de la prueba de retención tuvo una latencia menor que el grupo vehículo ( $U=10.0$ ,  $p=0.0069$ ) y que el grupo vehículo de las ratas que recibieron el tratamiento 60 minutos antes de la prueba de retención ( $U=6.0$ ,  $p=0.0006$ ) (Figura 10).

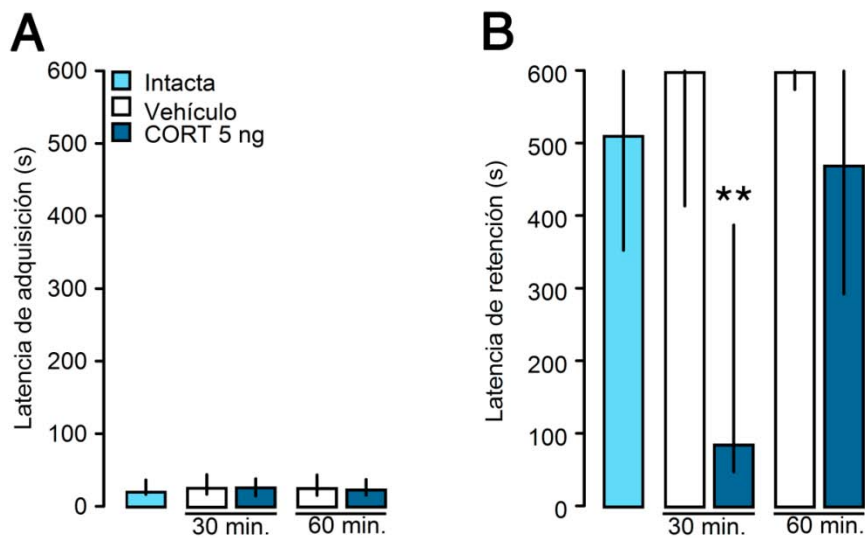


Figura 10. A. Mediana y rangos intercuartilares de la latencia de adquisición (s) de grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de corticosterona o corticosterona (5 ng) 30 ó 60 minutos antes de la prueba de retención. Se muestra el grupo de ratas intactas cuyos datos no fueron incluidos en los análisis estadísticos. B. Mediana y rangos intercuartilares de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de corticosterona o corticosterona 5 ng ya sea 30 ó 60 minutos antes de la prueba de retención. Se muestra el grupo de ratas intactas cuyos datos no fueron incluidos en los análisis estadísticos \*\*  $p \leq 0.01$  con respecto al grupo vehículo.

#### 9.4 Experimento 4

El último experimento del presente trabajo consistió en administrar a un grupo de ratas el antagonista a receptores a glucocorticoides RU486 para observar si éste impedía el efecto de deterioro en la evocación provocada por la administración de 5 ng de corticosterona en los experimentos 2 y 3.

Se estudiaron tres grupos independientes de ratas: un grupo que recibió el vehículo del RU486 y 30 minutos más tarde recibió el vehículo de la corticosterona; otro grupo recibió el vehículo del RU468 y 30 minutos después la dosis de 5 ng de corticosterona; otro grupo recibió una dosis de RU486 y 30 minutos después la dosis de 5ng de corticosterona.

Al comprar los grupos con la prueba Kruskal-Wallis, no se encontraron diferencias significativas en la latencia de adquisición ( $H= 0.2$   $p= 0.9031$ ). Asimismo los datos de las latencias de retención tampoco mostraron diferencias significativas entre los diferentes grupos analizados con la prueba Kruskal-Wallis ( $H= 2.1$   $p= 0.3439$ ) (Figura 11).

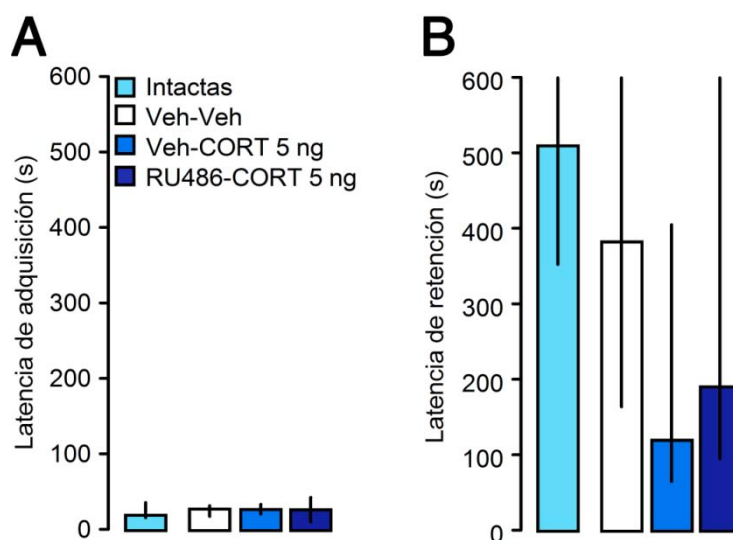


Figura 11. A. Mediana y rangos intercuartilares de la latencia de adquisición (s) de grupos independientes de ratas que recibieron: vehículo de corticosterona y vehículo de RU486, vehículo de corticosterona y 5 ng de corticosterona, 10 ng de RU486 y 5 ng de corticosterona. Además se muestra el grupo de ratas intactas cuyos datos no fueron incluidos en los análisis estadísticos. B. Mediana y rangos intercuartilares de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de grupos independientes de ratas que recibieron: vehículo de corticosterona y vehículo de RU486, vehículo de corticosterona y 5 ng de corticosterona, 10 ng de RU486 y 5ng de corticosterona. Además se muestra el grupo de ratas intactas cuyos datos no fueron incluidos en los análisis estadísticos.

### 9.5 Verificación histológica

La ubicación de las puntas de las cánulas de los sujetos incluidos en los análisis que se presentan en este trabajo se muestra en la figura 12. Todos los sujetos corresponden a las coordenadas del estriado dorsal.

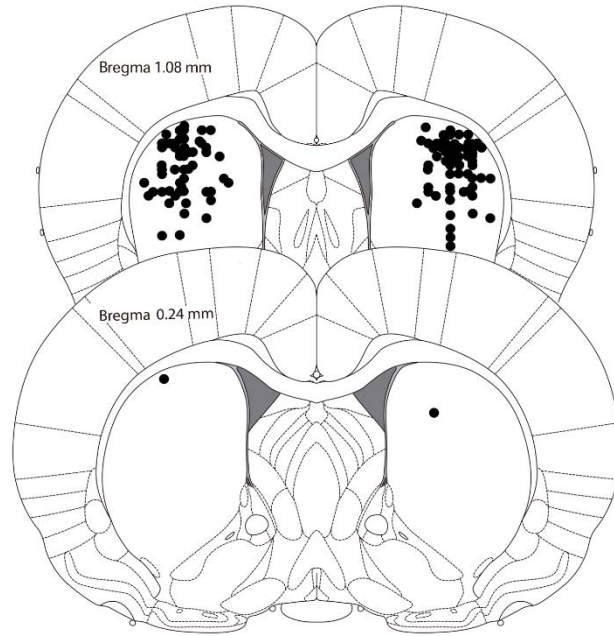


Figura 12. Diagrama de cortes coronales del cerebro de la rata que muestra la ubicación de las puntas de las cánulas para los sujetos que tenían como blanco el estriado dorsal de acuerdo a las coordenadas presentadas en la sección de cirugía.

## 10. DISCUSIÓN

Es bien sabido que cuando un individuo es expuesto a algún tipo de estresor, su cerebro inicia procesos que dan lugar a la liberación de una gran cantidad de neurotransmisores, péptidos y hormonas a través de todo el organismo, esto con la finalidad de permitir al individuo recuperar sus niveles de homeostasis (Joëls & Baram, 2009). Existen dos sistemas que se activan bajo situaciones de estrés; el sistema de acción rápida, dónde participa el sistema nervioso simpático y resulta en la liberación de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina desde la médula adrenal, lo que puede causar incremento del ritmo cardiaco, aumento en el flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos y preparación del organismo para una respuesta de pelea o huida. Además el sistema de acción lenta a cargo del eje HPA, cuya activación conduce a la liberación de los glucocorticoides desde la corteza adrenal. El estrés ejerce, a través de las catecolaminas y los glucocorticoides, efectos en la salud, la emoción y la cognición (de Kloet, Joels, & Holsboer, 2005). La epinefrina se activa cuando el organismo requiere escapar, mientras que los glucocorticoides se activan cuando el organismo permanece inmóvil o pasivo.

Los recuerdos son entidades muy dinámicas que se construyen a lo largo de varias etapas. Después de la adquisición inicial, comienzan a formarse nuevos recuerdos, éstos se caracterizan por ser frágiles, sin embargo, se estabilizan en un proceso que conocemos como consolidación, éste proceso permite que se almacenen por plazos prolongados (incluso por toda la vida) y que sean reactivados más tarde durante el proceso llamado evocación de la memoria. Incluso, se ha postulado que el trazo de la memoria puede volverse inestable nuevamente, por lo que se requiere de un proceso de reconsolidación para estabilizarlo (Dudai, 2006). El estrés, y su subsecuente liberación de glucocorticoides puede tener un efecto en todos estos procesos, la adquisición, la consolidación, la evocación y la reconsolidación o la extinción.

Existe evidencia que sugiere que los efectos de glucocorticoides en la conducta dependen de la fase de formación de la memoria en la que se administran, mostrando múltiples efectos, incluso antagónicos (Lupien & McEwen, 1997; Roozendaal, 2002, Marian Joels, 2009). Además se han estudiado los efectos agudos y crónicos de los glucocorticoides en diferentes fases de la memoria como la consolidación y la evocación. Se han administrado glucocorticoides a ratas después del entrenamiento para

examinar los efectos en la consolidación, así como también antes de la prueba de retención y con ello examinar los efectos en la evocación, los resultados mostraron que los glucocorticoides facilitan la consolidación de la memoria y deterioran la evocación (de Quervain et al., 1998; Roozendaal et al., 2004).

En la vida cotidiana, la palabra memoria se utiliza sobre todo para referirse a la memoria episódica dependiente del hipocampo, lo que ha llevado a que la investigación acerca del estrés y la memoria se centrara principalmente en los procesos de memoria dependientes del hipocampo (Lupien & Lepage, 2001). Sin embargo, la memoria no es una entidad única, está compuesta por múltiples sistemas de memoria relacionadas con el hipocampo y con otras estructuras (Squire, 2004), existen pruebas de que el estrés también puede afectar a la consolidación de la memoria de formas independientes al hipocampo (Miranda, Quirarte, Rodríguez-García, McGaugh, & Roozendaal, 2008; Roozendaal et al., 2010). Uno de los sistemas de memoria independiente al hipocampo es el estriado.

Durante mucho tiempo, el estriado se consideró sobre todo un área de función motora, pero ahora existe un amplio consenso en que tiene también funciones mnemónicas (Graybiel, 2008; Packard & Knowlton, 2002; White, 1997). Por lo que ha surgido también la necesidad de responder a la pregunta de si la memoria dependiente del estriado está influenciada, al igual que en otras estructuras, por el estrés. Aunque la cantidad de receptores a hormonas del estrés expresados en esta estructura es moderada (Morimoto et al., 1996), existe evidencia que indica que afectan la memoria dependiente del estriado. La administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento en una tarea de evitación inhibitoria, mejora el aprendizaje (Medina et al., 2007). Sin embargo cuando se aplica un tratamiento de corticosterona intraestriatal no se ve afectada la memoria de contexto, lo que sugiere que la corticosterona puede tener efectos de facilitación en la memoria de procedimiento o aspectos implícitos de la tarea. Esta idea está apoyada por un estudio (Quirarte et al., 2009) en el que se administró corticosterona en el estriado dorsal de ratas antes de ser entrenadas en la tarea de laberinto de agua, que requiere de la memoria espacial dependiente del hipocampo (Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986), o en una versión de esta tarea en la que se presentan claves espaciales y que depende de la memoria estímulo-respuesta a cargo del estriado dorsal (Packard & Knowlton, 2002).



La administración de corticosterona en el estriado dorsal mejoró la memoria para la versión donde se presentaron claves espaciales pero no para la versión espacial, lo que indica que los glucocorticoides actúan en el estriado dorsal para mejorar la consolidación de la memoria de respuesta a estímulos.

Nuestros resultados muestran diferencias estadísticas significativas entre los grupos vehículo y los que recibieron 5 ó 10 ng de corticosterona. Los grupos que recibieron 3 ó 20 ng de corticosterona no difirieron del grupo vehículo. Se observa un efecto de U invertida ya que las dosis baja (3 ng) o alta (20 ng) de corticosterona no tuvieron efecto, mientras que las dosis intermedias (5 y 10 ng) produjeron deterioro en la memoria. Estos hallazgos sugieren la participación de los glucocorticoides del estriado dorsal en la evocación de una tarea de evitación inhibitoria. Además, son consistentes con estudios que han reportado que la administración de corticosteroides antes de la prueba de retención deteriora la evocación de la memoria de procedimiento (Buchanan & Tranel, 2008; Elzinga et al., 2005; Roozendaal et al., 2004; Smeets et al., 2008).

Las hormonas adrenales deben alcanzar niveles plasmáticos similares a los liberados durante una situación de estrés moderado para que se produzca un efecto modulador sobre la memoria, los efectos de los glucocorticoides sobre la memoria y el aprendizaje presentan la forma de U-invertida, es decir, el efecto modulador sobre la memoria no está presente cuando se utilizan dosis demasiado bajas o muy elevadas (Ruetti, Mustaca, & Bentosela, 2008), una de las explicaciones para este fenómeno surge a partir de la acción directa de la hormona con el receptor, ya que existe un número finito de receptores y el efecto de la droga debe ser proporcional a la densidad de receptores que existen para la hormona, por lo que la cinética de saturación del receptor corresponde a la interacción máxima del ligando-receptor de tal manera que se representa gráficamente como una hipérbola rectangular que a concentraciones bajas de ligando, la concentración del complejo ligando-receptor aumenta de forma rápida casi lineal; a concentraciones crecientes el aumento va siendo menor hasta llegar a la saturación y no es posible un mayor aumento (Pazos, 2003). Sin embargo, si los receptores, presentan una constante ocupación por agonistas, se desarrolla una desensibilización de corta duración, entonces grandes dosis pueden producir en menor grado el efecto que alguna dosis óptima (Day, 1979), si los receptores son estimulados

de manera excesiva, se desensibilizan y se pierde la respuesta de la célula por la acción del ligando, la desensibilización es un componente importante de la capacidad homeostática en los procesos de activación celular y tiene evidentes consecuencias fisiológicas (Pazos, 2003).

En el caso de la memoria de procedimiento los efectos del estrés también son dependientes del tiempo, ya que el deterioro de la memoria provocado por la administración de los glucocorticoides en el estriado no es permanente (de Quervain et al., 1998). Como se mencionó anteriormente, el efecto de deterioro en la evocación provocado por la corticosterona observado en los resultados de nuestro trabajo, se produjo al administrarla 30 minutos antes de la prueba de retención. Se eligió este periodo de tiempo ya que existe evidencia de que la liberación de glucocorticoides inducida por la aplicación de choques eléctricos ya sea 2 minutos, 30 minutos o 4 horas antes de la prueba de retención en ratas entrenadas en la tarea de laberinto acuático (versión espacial) produce deterioro a los 30 minutos. Además se encontró que a los 30 minutos los niveles plasmáticos de corticosterona alcanzan la concentración máxima y regresan a los niveles basales a las 4 horas (de Quervain et al., 1998).

En este trabajo se analizó la temporalidad del efecto de deterioro en la evocación causado por la dosis de corticosterona 5 ng, se probó si el deterioro podría ser provocado al activar los receptores a glucocorticoides en un periodo de 60 minutos antes de la prueba de retención. Se encontró que el grupo que recibió la dosis de 5 ng de corticosterona 30 minutos antes de la prueba de retención tuvo una latencia menor que su vehículo, lo cual indica un claro deterioro en la evocación, mientras que la misma dosis administrada 60 minutos antes no tuvo efecto.

Gracias a estos hallazgos podemos considerar que una vez que la memoria ha sido consolidada, la información recuperada es vulnerable a los efectos de los glucocorticoides en una ventana de tiempo determinada. En el presente experimento se considera que la corticosterona induce un efecto que parece no necesitar de la vía genómica clásica (la activación de adenilato ciclasa, de la tirosin-quinasa, de las MAPKs), dado que este efecto se presenta en un tiempo relativamente corto (30 minutos después de la administración de corticosterona), como para ser mediado por la síntesis de ARN o nuevas proteínas (Bottino & Lanari, 2010; Falkenstein, Norman, & Wehling, 2000; McEwen, 1994).

Se sabe que los receptores a glucocorticoides participan en los procesos de memoria, sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en el hipocampo y la amígdala con administraciones una hora previa a la prueba de retención. Estos estudios muestran que son las dosis intermedias las que tienen un efecto de deterioro en la evocación de la memoria.

Para que las hormonas glucocorticoides ejerzan sus efectos es necesario que se unan a sus receptores, éstos se encuentran tanto en el núcleo, como expresados en la membrana celular. Los receptores nucleares están presentes en el interior de la célula y son proteínas que median las acciones de muchos reguladores importantes de la célula. Estos incluyen las hormonas esteroideas (estrógenos, progestinas, andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides, ecdisteroides, vitamina D), hormonas tiroideas y retinoides. Después de asociarse con sus respectivos ligandos, tienen la capacidad de actuar como factores de transcripción en el núcleo de la célula para facilitar la expresión de genes.

Existen dos tipos de receptores a glucocorticoides:

Los mineralocorticoides (MR) que tienen una alta afinidad de  $\sim 0.5$  nM. Son ocupados por niveles basales de esteroides adrenales durante el ciclo diurno (en roedores), se observan niveles de entre un 70-80 % del total de ocupación que puede unirse al receptor (Sandi, 2003). Se distribuyen en áreas del sistema nervioso central como el hipocampo, el septum y áreas del tallo cerebral.

Los receptores a glucocorticoides (GR) tienen una afinidad 10 veces menor que los MR, es decir  $\sim 5.0$  nM, cuando hay una elevación en la concentración de glucocorticoides dentro del rango de los incrementos de estrés es cuando se ocupan este tipo de receptores en un rango de aproximadamente el 10% del total de receptores (Sandi, 2003). Estos receptores tienen una amplia distribución en el sistema nervioso, incluyendo áreas como los subcampos de la corteza cerebral, la corteza olfativa, 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 del rafé (Morimoto et al., 1996).

En el estriado se encuentran presentes ambos tipos de receptores. Resulta interesante que la población de GR es uniforme, sin embargo es menor que la que se observa en el hipocampo, como lo reporta el estudio realizado por Morimoto et al. (1996). También es el caso de la población de MR, que tienen una amplia y homogénea

distribución en el estriado, así como en ciertas zonas del hipocampo como CA1, la capa granular, CA2, CA3 y la capa polimórfica (Ahima, Krozowski, & Harlan, 1991).

Nuestros resultados muestran que al administrar un antagonista a receptores a GR, éste no impidió el efecto amnésico provocado por la corticosterona, lo que nos lleva a pensar que no son estos receptores los que están participando en el deterioro de la evocación de la memoria en una tarea de evitación inhibitoria.

Recientemente se ha reportado que los receptores a mineralocorticoides tienen una participación fundamental en los efectos de deterioro en la evocación administrándolos 15 minutos antes de la prueba de retención. Debido a que en nuestro estudio hemos encontrado que la dosis óptima produce deterioro al administrarse 30 minutos antes de la prueba de retención y no a los 60 minutos, es posible que los receptores a mineralocorticoides sean quienes participan en el efecto sobre la evocación.

También los efectos rápidos de los glucocorticoides son mediados por receptores no genómicos que se encuentran en la membrana plasmática y que no estarían asociados con la entrada de los glucocorticoides al interior de la célula. Los posibles mecanismos que podrían explicar esta acción no genómica de los corticosteroides podrían implicar una interacción con receptores inotrópicos de membrana para neurotransmisores, como los receptores GABA-A (de Kloet, 1991; Thomas, Post, & Pert, 1994). Existen evidencias de que los esteroides son potentes reguladores de los receptores GABA-A por interacción directa con dicho complejo en el sistema nervioso central (Orchinik, Moore, & Rose, 1994). Las primeras evidencias que demostraron que los esteroides pueden regular al receptor GABA-A se obtuvieron con derivados de la progesterona y de la deoxicorticosterona que son utilizados como anestésicos de tipo esteroideo, observándose una potenciación de la eficacia del GABA para abrir el canal de Cl y un incremento de la unión del flunitrazepam (Reddy & Rogawski, 2002).

Cualquiera que sea el mecanismo exacto, la influencia de los glucocorticoides sobre la recuperación de la memoria de procedimiento parece tener efectos de deterioro. Es necesario realizar una amplia variedad de experimentos para explorar las diferentes posibilidades, que expliquen la participación de los glucocorticoides en la evocación.

## 11. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el Experimento 1 muestran que la intensidad de choque efectiva necesaria para que las ratas aprendan la tarea de evitación inhibitoria es de 1 mA.

Los datos del Experimento 2 demuestran que la corticosterona administrada en el estriado dorsal provoca deterioro en la evocación de la tarea de evitación inhibitoria que es dependiente de la dosis utilizada y presenta una forma de U invertida.

En el tercer experimento se encontró que el efecto de deterioro en la evocación se presenta cuando la corticosterona se administra 30 minutos antes de la evocación de la tarea y no se observa cuando la administración se realiza 60 minutos antes. Al parecer los efectos de la corticosterona presentan una ventana de tiempo entre el momento de la administración y la prueba de la tarea.

Los resultados del Experimento 4 muestran que la administración de un antagonista a receptores a GR no impidió el efecto de deterioro en la evocación provocado por la corticosterona, lo que nos lleva a pensar que no son estos receptores los que participan en el deterioro de la evocación de la tarea de evitación inhibitoria.

## 12. REFERENCIAS

- Adcock, I. M., & Lane, S. J. (2003). Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 178(3), 347-355.
- Ahima, R. S., Krozowski, Z., & Harlan, R. E. (1991). Type I corticosteroid receptor-like immunoreactivity in the rat CNS: Distribution and regulation by corticosteroids. *The Journal of Comparative Neurology*, 313(3), 522-538.
- Akirav, I., & Richter-Levin, G. (2002). Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. *The Journal of Neuroscience* 22(22), 9912-9921.
- Alberini, C. M. (1999). Genes to remember. *The Journal of Experimental Biology*, 202(21), 2887-2891.
- Almawi, W. Y., & Melemedjian, O. K. (2002). Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *Journal of Leukocyte Biology*, 71(1), 9-15.
- Andreano, J. M., & Cahill, L. (2006). Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. *Psychological Science*, 17(6), 466-470.
- Bailey, C. H., Bartsch, D., & Kandel, E. R. (1996). Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13445-13452.
- Barsegyan, A., Mackenzie, S. M., Kurose, B. D., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2010). Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(38), 16655-16660.
- Bartholome, B., Spies, C. M., Gaber, T., Schuchmann, S., Berki, T., Kunkel, D., . . . Buttgerit, F. (2004). Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASEB Journal*, 18(1), 70-80.
- Beckner, V. E., Tucker, D. M., Delville, Y., & Mohr, D. C. (2006). Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behavioral Neuroscience*, 120(3), 518-527.
- 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.
- Bolam, J. P., & Bennett, B. D. (1995). Microcircuitry of the neostriatum. En M. A. Ariano & D. J. Surmeier (Eds.), *Neuroscience intelligence unit, molecular and cellular mechanisms of neostriatal function* (pp. 1-20). Austin: R.G. Landes Company.

- Bruna, A., Nicolas, M., Munoz, A., Kyriakis, J. M., & Caelles, C. (2003). Glucocorticoid receptor-JNK interaction mediates inhibition of the JNK pathway by glucocorticoids. *The EMBO Journal*, *22*(22), 6035-6044.
- Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(3), 307-317.
- Buchanan, T. W., & Tranel, D. (2008). Stress and emotional memory retrieval: effects of sex and cortisol response. *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*(2), 134-141.
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2006). Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learning & Memory* *13*(3), 382-387.
- Cahill, L., Gorski, L., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning & Memory*, *10*(4), 270-274.
- Cai, W. H., Blundell, J., Han, J., Greene, R. W., & Powell, C. M. (2006). Postreactivation glucocorticoids impair recall of established fear memory. *The Journal of Neuroscience*, *26*(37), 9560-9566.
- Campbell, B. A., & Church, R. M. (1969). *Punishment and aversive behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1981). Retrograde amnesia and remote memory impairment. *Neuropsychologia*, *19*(3), 337-356.
- Cohen, R. L. (1984). Individual differences in event memory: a case for nonstrategic factors. *Memory & Cognition*, *12*(6), 633-641.
- Corkin, S. (1984). Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H. M. . *Seminars in Neurology*, *4*, 249- 259.
- Chavez, C. M., McGaugh, J. L., & Weinberger, N. M. (2009). The basolateral amygdala modulates specific sensory memory representations in the cerebral cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(4), 382-392.
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *The Journal of the American Medical Association*, *267*(9), 1244-1252.
- Davies, T. H., Ning, Y. M., & Sanchez, E. R. (2002). A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins. *The Journal of Biological Chemistry*, *277*(7), 4597-4600.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(6), 463-475.

- 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., & Roozendaal, B. (2007). Preventive effect of beta-adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(6), 967-969.
- 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.
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., Nitsch, R. M., McGaugh, J. L., & Hock, C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience*, *3*(4), 313-314.
- Decker, M. W., & McGaugh, J. L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse* *7*(2), 151-168.
- Deroo, B. J., & Archer, T. K. (2001). Glucocorticoid receptor-mediated chromatin remodeling in vivo. *Oncogene*, *20*(24), 3039-3046.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Halonen, J., & Zoladz, P. R. (2007). The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashback and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plasticity*, *2007*, 60803.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Woodson, J. C., Conrad, C. D., Bachstetter, A. D., & Mervis, R. F. (2006). Influence of predator stress on the consolidation versus retrieval of long-term spatial memory and hippocampal spinogenesis. *Hippocampus*, *16*(7), 571-576.
- Diamond, D. M., Park, C. R., & Woodson, J. C. (2004). Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP. *Hippocampus*, *14*(3), 281-291.
- Diaz-Trujillo, A., Contreras, J., Medina, A. C., Silveyra-Leon, G. A., Antaramian, A., Quirarte, G. L., & Prado-Alcalá, R. A. (2009). Enhanced inhibitory avoidance learning prevents the long-term memory-impairing effects of cycloheximide, a protein synthesis inhibitor. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(3), 310-314.
- DiFiglia, M., Pasik, P., & Pasik, T. (1976). A golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research*, *114*, 245-256.
- Domes, G., Heinrichs, A., Reichwald, U., & Hautzinger, M. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological stress and memory in middle-aged women: High responders exhibit enhanced declarative memory performance. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(7), 843-853.



- Dringenberg, H. C., Kuo, M. C., & Tomaszek, S. (2004). Stabilization of thalamo-cortical long-term potentiation by the amygdala: cholinergic and transcription-dependent mechanisms. *The European Journal of Neuroscience*, *20*(2), 557-565.
- Droste, S. K., de Groote, L., Atkinson, H. C., Lightman, S. L., Reul, J. M., & Linthorst, A. C. (2008). Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress. *Endocrinology*, *149*(7), 3244-3253.
- Dudai, Y. (2002). Molecular bases of long-term memories: A question of persistence. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 211-216.
- Dudai, Y. (2006). Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(2), 174-178.
- Duvoisin, R. C. (1967). Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Archives of Neurology*, *17*(2), 124-136.
- Elzinga, B. M., Bakker, A., & Bremner, J. D. (2005). Stress-induced cortisol elevations are associated with impaired delayed, but not immediate recall. *Psychiatry Research*, *134*(3), 211-223.
- Frey, J. U. (2001). Long-lasting hippocampal plasticity: cellular model for memory consolidation? *Results and Problems in Cell Differentiation*, *34*, 27-40.
- Frey, U., & Morris, R. G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, *385*(6616), 533-536.
- Gelinas, J. N., & Nguyen, P. V. (2005). Beta-adrenergic receptor activation facilitates induction of a protein synthesis-dependent late phase of long-term potentiation. *The Journal of Neuroscience*, *25*(13), 3294-3303.
- Gerfen, C. R., Baimbridge, K. G., & Miller, J. J. (1985). The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *82*(24), 8780-8784.
- Gerfen, C. R., Baimbridge, K. G., & Thibault, J. (1987a). The neostriatal mosaic: III. Biochemical and developmental dissociation of patch-matrix mesostriatal systems. *The Journal of Neuroscience*, *7*(12), 3935-3944.
- Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2010). The neuroanatomical organization of the basal ganglia. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function* (pp. 3-28). San Diego, CA: Academic Press.
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., Jr., & Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, *250*(4986), 1429-1432.

- Gerfen, C. R., Herkenham, M., & Thibault, J. (1987b). The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *The Journal of Neuroscience* 7(12), 3915-3934.
- Gerfen, C. R., & Wilson, C. J. (1996). The basal ganglia. En L. W. Swanson, A. Bjorklund & T. Hökfelt (Eds.), *Handbook of chemical neuroanatomy* (pp. 371-468). Amsterdam: Science BV.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 141-155.
- Graybiel, A. M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 359-387.
- Graybiel, A. M., & Ragsdale, C. W., Jr. (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(11), 5723-5726.
- Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., & Joels, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *The Journal of Endocrinology*, 209(2), 153-167.
- Grofova, I. (1975). The identification of striatal and pallidal neurons projecting to *substantia nigra*. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Research*, 91(2), 286-291.
- Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369-2382.
- Hache, R. J., Tse, R., Reich, T., Savory, J. G., & Lefebvre, Y. A. (1999). Nucleocytoplasmic trafficking of steroid-free glucocorticoid receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(3), 1432-1439.
- Hayashi, T., & Su, T. P. (2004). sigma-1 receptor ligands - Potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Cns Drugs*, 18(5), 269-284.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory* New York: John Wiley & Sons Inc.
- Henckens, M. J., Hermans, E. J., Pu, Z., Joels, M., & Fernandez, G. (2009). Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans. *The Journal of Neuroscience* 29(32), 10111-10119.
- Henckens, M. J., van Wingen, G. A., Joels, M., & Fernandez, G. (2010). Time-dependent effects of corticosteroids on human amygdala processing. *The Journal of Neuroscience* 30(38), 12725-12732.

- Herkenham, M., & Pert, C. B. (1981). Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*, *291*(5814), 415-418.
- Hilgard, E. R., & Bower, G. H. (1987). *Teorías del aprendizaje* (10<sup>ma</sup> ed.) México: Trillas.
- Hopkins, W. F., & Johnston, D. (1984). Frequency-dependent noradrenergic modulation of long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, *226*(4672), 350-352.
- Huang, Y. Y., & Kandel, E. R. (1996). Modulation of both the early and the late phase of mossy fiber LTP by the activation of beta-adrenergic receptors. *Neuron*, *16*(3), 611-617.
- Ikegaya, Y., Nakanishi, K., Saito, H., & Abe, K. (1997). Amygdala beta-noradrenergic influence on hippocampal long-term potentiation in vivo. *Neuroreport*, *8*(14), 3143-3146.
- Ikegaya, Y., Saito, H., & Abe, K. (1995). High-frequency stimulation of the basolateral amygdala facilitates the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Neuroscience Research*, *22*(2), 203-207.
- Jacoby, L. L., & Dallas, M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology. General*, *110*(3), 306-340.
- Jain, S., Li, Y., Kumar, A., & Sehgal, P. B. (2005). Transcriptional signaling from membrane raft-associated glucocorticoid receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *336*(1), 3-8.
- James, W. (1890). *The principles of psychology* New York: Henry Holt and Company.
- Jenkins, B. D., Pullen, C. B., & Darimont, B. D. (2001). Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *12*(3), 122-126.
- Joels, M. (2006). Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in Pharmacological Sciences*, *27*(5), 244-250.
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 459-466.
- Kalat, J. W. (1995). The biology of learning and memory. En P. Gadbán & R. Flyer (Eds.), *Biological psychology* (pp. 448-482). California, USA: Brooks/Cole.
- Karst, H., Berger, S., Erdmann, G., Schutz, G., & Joels, M. (2010). Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(32), 14449-14454.
- 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.
- Katsuki, H., Izumi, Y., & Zorumski, C. F. (1997). Noradrenergic regulation of synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region. *Journal of Neurophysiology*, *77*(6), 3013-3020.

- Kavushansky, A., & Richter-Levin, G. (2006). Effects of stress and corticosterone on activity and plasticity in the amygdala. *Journal of Neuroscience Research*, *84*(7), 1580-1587.
- 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.
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. (1971). The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *262*(845), 383-401.
- Kim, J. J., & Baxter, M. G. (2001). Multiple brain-memory systems: The whole does not equal the sum of its parts. *Trends in Neurosciences*, *24*(6), 324-330.
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(6), 453-462.
- Kim, J. J., Koo, J. W., Lee, H. J., & Han, J. S. (2005). Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *The Journal of Neuroscience* *25*(6), 1532-1539.
- 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.
- Kita, J. M., Parker, L. E., Phillips, P. E., Garris, P. A., & Wightman, R. M. (2007). Paradoxical modulation of short-term facilitation of dopamine release by dopamine autoreceptors. *Journal of Neurochemistry*, *102*(4), 1115-1124.
- 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.
- Kuhlmann, S., & Wolf, O. T. (2006). A non-arousing test situation abolishes the impairing effects of cortisol on delayed memory retrieval in healthy women. *Neuroscience Letters*, *399*(3), 268-272.
- Kumar, R., & Thompson, E. B. (2005). Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure-function relationship. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *94*(5), 383-394.
- Kunishio, K., & Haber, S. N. (1994). Primate cingulostratial projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *The Journal of Comparative Neurology*, *350*(3), 337-356.
- LaLumiere, R. T., Nawar, E. M., & McGaugh, J. L. (2005). Modulation of memory consolidation by the basolateral amygdala or nucleus *accumbens* shell requires concurrent dopamine receptor activation in both brain regions. *Learning & Memory*, *12*(3), 296-301.

- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1998). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 379-388.
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon & Schuster.
- Lehericy, S., Ducros, M., Van de Moortele, P. F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., . . . Kim, D. S. (2004). Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of Neurology*, 55(4), 522-529.
- Lesting, J., Narayanan, R. T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T., & Pape, H. C. (2011). Patterns of coupled theta activity in amygdala-hippocampal-prefrontal cortical circuits during fear extinction. *PLoS One*, 6(6), e21714.
- Lewis-Tuffin, L. J., & Cidlowski, J. A. (2006). The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069, 1-9.
- Lovallo, W. R., Robinson, J. L., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2010). Acute effects of hydrocortisone on the human brain: an fMRI study. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 15-20.
- Lupien, S. J., & Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: Can't live with it, can't live without it. *Behavioural Brain Research*, 127(1-2), 137-158.
- 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.
- Lupien, S. J., Wilkinson, C. W., Briere, S., Menard, C., Kin, N., & Nair, N. P. V. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: Studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 27(3), 401-416.
- Malin, E. L., Ibrahim, D. Y., Tu, J. W., & McGaugh, J. L. (2007). Involvement of the rostral anterior cingulate cortex in consolidation of inhibitory avoidance memory: interaction with the basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(2), 295-302.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38(1), 127-133.
- Maroun, M., & Akirav, I. (2008). Arousal and stress effects on consolidation and reconsolidation of recognition memory. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 394-405.
- Mason, B. L., Pariante, C. M., Jamel, S., & Thomas, S. A. (2010). Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions. *Endocrinology*, 151(11), 5294-5305.
- McGaugh, J. L. (1973). *Learning and memory: An introduction*. San Francisco: Albion Publishing Company.

- 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.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1996). The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(16), 8683-8687.
- Miranda, M. I., & McGaugh, J. L. (2004). Enhancement of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion memory with insular cortex infusions of 8-Br-cAMP: Involvement of the basolateral amygdala. *Learning & Memory*, 11(3), 312-317.
- Miranda, M. I., Quirarte, G. L., Rodriguez-Garcia, G., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2008). Glucocorticoids enhance taste aversion memory via actions in the insular cortex and basolateral amygdala. *Learning & Memory* 15(7), 468-476.
- Moita, M. A., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J. E., & Blair, H. T. (2003). Hippocampal place cells acquire location-specific responses to the conditioned stimulus during auditory fear conditioning. *Neuron*, 37(3), 485-497.
- 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., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776.
- Nambu, A. (2007). Globus pallidus internal segment. *Progress in Brain Research*, 160, 135-150.
- Narayanan, R. T., Seidenbecher, T., Kluge, C., Bergado, J., Stork, O., & Pape, H. C. (2007). Dissociated theta phase synchronization in amygdalo- hippocampal circuits during various stages of fear memory. *The European Journal of Neuroscience*, 25(6), 1823-1831.
- Necela, B. M., & Cidlowski, J. A. (2004). Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1(3), 239-246.
- Oitzl, M. S., & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), 62-71.

- Oitzl, M. S., Fluttert, M., Sutanto, W., & de Kloet, E. R. (1998). Continuous blockade of brain glucocorticoid receptors facilitates spatial learning and memory in rats. *European Journal of Neuroscience*, *10*(12), 3759-3766.
- Oitzl, M. S., Reichardt, H. M., Joels, M., & de Kloet, E. R. (2001). Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(22), 12790-12795.
- 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., Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1994). Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(18), 8477-8481.
- Packard, M. G., & Gabriele, A. (2009). Peripheral anxiogenic drug injections differentially affect cognitive and habit memory: role of basolateral amygdala. *Neuroscience*, *164*(2), 457-462.
- 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. (1994). Quinpirole and d-amphetamine administration posttraining enhances memory on spatial and cued discriminations in a water maze. *Psychobiology*, *22*(1), 54-60.
- Packard, M. G., & Teather, L. A. (1998). Amygdala modulation of multiple memory systems: Hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiology of Learning and Memory*, *69*(2), 163-203.
- Pape, H. C., Narayanan, R. T., Smid, J., Stork, O., & Seidenbecher, T. (2005). Theta activity in neurons and networks of the amygdala related to long-term fear memory. *Hippocampus*, *15*(7), 874-880.
- Pardridge, W. M., & Mietus, L. J. (1979). Regional blood-brain barrier transport of the steroid hormones. *Journal of Neurochemistry*, *33*(2), 579-581.
- Pare, D., Collins, D. R., & Pelletier, J. G. (2002). Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(7), 306-314.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 254-258.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia I The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *20*(1), 91-127.

- Paxinos, G., & Watson, C. (2005). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (4th ed.) San Diego: Academic Press.
- Payne, J. D., Jackson, E. D., Hoscheidt, S., Ryan, L., Jacobs, W. J., & Nadel, L. (2007). Stress administered prior to encoding impairs neutral but enhances emotional long-term episodic memories. *Learning & Memory*, *14*(12), 861-868.
- Phuc Le, P., Friedman, J. R., Schug, J., Brestelli, J. E., Parker, J. B., Bochkis, I. M., & Kaestner, K. H. (2005). Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks. *PLoS Genetics*, *1*(2), e16.
- Postuma, R. B., & Dagher, A. (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cerebral Cortex*, *16*(10), 1508-1521.
- Prado-Alcalá, R. A. (1991). Fisiología del aprendizaje y la memoria. En G. Ninomiya (Ed.), *Fisiología humana. I. Neurofisiología* (pp. 492-508). México: Manual Moderno.
- Pratt, W. B., Morishima, Y., Murphy, M., & Harrell, M. (2006). Chaperoning of glucocorticoid receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology*(172), 111-138.
- Pratt, W. B., Scherrer, L. C., Hutchison, K. A., & Dalman, F. C. (1992). A model of glucocorticoid receptor unfolding and stabilization by a heat shock protein complex. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *41*(3-8), 223-229.
- 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.
- Quirarte, G. L., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997). Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(25), 14048-14053.
- 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.
- Roesler, R., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2002). Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of 8-Br-cAMP infused into the entorhinal cortex of rats after training. *European Journal of Neuroscience*, *15*(5), 905-910.
- Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*(3), 578-595.
- Roozendaal, B. (2003). Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *27*(8), 1213-1223.



- Roozendaal, B., Barsegyan, A., & Lee, S. (2008). Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. En E. R. De Kloet & E. Vermetten (Eds.), *Stress hormones and post traumatic stress disorder: basic studies and clinical perspectives* (pp. 79-97).
- Roozendaal, B., Bohus, B., & McGaugh, J. L. (1996). Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology*, *21*(8), 681-693.
- Roozendaal, 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.
- Roozendaal, B., Hernandez, A., Cabrera, S. M., Hagewoud, R., Malvaez, M., Stefanko, D. P., . . . Wood, M. A. (2010). Membrane-associated glucocorticoid activity is necessary for modulation of long-term memory via chromatin modification. *The Journal of Neuroscience*, *30*(14), 5037-5046.
- Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 423-433.
- Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1996). The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Research*, *709*(2), 243-250.
- Roozendaal, 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.
- Roozendaal, 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.
- Roozendaal, B., McReynolds, J. R., & McGaugh, J. L. (2004). The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *The Journal of Neuroscience*, *24*(6), 1385-1392.
- Roozendaal, B., Nguyen, B. T., Power, A. E., & McGaugh, J. L. (1999). Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(20), 11642-11647.
- Roozendaal, B., Okuda, S., de Quervain, D. J., & McGaugh, J. L. (2006a). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, *138*(3), 901-910.

- Roozendaal, B., Okuda, S., Van der Zee, E. A., & McGaugh, J. L. (2006b). Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(17), 6741-6746.
- Roozendaal, 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.
- Rymar, V. V., Sasseville, R., Luk, K. C., & Sadikot, A. F. (2004). Neurogenesis and stereological morphometry of calretinin-immunoreactive GABAergic interneurons of the neostriatum. *The Journal of Comparative Neurology*, *469*(3), 325-339.
- Salehi, B., Cordero, M. I., & Sandi, C. (2010). Learning under stress: the inverted-U-shape function revisited. *Learning & Memory*, *17*(10), 522-530.
- Sandi, C. (2003). Implicacion de los glucocorticoides en la consolidacion de la memoria. *Revista de Neurologia*, *37*(9), 843-848.
- 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.
- Schwabe, L., Bohringer, A., Chatterjee, M., & Schachinger, H. (2008). Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiology of Learning and Memory*, *90*(1), 44-53.
- Schwabe, L., Romer, S., Richter, S., Dockendorf, S., Bilak, B., & Schahinger, H. (2009). Stress effects on declarative memory retrieval are blocked by a beta-adrenoceptor antagonist in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(3), 446-454.
- Schwabe, L., Schächinger, H., de Kloet, E. R., & Oitzl, M. S. (2010). Stress impairs spatial but not early stimulus-response learning. *Behavioural Brain Research*, *213*(1), 50-55.
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2010). Learning under stress impairs memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *93*(2), 183-188.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., & Pape, H. C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science*, *301*(5634), 846-850.
- Seidenbecher, T., Reyman, K. G., & Balschun, D. (1997). A post-tetanic time window for the reinforcement of long-term potentiation by appetitive and aversive stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(4), 1494-1499.
- Setlow, B., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2000). Involvement of a basolateral amygdala complex-nucleus *accumbens* pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, *12*(1), 367-375.

- Sharma, S. K. (2010). Protein acetylation in synaptic plasticity and memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1234-1240.
- Smeets, T., Giesbrecht, T., Jelicic, M., & Merckelbach, H. (2007). Context-dependent enhancement of declarative memory performance following acute psychosocial stress. *Biological Psychology*, 76(1-2), 116-123.
- Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I., & Wolf, O. T. (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1378-1386.
- Smeets, T., Wolf, O. T., Giesbrecht, T., Sijstermans, K., Telgen, S., & Joels, M. (2009). Stress selectively and lastingly promotes learning of context-related high arousing information. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1152-1161.
- Smiley, J. F., Subramanian, M., & Mesulam, M. M. (1999). Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. *Neuroscience*, 93(3), 817-829.
- Smirnov, A. N. (2002). Nuclear receptors: nomenclature, ligands, mechanisms of their effects on gene expression. *Biochemistry. Biokhimiia*, 67(9), 957-977.
- Smith, A. D., & Bolam, J. P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 259-265.
- Somogyi, P., Bolam, J. P., Totterdell, S., & Smith, A. D. (1981). Monosynaptic input from the nucleus *accumbens*--ventral striatum region to retrogradely labelled nigrostriatal neurones. *Brain Research*, 217(2), 245-263.
- Squire, L. R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annual Review of Neuroscience*, 5, 241-273.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177.
- Starr, D. B., Matsui, W., Thomas, J. R., & Yamamoto, K. R. (1996). Intracellular receptors use a common mechanism to interpret signaling information at response elements. *Genes & Development*, 10(10), 1271-1283.
- Stork, O., & Welzl, H. (1999). Memory formation and the regulation of gene expression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 55(4), 575-592.
- Taverna, S., Canciani, B., & Pennartz, C. M. (2007). Membrane properties and synaptic connectivity of fast-spiking interneurons in rat ventral striatum. *Brain Research*, 1152, 49-56.
- Tennyson, V. M., Barrett, R. E., Cohen, G., Cote, L., Heikkila, R., & Mytilineou, C. (1972). The developing neostriatum of the rabbit: correlation of fluorescence histochemistry,

- electron microscopy, endogenous dopamine levels, and ( 3 H)dopamine uptake. *Brain Research*, 46, 251-285.
- Tepper, J. M., & Bolam, J. P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(6), 685-692.
- Tepper, J. M., & Plenz, D. (2008). Microcircuits in the striatum striatal cell types and their interaction. En S. Grilner & M. A. Graybiel (Eds.), *Microcircuits: The interface between neurons and global brain function* (pp. 105- 126). Cambridge, MA: MIT Press.
- Tepper, J. M., Sharpe, N. A., Koos, T. Z., & Trent, F. (1998). Postnatal development of the rat neostriatum: electrophysiological, light- and electron-microscopic studies. *Developmental Neuroscience*, 20(2-3), 125-145.
- Theriault, A., Boyd, E., Harrap, S. B., Hollenberg, S. M., & Connor, J. M. (1989). Regional chromosomal assignment of the human glucocorticoid receptor gene to 5q31. *Human Genetics*, 83(3), 289-291.
- Tsai, M. J., & O'Malley, B. W. (1994). Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annual Review of Biochemistry*, 63, 451-486.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871.
- Umland, S. P., Schleimer, R. P., & Johnston, S. L. (2002). Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 15(1), 35-50.
- van der Kooy, D., & Fishell, G. (1987). Neuronal birthdate underlies the development of striatal compartments. *Brain Research*, 401(1), 155-161.
- van Stegeren, A. H., Roozendaal, B., Kindt, M., Wolf, O. T., & Joels, M. (2010). Interacting noradrenergic and corticosteroid systems shift human brain activation patterns during encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(1), 56-65.
- van Stegeren, A. H., Wolf, O. T., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., & Rombouts, S. A. R. B. (2007). Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(1), 57-66.
- 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.
- Wang, X. Y., Zhao, M., Ghitza, U. E., Li, Y. Q., & Lu, L. (2008). Stress impairs reconsolidation of drug memory via glucocorticoid receptors in the basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 28(21), 5602-5610.

- Weymar, M., Schwabe, L., Low, A., & Hamm, A. O. (2012). Stress sensitizes the brain: increased processing of unpleasant pictures after exposure to acute stress. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(7), 1511-1518.
- White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 164-169.
- Wikstrom, A. C. (2003). Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting proteins for glucocorticoid responsiveness. *The Journal of Endocrinology*, 178(3), 331-337.
- Wilson, C. J. (2004). Basal ganglia. En G. M. Shepherd (Ed.), *The synaptic organization of the brain* (pp. 361-414). Oxford: Oxford University Press.
- 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.
- Williams, C. L., & Clayton, E. C. (2001). Contribution of brainstem structures in modulating memory storage processes. En P. E. Gold & W. T. Greenough (Eds.), *Memory consolidation: Essays honoring James L. McGaugh* (pp. 141-164). Washington, DC: American Psychological Association.
- Zhao, L. Y., Zhang, X. L., Shi, J., Epstein, D. H., & Lu, L. (2009). Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology*, 203(3), 599-608.
- Zhu, L., Sacco, T., Strata, P., & Sacchetti, B. (2011). Basolateral amygdala inactivation impairs learning-induced long-term potentiation in the cerebellar cortex. *PLoS One*, 6(1), e16673.

### 13.-LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases de la memoria. Modificado de Dudai (2004). .....	15
Figura 2. Clasificación de los sistemas de memoria de largo plazo. Modificada de Thompson y Kim (1996). .....	17
Figura 3. Conexiones entre los ganglios basales. Modificado de Neurosciense (2008) .....	21
Figura 4. Sección transversal del cuerpo estriado a partir de una imagen de RM estructural. El cuerpo estriado incluye el núcleo caudado (rojo, arriba) y <i>putamen</i> (rojo, derecha). La imagen también incluye el globo pálido (rojo, abajo a la izquierda). Imagen tomada de Hanford y Hall, 2011. ....	22
Figura 5. Eje HPA (Hipotálamo–Hipófisis–Corteza Adrenal. Modificado de Pearson Education, Inc. (2005). .....	34
Figura 6. Diagrama de la secuencia de pasos durante la sesión de entrenamiento. ....	53
Figura 7. Diagrama de la secuencia de pasos durante la sesión de prueba. ....	55
Figura 8. A. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de adquisición (s) de dos grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de la corticosterona y se entrenaron con la intensidad de choque de 0.8 mA o 1.0 mA. B. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de dos grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de la corticosterona y se entrenaron con la intensidad de choque de 0.8 mA o 1.0 mA. ** $p \leq 0.01$ . ....	56
Figura 9. A. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de adquisición (s) de cuatro grupos independientes de ratas que recibieron diferentes dosis de corticosterona (3, 5, 10 o 20 ng) y se entrenaron con la intensidad de choque de 1.0 mA. B. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de cuatro grupos independientes de ratas que recibieron diferentes dosis de corticosterona (3, 5, 10 o 20 ng) y se entrenaron con la intensidad de choque de 1.0 mA. * $p \leq 0.05$ y ** $p \leq 0.01$ . ....	57
Figura 10. A. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de adquisición (s) de dos grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de corticosterona o una dosis de corticosterona (5ng) 30 o 60 minutos antes de la prueba de retención. B. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de dos grupos independientes de ratas que recibieron vehículo de corticosterona o una dosis de corticosterona (5ng) 30 o 60 minutos antes de la prueba de retención. ** $p \leq 0.01$ . ....	58
Figura 11. A. Mediana y rangos intercuartiles de la latencia de adquisición (s) de tres grupos independientes de ratas que recibieron: un grupo vehículo de corticosterona y 30 minutos más tarde recibió el vehículo del antagonista a glucocorticoides RU486; otro grupo recibió el vehículo de corticosterona y 30 minutos después la dosis de 5 ng de corticosterona y un grupo	

que recibió una dosis de RU486 y 30 minutos después la dosis de 5ng de corticosterona. B.  
Mediana y rangos intercuartilares de la latencia de retención (s) medida a las 48 horas después del entrenamiento de tres grupos independientes de ratas que recibieron: un grupo vehículo de corticosterona y 30 minutos más tarde recibió el vehículo del antagonista a glucocorticoides RU486; otro grupo recibió el vehículo de corticosterona y 30 minutos después la dosis de 5 ng de corticosterona y un grupo que recibió una dosis de RU486 y 30 minutos después la dosis de 5ng de corticosterona. .... 59

Figura 12. Diagrama de cortes coronales del cerebro de la rata que muestra la ubicación de las puntas de las cánulas para los sujetos que tenían como blanco el estriado dorsal de acuerdo a las coordenadas presentadas en la sección de cirugía. .... 60

### 13. LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviación</b>	<b>Definición</b>
°C	Grados Centígrados
μl	Microlitros
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
AMP	Adenosín monofosfato
AP-1 y AP-2	Activador de la proteína-1 y 2
AVP	Arginina-vasopresina
CA1, CA2, CA3	Cuernos de Amón 1, 2 ó 3
CaMKII y CaMKIV	Calcio-calmodulina cinasa II y IV
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
CORT	Corticosterona
CRE	Elementos de respuesta a AMPc
CRH	Corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
D1, D2	Receptores a dopamina tipo 1 ó 2
Da	Daltones
DBD	Dominio de unión al DNA
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DNA	Deoxyribonucleic acid
g	Gramos
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GR	Receptor a glucocorticoides
GRE	Elementos de respuesta a glucocorticoides
h	Horas
HPA	Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal



HSP	Proteínas de choque térmico
Hz	Hertz
KDa	Kilo Daltones
Kg	Kilogramo
LBD	Dominio de unión al ligando
LTP	Long Term Potentiation
mA	Miliamperios
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógeno
mg	Miligramo
mm	Milímetro
MR	Receptor a mineralocorticoides
mRNA	Messenger RNA
mV	Milivoltios
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducido
NADPH reducido	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido
NF-kB	Factor nuclear kappa B
ng	Nanogramos
nM	Nano molar
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
NPY	Neuropéptido Y
NTD	Dominio N-terminal
OATP	Polipéptidos co-transportadores de aniones orgánicos independientes de sodio
ONS	Óxido nítrico sintasa
PKA	Proteína cinasa A
PLTS	Espigas persistentes de calcio de bajo umbral

RNA	Ribonucleic acid
RU38486	17 $\beta$ -hidroxi-11 $\beta$ -(4- dimetilaminofenil)-17 $\alpha$ -(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-uno
SWI/SNF	SWItch/Sucrose NonFermentable
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
YY1	Yin Yang1
mm	Milímetros