



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**  
**NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL ESTRIADO DORSAL MODULAN LA**  
**EXTINCIÓN DE UNA MEMORIA DE PROCEDIMIENTO**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:  
**LIC. EN PSIC. ANTONIO FUENTES IBAÑEZ**

**TUTORA PRINCIPAL:**  
DRA. GINA L. QUIRARTE  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**COMITÉ TUTOR:**  
DR. PAVEL E. RUEDA OROZCO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

DRA. MARTHA L. ESCOBAR RODRÍGUEZ  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**COMITÉ JURADO:**  
DR. SARAEL ALCAUTER SOLORZANO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA  
  
DR. VÍCTOR M. MAGDALENO MADRIGAL  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUNIZ

SANTIAGO DE QUERÉTARO, NOVIEMBRE, 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS**

Al Programa de Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (587335) y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, (UNAM-PAPIIT IN204118) por el apoyo institucional y financiero para la obtención del presente grado académico.

Por el apoyo en la escritura, la conceptualización y el desarrollo experimental del proyecto de tesis:

Gina L. Quirarte

Benno Roozendaal

Pavel E. Rueda Orozco

Martha L. Escobar Rodríguez

Cristina Siller Pérez

Roberto A. Prado Alcalá

Sarael Alcauter Solorzano

Víctor M. Magdaleno Madrigal

Norma Serafín López

Yesica Carranza Simón

Por la retroalimentación académica:

Carlos E. Tadeo Gijón

M. Evelina Torres García

Rogelio Pegueros Maldonado

Renata Ponce Lina

Clyo X. Ruiz López

T. Alhelí Marín Juárez

Jonathan J. Sánchez Yépez

A las Unidades de Apoyo a la Investigación, Apoyo Académico y el Laboratorio de Aprendizaje y Memoria del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Asimismo, a la Coordinación del Posgrado en Psicología de la UNAM.

Laboratorio de Aprendizaje y Memoria

Andrea C. Medina

Bertha Islas

Unidad de Análisis Conductual

Deysi Gasca

Laboratorio Universitario de Bioterio

José Martín García Servín

Alejandra Castilla León

María A. Carbajo Mata

Unidad de Posgrado del Instituto de Neurobiología

Nuri Aranda

Leonor Casanova

Videoconferencia

Lourdes Lara Ayala

Biblioteca

Javier Valles Valenzuela

Soledad Medina

Cómputo

Ramón Martínez

Omar González

María E. Rosas Alatorre

Posgrado de Psicología

Sara E. Cruz

Daniela Roldán García

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>9</b>
<b>APRENDIZAJE ASOCIATIVO</b> .....	<b>10</b>
<b>ETAPAS DE LA MEMORIA</b> .....	<b>11</b>
<b>SISTEMAS DE MEMORIA</b> .....	<b>14</b>
<b>LA EXTINCIÓN</b> .....	<b>16</b>
Etapas de la extinción.....	18
Regiones cerebrales relacionadas con la extinción.....	19
<b>LOS GLUCOCORTICOIDES</b> .....	<b>21</b>
Segmentación de las glándulas adrenales.....	21
Regulación de la liberación de glucocorticoides.....	22
Efectos fisiológicos de los glucocorticoides.....	23
Los glucocorticoides y la memoria.....	25
Los glucocorticoides y la extinción.....	28
<b>EL ESTRIADO</b> .....	<b>29</b>
Anatomía general del estriado.....	29
Características funcionales del estriado.....	32
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>35</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>5. HIPÓTESIS GENERAL</b> .....	<b>36</b>
<b>6. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>36</b>
<b>OBJETIVOS PARTICULARES</b> .....	<b>36</b>
<b>7. MÉTODO Y MATERIALES</b> .....	<b>37</b>
<b>SUJETOS</b> .....	<b>37</b>
<b>CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA</b> .....	<b>37</b>
<b>EL LABERINTO DE TOLMAN</b> .....	<b>38</b>
<b>PROCEDIMIENTOS CONDUCTUALES</b> .....	<b>39</b>
Restricción de alimento.....	39
Manipulación.....	39
Habitación.....	39
Entrenamiento.....	40

Extinción.....	41
Reentrenamiento.....	41
<b>ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS .....</b>	<b>42</b>
<b>DISEÑO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>42</b>
<b>VERIFICACIÓN CÁNULAS .....</b>	<b>43</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICOS Y VARIABLES .....</b>	<b>45</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
<b>Experimento 1. La corticosterona en el estriado dorsolateral facilita la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento .....</b>	<b>46</b>
<b>Experimento 2. La corticosterona facilita la extinción a través del receptor GR ...</b>	<b>49</b>
<b>Experimento 3. La corticosterona el estriado dorsomedial no afecta la extinción de una conducta de procedimiento.....</b>	<b>51</b>
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>54</b>
<b>10. REFERENCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>11. APÉNDICE.....</b>	<b>73</b>

## RESUMEN

Los glucocorticoides forman parte un complejo sistema neuroendocrino que dota a los organismos de una respuesta adaptativa cognitiva y conductual ante una situación de peligro. Los glucocorticoides, como la corticosterona en ratas, son un importante mediador en el procesamiento de memorias vinculadas a eventos emocionales y estresantes. Amplia evidencia muestra que la corticosterona facilita la consolidación de la memoria en diversas tareas. La corticosterona también facilita la consolidación de la extinción en tareas de condicionamiento de miedo, relacionadas con el hipocampo y la amígdala. Sin embargo, el papel modulador de los glucocorticoides en la extinción de memorias de procedimiento, consideradas un tipo de memoria rígida y dependiente del estriado, es desconocido. En el presente trabajo exploramos si la corticosterona puede facilitar la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento. Para ello, entrenamos a ratas adultas machos en una tarea de procedimiento en el laberinto de Tolman. Una vez entrenadas en la tarea, se realizaron tres sesiones de extinción. En las sesiones de extinción se cuantificó el número de respuestas condicionadas y las latencias para llegar a la zona donde se encontraba previamente el reforzador. Inmediatamente después de la primera sesión se administró bilateralmente vehículo o corticosterona (5, 10 o 30 ng/0.5  $\mu$ l) en el estriado dorsolateral de las ratas. En la segunda y tercera sesiones de extinción el grupo que recibió 30 ng de corticosterona tuvo una extinción significativamente más eficiente comparado con el resto de los grupos. No se observó este efecto cuando la corticosterona (30 ng) se administró 90 minutos después, ni cuando se administró un antagonista específico de los receptores a glucocorticoides antes de la corticosterona o cuando se administró corticosterona en el estriado dorsomedial. Los resultados obtenidos aportan evidencia de que los glucocorticoides facilitan la consolidación de la extinción de una conducta de procedimiento, y que en parte el mecanismo involucra la activación del receptor a glucocorticoides en el estriado dorsolateral. Estos hallazgos expanden el conocimiento del papel de los glucocorticoides en la modulación de memorias de procedimiento y aportan nuevas evidencias sobre los sistemas de memoria en el estriado.

## **ABSTRACT**

Glucocorticoid hormones are part of a comprehensive neuroendocrine system that engages the organism in adaptive cognitive and behavioral responses to threatening situations. Glucocorticoids, such as corticosterone in rodents, are crucially involved in modulating memory processes related to stressful or emotionally arousing experiences. Corticosterone is known to enhance the consolidation of memories in several tasks. This hormone also facilitates fear extinction memories which are mediated by the hippocampus and amygdala. In this study, we investigated whether glucocorticoids facilitate the extinction of a striatum-dependent, and behaviorally more rigid, stimulus-response memory. To this end, male rats were initially trained for six days on a stimulus-response task in a T-maze to obtain a reward after making an egocentric right turn body response, regardless of the starting position. This training phase was followed by three extinction sessions in which right-turn body responses were not reinforced. Corticosterone administration into the dorsolateral region of the striatum after the first extinction session dose-dependently enhanced the consolidation of extinction memory: Rats administered the higher dose of corticosterone (30 ng), but not lower doses (5 or 10 ng), exhibited significantly fewer right-turn body responses and had longer latencies compared to vehicle treated animals on the second and third extinction sessions. Co-administration of the glucocorticoid receptor antagonist RU 486 (10 ng) prevented the corticosterone effect, indicating that glucocorticoids enhance the extinction of stimulus-response memory via activation of the glucocorticoid receptor. Corticosterone administration into the dorsomedial striatum did not affect extinction memory. These findings expand the understanding of the role of glucocorticoids in modulating stimulus-response memories and provide new evidence on memory systems in the striatum.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las memorias asociadas a situaciones estresantes o emocionales tienden a retenerse mejor que eventos neutros (McGaugh, 2003). Parte de los mecanismos relacionados con la facilitación de la retención de memorias emotivas es la liberación de hormonas como los glucocorticoides (GCs) (Roozendaal, 2000). Los GCs, como la corticosterona (CORT) en roedores, son hormonas liberadas de la corteza de las glándulas adrenales como parte de la respuesta emocional y al estrés físico o psicológico. Estas hormonas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y actuar sobre regiones cerebrales clave para la memoria como el hipocampo, la amígdala y el estriado. Los efectos mnemónicos de los GCs son mediados por el receptor a glucocorticoides (GR). Amplia evidencia muestra que la administración poco antes o inmediatamente después de un evento de aprendizaje facilita la consolidación de la memoria (Roozendaal, 2000). La consolidación es el proceso por el cual una memoria de corto plazo pasa a ser una memoria de largo plazo a través de la estabilización progresiva de la información (Dudai, 2004). La consolidación implica modificaciones plásticas en múltiples niveles, desde la regulación génica hasta cambios celulares morfológicos (Dudai, 2004; Tonegawa et al., 2018). De hecho, los GCs también pueden facilitar la consolidación de la extinción (de Bitencourt et al., 2013). La extinción es el proceso mnemónico por el cual una conducta condicionada disminuye debido a la omisión de un estímulo incondicionado o un reforzador. La extinción no es olvido, sino un nuevo aprendizaje. Al igual que el aprendizaje de condicionamiento original ésta conlleva una etapa de adquisición, consolidación y evocación (Myers & Davis, 2006; Quirk & Mueller, 2008). La mayoría de los estudios realizados sobre GCs y la memoria se han realizado en tareas de tipo espacial o de condicionamiento de miedo, incluidos aquellos en extinción (Akirav, 2013; Roozendaal, 2002). Este tipo de tareas involucran principalmente a la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo. Menos estudiado ha sido el efecto de los GCs en memorias de procedimiento como las de tipo estímulo-respuesta, las habilidades y los hábitos. Este tipo de memorias han

sido relacionadas principalmente con el estriado, en particular el estriado dorsolateral (EDL). A este respecto se sabe que los glucocorticoides facilitan el proceso de consolidación de memorias de procedimiento (Goodman et al., 2015; Quirarte et al., 2009; Siller-Pérez et al., 2017). También, recientemente se ha demostrado que el EDL participa en la extinción de memorias de procedimiento (Goodman et al., 2016b; Rueda-Orozco et al., 2008). Sin embargo, si los GCs en el EDL facilitan la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento aún no ha sido demostrado. Para investigar esto entrenamos ratas en una tarea de procedimiento y posteriormente las sometimos a extinción. Se administró directamente CORT en el EDL inmediatamente después de la primera sesión de extinción y se evaluó la retención de la extinción en dos sesiones subsiguientes.

## **2. ANTECEDENTES**

En un sentido amplio la memoria es la capacidad de adquirir y almacenar información diversa, desde trivialidades hasta abstracciones complejas (Kandel, 2007). En un sentido evolutivo la memoria es una capacidad con que cuentan algunos organismos como estrategia para adaptar su conducta a las circunstancias de su ambiente. Los organismos con esta capacidad cuentan con una maquinaria genética que posibilita cambios plásticos a diferentes niveles para representar y mantener los cambios conductuales propiciados por la experiencia por periodos de tiempo variable (Dudai & Quinn, 1980). La memoria no es unitaria, ni conceptual ni neurobiológicamente. La memoria puede ser clasificada de diversas maneras, ya sea por su temporalidad o por el tipo de información. Igualmente, la memoria se distribuye al largo de diversos circuitos del sistema nervioso. En neurociencias se infiere y evalúa el aprendizaje y la memoria a través de la conducta. Así el aprendizaje (o adquisición) se refiere al cambio potencial o relativamente permanente en la conducta de un organismo debido a la experiencia o la práctica, mientras que la memoria es el proceso por el cual se almacena y expresa la información.

## APRENDIZAJE ASOCIATIVO

El aprendizaje asociativo se divide en dos tipos: el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental (Coon, 2009). El condicionamiento clásico fue descrito por Ivan Pavlov, de allí que también se le conozca como condicionamiento pavloviano (Pavlov, 1927). El condicionamiento clásico se establece apareando (asociando) un estímulo neutro, que no produce una respuesta refleja específica, con un estímulo que produce una respuesta refleja específica. El estímulo que produce la respuesta refleja es denominado estímulo incondicionado y la respuesta específica es llamada respuesta incondicionada. Tras varias asociaciones el estímulo neutro puede producir por sí solo una respuesta muy similar la respuesta incondicionada, esta respuesta es denominada respuesta condicionada, y el estímulo neutro que la produce estímulo condicionado (Correa, 2007; Cushman & Fanselow, 2010). Un ejemplo, de condicionamiento clásico es la tarea de condicionamiento al tono (Milad & Quirk, 2002). En esta tarea típicamente se coloca una rata en una cámara con un contexto específico, y después se presenta un tono (estímulo neutro) que precede a un choque eléctrico (estímulo incondicionado). El choque eléctrico provoca una respuesta de congelamiento (*freezing*, en inglés) en la rata. El congelamiento es una respuesta específica que consiste en la omisión de movimientos con excepción a los de la respiración. Eventualmente los apareamientos entre el estímulo neutro y el estímulo incondicionado llevan a que el animal responda al estímulo neutro como si fuera el estímulo incondicionado. En este momento el estímulo neutro se vuelve un estímulo condicionado y la respuesta provocada por éste es una respuesta condicionada.

Por otra parte, en el condicionamiento instrumental (u operante), se asocia una conducta con un estímulo. Este condicionamiento se basa en la emisión de conductas espontáneas que forman parte del repertorio un animal. Así, si alguna de esas conductas es seguida por algún evento o estímulo favorable para el organismo, esa conducta tenderá a repetirse. Por el contrario, si el estímulo es desagradable para el organismo la respuesta tenderá a suprimirse. A las conductas espontáneas

de un organismo se les llama instrumentales u operantes, y al estímulo que promueve que una respuesta se repita se le llama reforzador. Un reforzador es un estímulo o evento que al presentarse asociado con una determinada conducta incrementa la probabilidad de que esa conducta se repita. Por ejemplo, un reforzador puede ser algo apetitivo como comida y el proceso por el cual una respuesta se asocia con un estímulo reforzador se le llama reforzamiento. Al estímulo que promueve la disminución una respuesta se le llama castigo, como un choque eléctrico (Prado-Alcalá, 1991). Ejemplos de condicionamiento instrumental pueden observarse en las tareas de palanqueo y tareas con laberintos. En las tareas de palanqueo típicamente se recompensa con alimento a una rata cada vez que presiona una palanca (Flood et al., 1978), mientras que en los laberintos se coloca alimento en cierto brazo, o brazos, del laberinto y se cuantifica el número de entradas a los brazos reforzados de acuerdo con un esquema de entrenamiento (Packard, 1999). Los aprendizajes derivados las bases del modelamiento conductual del condicionamiento instrumental también se les denomina de procedimiento.

Tanto el condicionamiento clásico como el instrumental conllevan el establecimiento de etapas a lo largo del entrenamiento (Coon, 2009). En primer lugar, la adquisición, que se refiere al incremento en el número de respuestas condicionadas. Posteriormente, el mantenimiento, en el cual número de respuestas condicionadas alcanza una meseta estable. Por último, la extinción, que se refiere a la disminución de las respuestas condicionadas, por la omisión del estímulo incondicionado o reforzador (Maren, 2014).

## **ETAPAS DE LA MEMORIA**

La memoria se refiere al almacenamiento de la información. En términos neurobiológicos se refiere a los cambios celulares y conductuales derivados del aprendizaje. Clásicamente, la memoria es un proceso que puede dividirse en tres etapas: adquisición, consolidación y evocación (Figura 1). La adquisición se considera equivalente o un sinónimo del término aprendizaje. Durante la

adquisición, la experiencia provoca cambios rápidos en la eficiencia sináptica en un conjunto de neuronas y sinapsis específicas que forman parte de un engrama o ensamble neuronal (Asok et al., 2019). Los cambios rápidos en la eficiencia sináptica modulan a la vez la conducta, aumentando o disminuyendo la intensidad o expresión de una determinada conducta (Kandel, 2007; Ryan et al., 2015). El cambio en la conducta dura mientras se mantengan los cambios sinápticos, de tal manera que, si la duración es breve, como minutos u horas, se considera memoria de corto plazo. Por el contrario, si es un lapso mucho mayor, como días o años, se considera memoria de largo plazo. La memoria de corto plazo es lábil y susceptible a la interferencia, mientras que la memoria de largo plazo es estable y resistente a la interferencia. Una vez adquirida la información, que ésta se mantenga a corto o largo plazo depende del proceso de consolidación (Dudai, 2004).

La consolidación se refiere a la estabilización progresiva de la información resultado de la adquisición. El término fue acuñado por los psicólogos Muller y Pizker en 1900 (Lechner et al., 1999). La consolidación puede ser de dos tipos: sináptica o de sistemas (Dudai, 2009). La consolidación sináptica, o celular, ocurre dentro de los primeros minutos u horas después de la adquisición y se refiere a los eventos bioquímicos y moleculares que se producen en los circuitos neuronales que codifican la representación neural de la experiencia. Estos eventos bioquímicos están encaminados a estabilizar a largo plazo la representación neural de la experiencia. Éstos incluyen cambios en las vías de señalización y la regulación en la síntesis de proteínas para producir cambios morfológicos en las neuronas (Agranoff et al., 1965; Hawkins et al., 2006).

La consolidación de sistemas (o lenta) involucra la reorganización de los cambios funcionales y morfológicos que sustentan la memoria a través de la interacción entre los circuitos neuronales o sistemas que codifican la memoria (Dudai, 2004; Tonegawa et al., 2018). Este proceso puede tomar semanas, meses o incluso años para completarse (Kim & Fanselow, 1992; Squire & Wixted, 2011). Se piensa que parte del mecanismo subyacente a este proceso involucra la activación sincrónica de conjuntos de neuronas del hipocampo y la corteza prefrontal (Dudai et al., 2015;

Tonegawa et al., 2018). Se piensa que una memoria consolidada sistémicamente está representada en la corteza cerebral a la vez que los circuitos iniciales de codificación tienen un protagonismo menor (Kim & Fanselow, 1992; Maviel et al., 2004). La situación opuesta ocurre en la consolidación sináptica, donde la memoria es dependiente de las regiones que la codifican en un principio, por ejemplo, el hipocampo (Kim & Fanselow, 1992).

La evocación se refiere a la recuperación espontánea o voluntaria de la información previamente adquirida y almacenada. Incluye tanto la expresión conductual como la reactivación del engrama o trazo de memoria que representa una experiencia (Roy et al., 2017; Ryan et al., 2015). Es decir, las neuronas y sinapsis que codificaron la experiencia y que pasaron por cambios plásticos durante la experiencia de adquisición (Asok et al., 2019; Rodríguez-Ortiz et al., 2012). La evocación puede darse en un intervalo breve de tiempo, memoria de corto plazo, o un intervalo de tiempo mayor como el de una memoria consolidada, memoria de largo plazo. La evocación no es un proceso pasivo de lectura de la configuración neuronal que representa la experiencia, sino un proceso que puede dar pie a actualizaciones de la memoria como la extinción o la reconsolidación (Suzuki et al., 2004) (Figura 1).

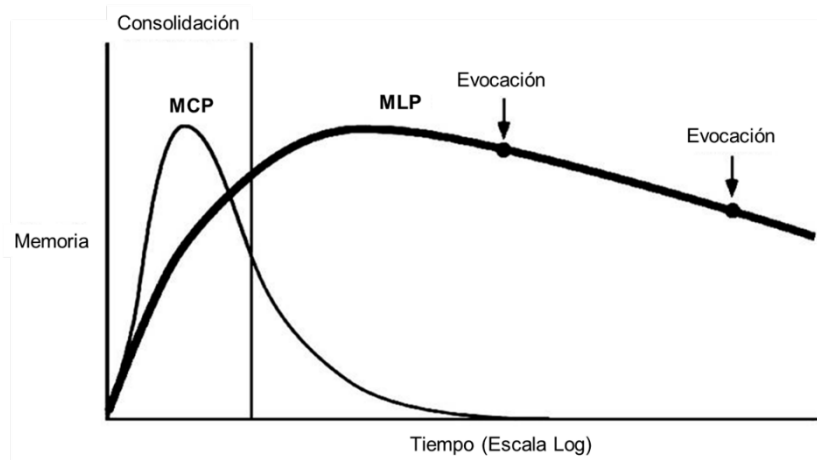


Figura 1. Las etapas de la memoria. Modificado de Dudai (2004).

## **SISTEMAS DE MEMORIA**

El término sistemas de memoria se refiere al reclutamiento diferencial de regiones cerebrales dependiendo del tipo de información a codificar y almacenar (Eichenbaum, 2000; Kandel et al., 2014; Packard, 2009b). Evidencia experimental y clínica muestran dos grandes categorías: el sistema de memoria explícita y el sistema de memoria implícita, también conocidos como memoria declarativa y memoria no declarativa, respectivamente (Squire & Wixted, 2011). El sistema de memoria explícita involucra al hipocampo y el lóbulo temporal como sus regiones más representativas. La memoria explícita, en humanos, se refiere a la representación consciente de eventos pasados, como vivencias y hechos (Kolb & Whishaw, 2009; Rians, 2003). En modelos animales este tipo de memoria puede observarse en tareas de tipo espacial y de reconocimiento (Bermudez-Rattoni, 2014; McDonald & White, 1994; Morris et al., 1982). Por otro lado, el sistema de memoria implícita involucra al estriado, la corteza cerebral, el cerebelo, la amígdala y las vías reflejas (Eichenbaum, 2010). La memoria implícita se expresa principalmente por medio de la conducta como en los aprendizajes asociativos de tipo estímulo-respuesta, las habilidades y los hábitos (Graybiel, 2009; Xu et al., 2009). En humanos, se observa en el manejo de un automóvil o tareas que requieren una ejecución precisa de movimientos, como los deportes (Robbins & Costa, 2017). En modelos animales este tipo de memoria se observa en el condicionamiento clásico e instrumental, el aprendizaje no asociativo, y tareas de procedimiento (Djurfeldt et al., 2001; Eichenbaum, 2010; Packard & Knowlton, 2002).

Una característica de los sistemas de memoria es que evidencia muestra que son disociables (Packard, 2009a; Packard & McGaugh, 1996; Squire & Wixted, 2011). Por ejemplo, lesiones del hipocampo no impiden la adquisición de tareas que requieren habilidad o navegación egocéntrica, mientras que lesiones del estriado no impiden la adquisición de tareas que involucran memoria contextual, navegación espacial o memoria de reconocimiento (McDonald & White, 1994; Morris et al.,

1982). Sin embargo, los sistemas de memoria siempre trabajan en conjunto y de forma coordinada, e inclusive pueden influenciarse mutuamente (Goodman et al., 2016b; Packard & McGaugh, 1996; Yin & Knowlton, 2004).

Factores como el cómo el estrés y el estadio de entrenamiento pueden modular los sistemas de memoria priorizando uno sobre otro (Packard, 2009a). Se ha reportado que tanto el estrés crónico y agudo pueden deteriorar el desempeño en tareas espaciales y por lo contrario facilitar el desempeño en tareas de procedimiento (Goodman & McIntyre, 2017; Wingard & Packard, 2008). De manera similar el estrés o GCs antes de una tarea dual, tarea que puede resolverse usando ya sea una estrategia espacial o de procedimiento, sesga a los animales a preferir una estrategia de procedimiento (Asem & Holland, 2013; Packard, 2009a; Schwabe et al., 2009). Evidencia sugiere que el estrés regula los sistemas de memoria en parte por medio de la amígdala, región que a su vez regularía la actividad sináptica en regiones como el hipocampo y el estriado (Kim et al., 2001; McGaugh, 2003).

La cantidad de entrenamiento, o estadio de aprendizaje, también influencia la preferencia por un sistema de memoria. Se ha reportado que en la adquisición de ciertas conductas se presentan un estadio temprano y un estadio tardío de entrenamiento (Asem & Holland, 2013; Packard, 2009b; Yin et al., 2009). En el estadio temprano la conducta es más flexible y se considera que el hipocampo regula principalmente la conducta, mientras que en el estadio tardío la conducta es más autónoma e involucra al estriado (Hawes et al., 2015; Packard, 1999; Packard & McGaugh, 1996; Rueda-Orozco & Robbe, 2015). Evidencia indica que ambos sistemas pueden codificar paralelamente una tarea (Packard & McGaugh, 1996; Rueda-Orozco et al., 2008) y que la corteza prefrontal juega un papel fundamental en la transición entre la predominancia de un sistema u otro a lo largo del entrenamiento (Smith & Graybiel, 2013; Smith et al., 2012).



## LA EXTINCIÓN

En términos conductuales, la extinción se refiere a la disminución de una conducta condicionada por la omisión de un estímulo incondicionado o reforzador (Delamater & Westbrook, 2014; Maren, 2014; Pavlov, 1927). Esta disminución en la conducta condicionada implica un cambio en la conducta, que como el condicionamiento original es un aprendizaje (Todd et al., 2014). Así, la extinción puede concebirse como un nuevo aprendizaje, aunque también hay otras interpretaciones de la extinción que implican el desaprender o ruptura de la asociación del condicionamiento; o la extinción como un proceso no asociativo que se implicaría procesos relacionados con la habituación (Dunsmoor et al., 2015; Myers & Davis, 2006). Sin embargo, el grueso de la evidencia conductual y neurobiológica apoya la idea de la extinción como un nuevo aprendizaje (Dunsmoor et al., 2015; Lacagnina et al., 2019). De hecho, una conducta condicionada que ha sido extinguida puede volver a presentarse bajo ciertas circunstancias. Esto sugiere que la extinción es una forma de modular el aprendizaje original y que este sigue representado en el sistema nervioso (Quirk & Mueller, 2008). Modular el aprendizaje original en vez de borrarlo podría ser una estrategia más adaptativa, así un organismo estaría mejor preparado para afrontar una circunstancia similar futura, por ejemplo, de peligro mientras que la extinción le brindaría flexibilidad al sistema (Dunsmoor et al., 2015; Lacagnina et al., 2019).

Conductualmente una memoria de condicionamiento que ha sido extinguida puede presentarse de nuevo en los casos de la renovación, el restablecimiento y la recuperación espontánea (Myers & Davis, 2006). La renovación se refiere a la extinción de una conducta condicionada específicamente en un contexto y no en otro (Bouton & Swartzentruber, 1986). Por ejemplo, si se entrena a un animal en una tarea de condicionamiento de miedo al tono en un contexto A, y después se extingue la respuesta al tono en un contexto B, la disminución de la respuesta condicionada se dará principalmente en el contexto B (de extinción). Por otro lado,

el contexto A (de condicionamiento), o incluso un contexto C (contexto novedoso), podrá seguir evocando la respuesta condicionada. En este sentido, el animal más que aprender que el tono no está apareado con el estímulo incondicionado, el animal aprende que en el contexto B el tono no predice el estímulo incondicionado (Bouton & Swartzentruber, 1986). Por lo cual también permite concluir que la extinción es un aprendizaje asociativo.

En el restablecimiento, la aplicación del estímulo incondicionado por sí solo puede provocar que una conducta extinguida vuelva a presentarse. Por ejemplo, en una tarea de condicionamiento de miedo al tono, un choque eléctrico no asociado con el tono puede hacer que una rata se congele de nuevo al tono condicionado. El restablecimiento no provoca un proceso de sensibilización ya que la reaparición de la conducta condicionada es específica para el estímulo condicionado, mientras que la sensibilización es un aprendizaje no asociativo en donde se incrementa la respuesta a los estímulos de forma generalizada (Kandel & Siegelbaum, 2012; Rescorla & Heth, 1975).

La recuperación espontánea se refiere a la reaparición de una conducta condicionada después un tiempo del entrenamiento de extinción (Lacagnina et al., 2019). En este caso la reaparición de la conducta condicionada se presenta sin algún reentrenamiento explícito (Quirk, 2002). Típicamente la probabilidad de recuperación espontánea está en función del intervalo de prueba, a mayor tiempo, mayor probabilidad de presentar recuperación espontánea (Maren, 2014; Todd et al., 2014).

En conjunto la renovación, el restablecimiento, y la recuperación espontánea brindan evidencia conductual de que la extinción es un nuevo aprendizaje y que el condicionamiento original sigue representado en el sistema nervioso. Esto concuerda con el enfoque de la extinción como un nuevo aprendizaje (Myers & Davis, 2006), donde la extinción y el condicionamiento original conllevan representaciones físicas diferentes en el sistema nervioso, y que la extinción inhibe la presentación del condicionamiento. Evidencia reciente que apoya esta idea viene

del uso de métodos como la optogenética (Ryan et al., 2015). Por ejemplo, con esta técnica las neuronas que participan en el aprendizaje de la tarea de condicionamiento de miedo pueden marcarse y posteriormente manipularse optogenéticamente para excitarlas selectivamente. La activación de estas neuronas provoca que los animales expresen la conducta condicionada (Roy et al., 2017). Así se ha demostrado que hay conjunto de neuronas que codifican el condicionamiento, un engrama. Estas neuronas están activas durante la adquisición, pasan por cambios plásticos durante la consolidación, y posteriormente se reactivan nuevamente durante la evocación. Usando la misma estrategia se ha determinado que durante la extinción también se forma un conjunto de neuronas que codifica la extinción (Lacagnina et al., 2019; Zhang et al., 2020), y que el conjunto de extinción inhibe al conjunto de condicionamiento, lo que se traduce en la ausencia de la expresión conductual del condicionamiento (Josselyn & Tonegawa, 2020).

### **Etapas de la extinción**

La extinción como otras formas de aprendizaje conlleva una etapa de adquisición, consolidación y evocación (Figura 2). Estas tres etapas son conductual y bioquímicamente similares a las tres etapas de la memoria descritas anteriormente (Dudai, 2004; Quirk & Mueller, 2008). Conductualmente, en la etapa de adquisición se da un cambio en la conducta, en esta ocasión el cambio es en el sentido de un decremento en la magnitud de una respuesta o el número de respuestas condicionadas. Esto debido a la omisión del estímulo incondicionado o un reforzador (Maren, 2014). Por ejemplo, menor cantidad de congelamiento, menor número de palanqueos o giros reforzados. Aunque el condicionamiento y la extinción coinciden en muchas señales bioquímicas para mediar el cambio en la conducta, como el glutamato (Myers & Davis, 2006), la extinción se ha relacionado principalmente con los cannabinoides y los canales de calcio dependientes de voltaje (Marsicano et al., 2002; Suzuki et al., 2004).

La consolidación se inicia inmediatamente después de la adquisición y comprende un periodo crítico de horas. Es un proceso gradual por el cual se estabiliza el nuevo

trazo de memoria mediante mecanismos celulares y moleculares (Dudai, 2004; Quirk & Mueller, 2008). Durante este periodo, tratamientos farmacológicos en regiones cerebrales clave pueden desestabilizar la consolidación de la extinción, resultado en un deterioro de la retención a largo plazo. Por ejemplo, tratamientos como los inhibidores de la síntesis de proteínas, antagonistas a receptores NMDA o CB1, y los inhibidores de los canales de sodio (Dunsmoor et al., 2015; Quirk & Mueller, 2008). Regiones cerebrales claves para la consolidación de la extinción son la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, y el EDL por mencionar algunas (Dunsmoor et al., 2015; Goodman & Packard, 2019).

La evocación de la extinción se lleva a cabo en la subsiguiente presentación del estímulo condicionado o la oportunidad de realizar la conducta previamente reforzada, según sea el caso. La evocación de la extinción se refiere a qué tanta la amplitud o frecuencia de la conducta condicionada expresa un sujeto. Baja amplitud o frecuencia de expresión conductual indica un trazo de memoria robusto, mientras que lo opuesto indica una pobre retención de la extinción (Maren, 2014; Quirk & Mueller, 2008).

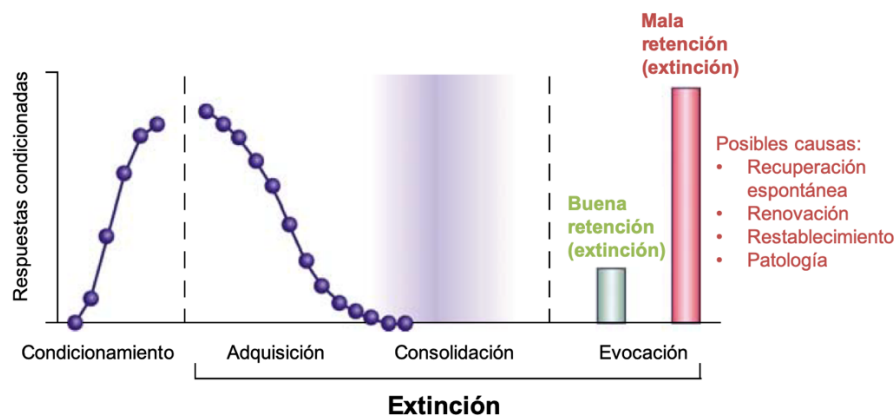


Figura 2. Etapas de la extinción. Modificado de Quirk y Mueller (2008).

## Regiones cerebrales relacionadas con la extinción

En la extinción de aprendizajes clásicos e instrumentales se ha descrito que diversas regiones cerebrales son clave para este proceso como: el hipocampo, la amígdala, la corteza prefrontal y el estriado (Gabriele & Packard, 2006; Maren, 2014; Quirk & Mueller, 2008). La participación de estas y otras regiones se determinó por trabajos de lesión, electrofisiológicos, inmunohistoquímicos, optogenéticos y farmacológicos (Myers & Davis, 2006). Sin embargo, no hay una región única que almacene el trazo de memoria de la extinción, sino más bien diversas regiones codifican y participan diferencialmente en la extinción en función del tipo de memoria a codificar (Goodman & Packard, 2018; Goodman & Packard, 2019). Por ejemplo, en memorias de tipo explícito como el condicionamiento de miedo al contexto se ha reportado que la corteza prefrontal es fundamental para la adquisición de la extinción, el hipocampo para codificar aspectos contextuales y la amígdala para la expresión de la conducta de miedo (Baldi & Bucherelli, 2015; Maren, 2014; Sotres-Bayon et al., 2006). Por otro lado, en aprendizajes instrumentales o de procedimiento, relacionados al sistema implícito, se ha reportado que la integridad del EDL es fundamental para la extinción (Goodman et al., 2017; Rueda-Orozco et al., 2008). Esto refleja que al igual que la adquisición, la consolidación y la evocación; la extinción también se lleva a cabo en sistemas de memoria (Goodman & Packard, 2018).

De acuerdo con esta perspectiva de sistemas de memoria se ha observado que hay dos tipos de extinción dependiendo del tipo entrenamiento de extinción que reclutan diferentes regiones cerebrales (Goodman & Packard, 2019). La primera es la extinción latente y se relaciona con el hipocampo. Esta involucra una asociación estímulo-estímulo para llevar a cabo la disminución de la conducta condicionada. La segunda es extinción de respuesta (o procedimiento) e involucra al estriado, en particular el EDL, e involucra una asociación estímulo-respuesta (Goodman & Packard, 2019). La extinción de latente es efectiva para disminuir la conducta condicionada en diversas tareas, como aprendizajes de miedo y espaciales (Gabriele & Packard, 2006; Goodman et al., 2016a). La extinción de procedimiento es efectiva para extinguir tanto aprendizajes espaciales como de procedimiento

(Goodman & Packard, 2015). De hecho, los aprendizajes de procedimiento son pobremente afectados por la extinción latente. Esta propuesta va de acuerdo con reportes que muestran que después un entrenamiento de extinción ocurre cambios plásticos en el hipocampo en tareas contextuales (Josselyn & Tonegawa, 2020; Lacagnina et al., 2019) y cambios en el estriado en la extinción de tareas de procedimiento (Barnes et al., 2005; Rueda-Orozco et al., 2008).

## **LOS GLUCOCORTICOIDES**

Los glucocorticoides (GCs) son hormonas esteroides secretadas de la corteza de las glándulas adrenales. El principal GC en humanos es el cortisol, y en roedores la corticosterona (CORT). Estas hormonas son liberadas de forma tónica para regular el metabolismo, y su síntesis y liberación incrementan en respuesta a situaciones estresantes físicas o psicológicas. Los GCs además de regular la actividad homeostática también regulan procesos cognitivos como la memoria (McGaugh, 2003; Roozendaal, 2000).

### **Segmentación de las glándulas adrenales**

Los GCs son sintetizados en la corteza de las glándulas adrenales. Las glándulas adrenales pueden dividirse en dos elementos anatómicos, la corteza y la médula. La corteza de las glándulas adrenales conforma el 90 % del peso de las glándulas, y la médula alrededor de 10 %. La corteza adrenal a su vez está conformada de tres capas: glomerulosa (externa), fascicular, y reticular (interna). La capa glomerulosa representa aproximadamente 15 % del volumen de la corteza y sintetiza mineralocorticoides como la aldosterona. La capa fasciculada constituye aproximadamente 75 % del volumen de la corteza y sintetiza cortisol y andrógenos. Por último, la capa reticular interna envuelve a la médula y sintetiza cortisol y andrógenos también. Tanto la capa fascicular y reticular están reguladas por la hormona adrenocorticotrópica o corticotropina (ACTH, por sus siglas en inglés). Se

ha reportado que la capa fasciculada muestra una respuesta aguda a la estimulación de la ACTH, aumentando la síntesis de GCs en consecuencia, mientras que la capa reticular mantiene una secreción basal de GCs ante un aumento agudo o crónico de ACTH (Carroll et al., 2011).

### **Regulación de la liberación de glucocorticoides**

Los GCs son secretados de las glándulas adrenales. El control de la secreción se produce a través de un sistema de retroalimentación negativa conocido como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Niveles sanguíneos bajos de GCs o un evento estresante (por ejemplo: calor, frío, contaminantes ambientales, toxinas de las bacterias, sangrado profuso o una reacción emocional intensa) estimulan a las células neurosecretoras en el núcleo paraventricular del hipotálamo a secretar la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés). La CRH secretada por el núcleo paraventricular viaja unidireccionalmente a través del sistema porta hipofisario hacia la adenohipófisis (hipófisis anterior) y la estimula para que libere ACTH. La ACTH es transportada por el torrente sanguíneo y estimula la capa fascicular de la corteza adrenal para que liberen y sinteticen GCs. A su vez, los niveles elevados de GCs, inhiben la liberación de ACTH a través de las células corticotrópicas de la adenohipófisis e inhibe la liberación de CRH por las hormonas neurosecretoras hipotalámicas (Son et al., 2011) (Figura 3).

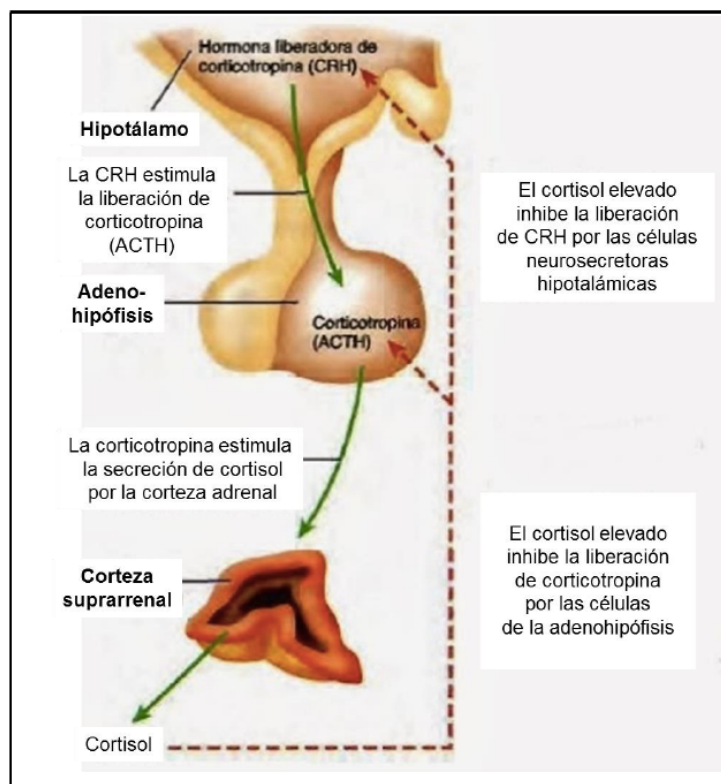


Figura 3. Representación esquemática del eje hipofisario-hipotálamo-adrenal. Modificado de Tortora y Derrickson (2013).

### Efectos fisiológicos de los glucocorticoides

Los efectos fisiológicos de los GCs se dan a través de la unión de estos con los receptores a GCs. Los dos principales receptores para el caso del cortisol o la CORT son los receptores a mineralocorticoides (MRs) y los receptores a glucocorticoides (GRs). Estos receptores son receptores nucleares, específicamente son factores de transcripción dependientes de ligando que se encuentran en el citosol de las células (Gustafsson, 2016). Una vez acoplados, ligando y receptor, forman un complejo que actúa mediante dos mecanismos principalmente. El complejo puede unirse a sitios específicos de DNA nuclear, o puede interactuar con otros factores de transcripción. En ambos casos hay una regulación de la expresión génica por parte de este complejo (Groeneweg et al., 2011). Investigaciones recientes han demostrado que los GCs pueden tener efectos rápidos (o no genómicos) activando vías de



señalización o modulando la actividad de neurotransmisores como el glutamato y los cannabinoides (Evanson et al., 2010; Hill & McEwen, 2010). Las proteínas sintetizadas de la regulación génica provocan una respuesta en la célula que está en función de los genes regulados y el tejido específico (Carroll et al., 2011).

Los GCs se han asociado a la regulación de la degradación de proteínas, la formación de glucosa, la lipólisis, la resistencia al estrés y la cognición (McGaugh, 2003; Sandi, 2003; Tortora & Derrickson, 2013). Éstos pueden actuar sobre una variedad de células diana, incluyendo blancos neuronales, ya al ser lipofílicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Los MRs son 10 veces más afines a los GCs (como la CORT en roedores) y se encuentran saturados bajo condiciones basales. Los GRs tienen una menor afinidad a los GCs, como la CORT, y son ocupados principalmente durante el pico circadiano (el momento del día en el que los niveles de GCs están más altos) y ante situaciones estresantes físicas o psicológicas (momento en el que aumenta su síntesis de forma aguda) (Le Menuet & Lombès, 2014; ter Heegde et al., 2015). En el cerebro, los MRs se encuentran densa y discretamente localizados en el hipocampo, la amígdala y otras regiones límbicas. En cambio, la localización de los GRs es ubicua. Los GRs están densamente localizados en el hipocampo, el septum, y el núcleo paraventricular del hipotálamo; y moderadamente localizados en el estriado, la amígdala y la corteza cerebral (Morimoto et al., 1996; ter Heegde et al., 2015). Clásicamente, a los receptores a MRs se les atribuye una función en el mantenimiento, la integridad y la estabilidad de los circuitos límbicos, así como un papel proactivo en la homeóstasis (Joëls, 2008). Por otra parte, a los receptores GRs se les atribuye un papel reactivo en la respuesta al estrés ayudando a la recuperación de la actividad cerebral, distribuyendo energía donde es necesaria y ayudando a regresar a los GCs a sus niveles basales a través de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (de Kloet & Reul, 1987).

## Los glucocorticoides y la memoria

Eventos emocionales tienden a mantenerse en la memoria mejor que eventos no emotivos (McGaugh, 2003). Parte de la respuesta emocional ante un evento emocional es la liberación de hormonas del estrés, como la noradrenalina y los glucocorticoides (Roozendaal et al., 2006). Los GCs a través de los GRs y MRs modulan el proceso mnemónico, pero los GRs son los principalmente relacionados con la consolidación y la evocación de la memoria, mientras que los MRs con aspectos motores y el uso de estrategias cognitivas (Oitzl & de Kloet, 1992; Roozendaal, 2000; Sandi & Rose, 1994a, 1994b; Zhou et al., 2010). Se ha reportado que el estrés o la administración de CORT provoca que animales que preferentemente realizan una tarea usando una estrategia espacial cambien a una estrategia de tipo estímulo-respuesta, mientras que un antagonista a MR antes del estrés bloquea este efecto (Schwabe et al., 2010). Por otra parte, un antagonista a GRs (RU 486) administrado inmediatamente después de un entrenamiento deteriora la retención de la memoria en pollos (Sandi & Rose, 1994b), y a la vez este antagonista bloquea el efecto facilitador de la memoria de la CORT (Sandi & Rose, 1994a). Estos hallazgos concuerdan la afinidad respectiva de cada receptor, ya que la afinidad del MR es mayor al GR por lo cual el MR durante condiciones basales se encuentra ocupado y son los GR los que se ven principalmente activados ante una situación estresante (Carroll et al., 2011). Así, el grueso de la investigación se ha centrado en la relación GCs y GR en la memoria.

Los efectos de los GCs sobre la memoria básicamente son de dos tipos, facilitación o deterioro. El observar uno u otro está en función de la concentración o de la etapa de la memoria. En cuanto a la concentración se ha observado un efecto dosis dependiente en la facilitación o deterioro de la memoria. Dosis moderadas facilitan la memoria en ciertas tareas, mientras dosis altas pueden deteriorar la memoria (de Kloet et al., 2018). Estas observaciones muestran un efecto de U invertida en la modulación de los GCs. Asimismo, este efecto ha sido mayormente reportado en

tareas de tipo espacial y consecuentemente relacionado con el hipocampo (de Kloet et al., 2018; Roozendaal, 2000).

El efecto de los GCs en función de la etapa de la memoria está asociado a la consolidación y la evocación (Roozendaal, 2002). El efecto de facilitación o deterioro depende del momento de administración (o liberación endógena) de los GCs (Schwabe & Wolf, 2013). La facilitación se da principalmente cuando se administran GCs poco antes o inmediatamente después del momento de entrenamiento (Akirav et al., 2004; Fornari et al., 2012; Wichmann et al., 2012). En estos casos la evidencia sugiere que los GCs apoyan los procesos de adquisición y consolidación de la memoria, favoreciendo la codificación y los eventos bioquímicos que estabilizan la memoria respectivamente (de Kloet et al., 2018; Groeneweg et al., 2011; Liston et al., 2013; McGaugh, 2003; Ponce-Lina et al., 2020). Estos hallazgos son consistentes con el periodo crítico de la consolidación de la memoria (Dudai, 2004; McGaugh & Alpern, 1966) ya que la administración de GCs 60 minutos después del entrenamiento no tiene efecto en la retención (Medina et al., 2007; Sandi & Rose, 1994a).

Por otra parte, los GCs administrados aproximadamente una hora antes de la evocación de una memoria consolidada deterioran el desempeño en la prueba. Es decir, un deterioro en la evocación de la memoria (Atsak et al., 2016; Atsak et al., 2012; Guenzel et al., 2013). Los efectos de los GCs sobre la evocación de la memoria se han relacionado a una interacción entre los GCs con los sistemas noradrenérgicos y endocannabinoide. Se ha propuesto que en tareas de tipo espacial y contextual en el hipocampo la noradrenalina y los cannabinoides median una disminución de la eficacia sináptica y de este modo provocarían un déficit en la evocación (Atsak et al., 2016; Roozendaal, 2002). Los efectos de los GCs sobre la consolidación y la evocación de la memoria se han observado de manera consistente entre modelos animales y humanos (Guenzel et al., 2013; Roozendaal et al., 2006; Schwabe & Wolf, 2013).

Los GCs también pueden tener un efecto en función del tipo de tarea. El estrés o la administración de GCs favorecen la memoria de procedimiento y pueden deteriorar la memoria espacial (Goodman & McIntyre, 2017; Wingard & Packard, 2008). Por ejemplo, en el laberinto acuático de Morris la versión espacial está asociada con el hipocampo y la versión de clave con el estriado (Morris et al., 1982; Morris, 1981; Teather et al., 2005). En roedores un tratamiento de estrés agudo antes del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático deteriora la retención de la memoria en la versión espacial, pero facilita la retención en la versión de clave (Kim et al., 2001). Estos hallazgos fueron relacionados con un aumento de CORT en sangre derivado del evento estresante (Kim et al., 2001). En concordancia con esto, la administración sistémica de CORT facilita la consolidación la tarea del laberinto acuático en su versión de clave y otra tarea también dependiente del estriado (Goodman et al., 2015). También, la administración de CORT en el estriado dorsal facilita la consolidación de la tarea del laberinto acuático versión de clave, pero no afecta el desempeño en la versión espacial (Quirarte et al., 2009).

En conjunto los trabajos anteriores demuestran que los GCs favorecen la memoria de procedimiento frente a otros tipos de memoria más flexibles como las de tipo espacial (Goodman & McIntyre, 2017; Packard, 2009a). No obstante, los GCs favorecen la formación de la memoria a través de diversas tareas que involucran diferentes regiones o sistemas de memoria, incluso las de tipo espacial y de reconocimiento (Akirav, 2013; Okuda et al., 2004; Roozendaal, 2000; Wichmann et al., 2012). De hecho, la mayoría de la investigación acerca de los GCs y la memoria se ha realizado en tareas de tipo explícito relacionadas con el hipocampo, regiones temporales mediales o prefrontales (Akirav, 2013; McGaugh, 2003; Roozendaal, 2000, 2002).

Como panorama general podemos concluir que los efectos de los GCs sobre la memoria son mediados en mayor medida por el GR y que dichos efectos pueden ser de facilitación o deterioro de la memoria. Los GCs pueden facilitar la etapa de consolidación y deteriorar la etapa de la evocación de la memoria. También pueden favorecer el uso de estrategias estímulo-respuesta.

## Los glucocorticoides y la extinción

La extinción se refiere al decremento gradual de la respuesta condicionada por la omisión del estímulo incondicionado o reforzador (Myers & Davis, 2006). Este es un nuevo aprendizaje que también puede ser modulado por los GCs (de Bitencourt et al., 2013). Estudios tempranos mostraron que los GCs son necesarios para el proceso de extinción. Se reportó en una tarea apetitiva de palanqueo que durante la extinción hay un aumento en la liberación de CORT endógena, mientras que el entrenamiento o reentrenamiento no provocó aumento de CORT (Coover et al., 1971). Posteriormente, se observó en una tarea de evitación inhibitoria que ratas adrenalectomizadas antes de una sesión de extinción presentan deterioro en este proceso, mientras que la administración sistémica de CORT restablece el desempeño de los animales similar al grupo *sham* (Bohus & de Kloet, 1981). Consistente con los anteriores antecedentes, se demostró en una tarea de condicionamiento clásico que la inhibición de la síntesis de CORT deterioran la extinción (Barrett & Gonzalez-Lima, 2004). Estos resultados sugieren que los GCs tienen un papel en la extinción y que su inhibición deteriora el desempeño de los animales de manera similar a lo observado en la adquisición inicial de un entrenamiento (Roosendaal et al., 1996).

Al igual la adquisición y consolidación inicial de un entrenamiento (McGaugh, 2003; Roosendaal, 2000), los GCs pueden facilitar la extinción de la memoria (de Bitencourt et al., 2013). Por ejemplo, en una tarea de condicionamiento de miedo al tono la administración sistémica de CORT inmediatamente después de una sesión de extinción facilita la consolidación de la extinción (Blundell et al., 2011). De manera similar la administración sistémica y en la amígdala de CORT facilitan la consolidación de la extinción. Además, este efecto fue bloqueado por la administración de un antagonista específico a GR (Yang et al., 2006). También en una tarea de condicionamiento de miedo al tono la administración de CORT en la corteza (prefrontal) infralímbica facilita la extinción de la memoria (Dadkhah et al., 2018). Estos hallazgos son congruentes con las regiones o circuitos clave en la

extinción del condicionamiento de miedo (Dunsmoor et al., 2015; Maren, 2014; Myers & Davis, 2006) y con el efecto facilitador de la CORT en la consolidación de la memoria (Roosendaal, 2000). Si los GCs facilitan la extinción de memorias implícitas o de procedimiento aún no ha sido probado, pero es factible. Se ha demostrado que el estriado, particularmente en la región dorsolateral, ocurren cambios plásticos relacionados a la codificación y la consolidación de la extinción (Barnes et al., 2005; Goodman et al., 2017; Rueda-Orozco et al., 2008). Es posible que estas modificaciones plásticas pueden ser moduladas por los GCs y que contribuyan a facilitar la extinción.

## **EL ESTRIADO**

El estriado es un núcleo subcortical relacionado con la regulación del movimiento, pero que ha demostrado tener diversas funciones mnemónicas. De hecho, se considera la región más representativa del sistema de memoria implícito.

### **Anatomía general del estriado**

El estriado forma parte de los ganglios basales, o núcleos de la base. Los ganglios basales son un conjunto de núcleos subcorticales que participan en la regulación de funciones motoras y cognitivas (Graybiel, 1998, 2005). Los ganglios basales no generan movimiento volitivo en sí, como la corteza motora primaria, sino que más bien le aportan al movimiento información dispar de diferentes regiones corticales y un componente límbico (Gerfen, 2004). Los elementos que conforman a los ganglios basales son: el estriado, el globo pálido interno, el globo pálido externo, la sustancia negra (dividida en pars compacta y pars reticulada) y el núcleo subtalámico (Afifi, 2003).

En primates el estriado está dividido por la capsula interna, dividiendo el estriado en caudado y putamen. Sin embargo, en roedores no se observa esta división y se denomina únicamente como estriado dorsal o caudado-putamen. El estriado es el principal núcleo receptor de aferencias a los ganglios basales (Kreitzer & Malenka,

2008). Este núcleo recibe proyecciones de prácticamente toda la corteza cerebral. Estas proyecciones provienen principalmente de la capa V de la corteza. Las proyecciones de las neuronas cortico-estriatales pueden clasificarse en dos tipos: cortico-estriatales o cortico-espinales. Las cortico-estriatales, como su nombre indica son proyecciones de la corteza hacia el estriado, Éstas proyectan al estriado ipsilateral y cuentan con colaterales hacia el estriado contralateral, así como a áreas corticales contralaterales (Shepherd, 2013). Las cortico-espinales provienen de neuronas principalmente del lóbulo frontal que forman el tracto piramidal. Éstas proyectan ipsilateralmente a la médula espinal y el tallo cerebral, y cuentan con un colateral al estriado. Se piensa que este colateral le proporciona al estriado una copia de la señal motora (Gerfen, 2004). De hecho, las proyecciones del tracto piramidal también tienen contrato, el tálamo, el núcleo subtalámico y el mesencéfalo (Shepherd, 2013). Las proyecciones corticales hacia el estriado son de tipo glutamatérgico y hacen principalmente sinapsis en la cabeza de las espinas dendríticas, y en menor medida en el soma y el eje dendrítico de las neuronas espinosas medianas (Gerfen, 2004). Estas proyecciones están organizadas de manera somatotópica sobre la superficie del estriado (Lovinger, 2010). Otras aferencias del estriado provienen del tálamo (glutamatérgicas), y la sustancia negra pars compacta (dopaminérgicas) (Figura 4) (Bolam et al., 2009).

La población neuronal del estriado está conformada en su mayoría por neuronas espinosas medianas (NEMs). Éstas representan aproximadamente 95 % del total de las neuronas del estriado y son del tipo GABAérgico. Las NEMs se dividen en dos poblaciones según su proyección y su bioquímica (Afifi, 2003). Dependiendo de su proyección se han clasificado como NEMs de la vía directa y NEMs de la vía indirecta. Las NEMs de la vía directa proyectan al globo pálido interno y la sustancia negra pars reticular, que a su vez proyectan axones hacia el núcleo motor del tálamo. Las NEMs de la vía indirecta proyectan hacia el globo pálido externo que a su vez proyecta al núcleo subtalámico, y éste envía sus axones al globo pálido interno y la sustancia negra pars reticular (Gerfen & Bolam, 2010). En cuanto a la neuroquímica de las NEMs, las neuronas de la vía directa expresan principalmente

receptores a dopamina tipo 1 (D1), mientras que las de la vía indirecta expresan principalmente receptores a dopamina tipo 2 (D2). Ambas poblaciones de NEMs cuentan con colaterales que proyectan hacia otras NEMs dentro del estriado (Groenewegen et al., 1999). Funcionalmente, se ha asociado a la vía directa con la generación del movimiento mientras que a la vía indirecta con inhibición del movimiento (Kreitzer & Malenka, 2008). El porcentaje restante de neuronas del estriado son interneuronas sin espinas grandes y pequeñas, colinérgicas y GABAérgicas respectivamente (Bolam et al., 2009).

El estriado también está organizado en dos tipos de compartimentos neurales que son anatómica y neuroquímicamente diferentes: los parches (o estriosomas) y la matriz (Gerfen, 2004). Neuroquímicamente los parches se caracterizan por bajos niveles de acetilcolina y altos niveles de opiáceos y sustancia P, mientras que la matriz se caracteriza por su densidad de neuronas colinérgicas. Anatómicamente las proyecciones corticales y talámicas se asocian a la matriz. Por otro lado, las proyecciones de estructuras límbicas, como el hipocampo y la amígdala, se asocian preferentemente con los parches. Funcionalmente, se ha asociado a ambos compartimentos con procesos de aprendizaje y memoria (Gerfen & Bolam, 2010; Packard & Knowlton, 2002).

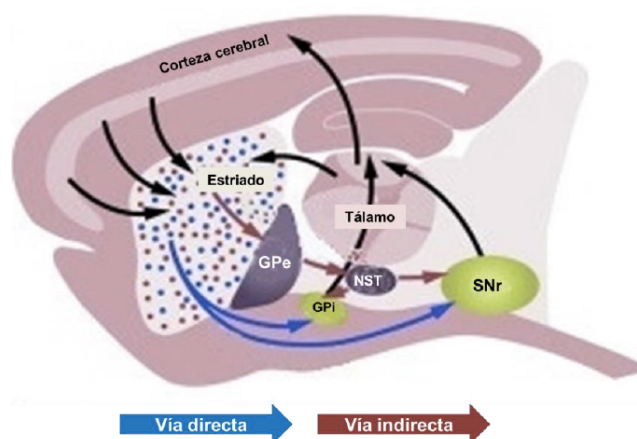


Figura 4. Núcleos que conforman los ganglios basales. Los elementos que conforman a los ganglios basales son: el estriado, el globo pálido externo (GPe), y globo pálido interno (GPi). Funcionalmente, la sustancia negra pars reticulada (SNr) y el núcleo subtalámico (NST) están incluidos en este conjunto. Modificado de Kreitzer y Malenka (2008).



## **Características funcionales del estriado**

Clásicamente, los ganglios basales han sido implicados en la regulación del movimiento. Lesiones de los ganglios basales provocan temblor, rigidez muscular (espasticidad) y movimientos musculares involuntarios. Acorde con esto, en la enfermedad de Parkinson, afección donde la función del estriado se ve afectado, causa alteraciones de tipo motor, como rigidez en reposo (Weingarten et al., 2015). Actualmente, evidencia clínica y básica implican a los ganglios basales, particularmente al estriado, con procesos cognitivos como la memoria (Featherstone & McDonald, 2004, 2005; Ferreira et al., 2008; Riva et al., 2018). El caso del paciente H.M. es ilustrativo en este sentido. H.M. tenía amnesia retrograda y anterógrada relacionada a la información de tipo explícito, pero su desempeño en la memoria implícita, como la tarea de dibujo en espejo, era prácticamente normal (Squire & Wixted, 2011). El patrón opuesto se observa en pacientes de Parkinson. Esto relaciona al estriado con la memoria implícita y se ha corroborado ampliamente en modelos animales (Packard & Knowlton, 2002; White & McDonald, 2002).

El estriado representa el sitio de mayor plasticidad sináptica en los ganglios basales y es la región cerebral más representativa del sistema de memoria implícito (Kreitzer & Malenka, 2008; Lovinger, 2010). El estriado se ha relacionado con una amplia variedad de tareas de tipo implícito, como tareas de palanqueo, estímulo-respuesta, navegación egocéntrica, habilidades y hábitos (Packard & Knowlton, 2002; Robbins & Costa, 2017). Aunque el estriado macroscópicamente parece una región homogénea, en realidad es heterogénea anatómica y funcionalmente. Éste puede ser regionalizado en el núcleo accumbens (también llamado estriado ventral), el estriado dorsomedial (EDM) y el estriado dorsolateral (EDL) (Devan et al., 2011; Goodman & Packard, 2016; Voorn et al., 2004). El núcleo accumbens recibe robustas aferencias de regiones límbicas como la amígdala y el hipotálamo, y ha sido relacionado con el condicionamiento clásico y tareas de reforzamiento apetitivo (Bruning et al., 2016; Schwarting & Carey, 1985; Wichmann et al., 2012). Por ejemplo, lesiones selectivas de las aferencias dopaminérgicas al núcleo accumbens

deterioran la retención de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria (Schwartz & Carey, 1985). Asimismo, lesiones en el núcleo accumbens, y no en el EDM o el EDL, deterioran la adquisición y la retención de la tarea de condicionamiento de miedo al tono (Wendler et al., 2014). También se ha reportado que la administración de CORT en el núcleo accumbens después del entrenamiento facilita la consolidación de una memoria de evitación y una memoria condicionamiento aversivo al sabor (Wichmann et al., 2012).

El EDM recibe aferencias de áreas de asociación de la corteza y el hipocampo, y ha sido relacionado con memorias de tipo espacial y de procedimiento del tipo acción-resultado (Cox & Witten, 2019; Yin & Knowlton, 2004). A este respecto, lesiones asimétricas del hipocampo y el EDM, pero no unilaterales de estas mismas regiones, deterioran la navegación espacial en la tarea del laberinto acuático (Devan & White, 1999). Sugiriendo que el EDM, en parte, participa en las estrategias basadas en información espacial (Devan & White, 1999). Por otro lado, la administración de un antagonista a receptores NMDA en el EDM, pero no en el EDL, previene un aprendizaje acción-resultado en una tarea de palanqueo (Yin et al., 2005).

Por último, el EDL recibe aferencias de regiones sensoriomotoras corticales y ha sido relacionado con la adquisición y la retención memorias de procedimiento de tipo estímulo-respuesta, habilidades y hábitos (Goodman & Packard, 2016; Robbins & Costa, 2017). Se ha observado la participación del EDL en estadios tardíos de entrenamiento en tareas de procedimiento cuando la eficiencia conductual en una tarea es alta (O'Hare et al., 2018; Yin & Knowlton, 2004). Por ejemplo, se ha reportado que lesiones en el EDL no afectan el desempeño en el estadio temprano del entrenamiento, pero sí deteriorarán el desempeño en el estadio tardío; mientras que el patrón opuesto se observa en lesiones del EDM (Yin et al., 2009). En concordancia con esto, hallazgos demuestran actividad neuronal en el EDL asociada con la eficiencia conductual en el estadio tardío en tareas de procedimiento (Hawes et al., 2015; Rueda-Orozco & Robbe, 2015; Yin et al., 2009). Por otro lado, el estriado EDL también se ha asociado con la consolidación de una

estrategia egocéntrica de navegación (Goodman et al., 2015). Se ha reportado un aumento de genes de expresión temprana y espinas dendríticas en el EDL, y no en el EDM, asociados a la adquisición de estrategias de navegación egocéntrica (Briones et al., 2018). De hecho, hallazgos sugieren que la administración de CORT en el EDL facilitan la consolidación de la memoria de procedimiento, y en consecuencia acelera el uso de una estrategia de egocéntrica en un estadio temprano en el laberinto de Tolman en su versión dual (Siller-Pérez et al., 2017). En años recientes se ha observado la participación del EDL en la extinción de memorias implícitas como la tarea del laberinto de Tolman (Rueda-Orozco et al., 2008). Se ha demostrado que la inactivación del EDL deteriora la consolidación de la extinción (Goodman et al., 2016b). Asimismo, la administración en el EDL de un antagonista de los receptores NMDA deteriora la consolidación de la extinción, mientras que un agonista a facilita la extinción (Goodman et al., 2017).

En conjuntos estos hallazgos demuestran que el estriado no sólo participa en la regulación del movimiento y memorias de procedimiento, sino en una amplia variedad de tareas que involucran circuitos relacionados con la memoria explícita, como lo es la corteza prefrontal, el hipocampo, y la amígdala. Es decir, el estriado es heterogéneo funcionalmente y es un punto de convergencia entre múltiples circuitos mnemónicos (Goodman & Packard, 2016).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

En la Introducción se planteó la posibilidad de que la administración de CORT en el EDL facilite la extinción de una conducta de procedimiento. La extinción es la base de estrategias conductuales, como la terapia de exposición para tratar trastornos psiquiátricos como el trastorno de estrés postraumático, las fobias, o las adicciones (Lonsdorf et al., 2017). Sin embargo, a menudo el efecto terapéutico es transitorio (Schnurr et al., 2007), por lo que desarrollar técnicas eficaces y seguras que faciliten la extinción es una meta importante de la investigación translacional para el ámbito clínico (Dunsmoor et al., 2015). Los GCs han demostrado facilitar la extinción en humanos y modelos animales (de Bitencourt et al., 2013; de Quervain et al., 2019; de Quervain et al., 2011), pero la mayoría de estos estudios han sido sistémicos (Blundell et al., 2011; Hamacher-Dang et al., 2013), y pocos se han centrado en regiones cerebrales concretas (Dadkhah et al., 2018; Yang et al., 2006). De hecho, personas con patologías psiquiátricas expresan un fenotipo cognitivo y conductual que guarda similitudes con las funciones mnemónicas del EDL (Graybiel, 2009; Mishra et al., 2017; Muresanu et al., 2012). Conocer cómo los GCs modulan estos circuitos puede contribuir al tratamiento y la fisiopatología de trastornos psiquiátricos relacionados con el EDL, ya que este tipo de trastornos tiene como factor promotor al estrés (Hauer et al., 2014; Taylor et al., 2014; Yehuda, 2002).

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los glucocorticoides en el estriado dorsolateral modulan la extinción de una conducta procedimiento?

#### **5. HIPÓTESIS GENERAL**

Hi: Los glucocorticoides en el estriado dorsolateral facilitarán la consolidación de la extinción de una conducta de procedimiento.

#### **6. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la participación de los glucocorticoides en el estriado dorsolateral en la extinción de una conducta de procedimiento.

#### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Comparar la extinción de una conducta de procedimiento cuando se administran diferentes dosis de corticosterona en el estriado dorsolateral inmediatamente después de la primera sesión de extinción.
- Comparar la extinción de una conducta de procedimiento cuando se administra corticosterona en el estriado dorsolateral 90 minutos después de la primera sesión de extinción.
- Comparar la extinción de una conducta de procedimiento cuando se administra un antagonista específico a receptores a GR y corticosterona en el estriado dorsolateral después de la primera sesión de extinción.
- Comparar la extinción de una conducta de procedimiento cuando se administra corticosterona en el estriado dorsomedial inmediatamente después de la primera sesión de extinción.

## **7. MÉTODO Y MATERIALES**

Todos los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con los lineamientos del Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México para el uso de animales experimentales, acordes con la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (2001) y las normas estipuladas en la *Guide for the care and use of Laboratory Animals* (National Research Council, 2011).

### **SUJETOS**

Se utilizaron ratas adultas machos de la cepa *Wistar*. Las ratas pesaban entre 250 y 350 gr al momento de la cirugía estereotáxica. Los animales fueron criados en condiciones de bioterio, alojados en cajas individuales con libre acceso a comida y agua, y con un ciclo luz-oscuridad de 12 horas (inicio de luz a 07:00 horas).

### **CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA**

Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (50 mg / kg, intraperitoneal) y se les administró atropina (0.4 mg / kg, intraperitoneal) para mantener la respiración. Las ratas fueron colocadas en un equipo estereotáxico en el que se fijó el cráneo (Stoelting, Co. IL) y se realizó asepsia de la parte superior de la cabeza. Dos cánulas guías de acero inoxidable de 11 mm fueron implantadas de forma bilateral en la porción anterior del EDL (anteroposterior (AP) +0.4 mm, mediolateral (ML)  $\pm$ 3.6 mm, dorsoventral (DV) -4.4 mm) o en la porción anterior del EDM (AP +0.4 mm, ML  $\pm$ 2.6 mm, DV -4.3 mm) de acuerdo con Paxinos y Watson (2007). Las cánulas fueron fijadas al cráneo con dos tornillos y cemento dental. Se insertó un estilete en cada cánula para evitar su permeabilidad y sólo fueron removidos para la infusión los fármacos. Los ojos de los animales fueron hidratados con solución salina al 0.9 % durante la cirugía. Después de la cirugía las ratas recibieron una inyección subcutánea de 2 ml de solución salina isotónica para evitar deshidratación

y permanecieron en una incubadora hasta que se recuperaron de la anestesia. Posteriormente fueron regresadas a sus cajas de alojamiento. Las ratas tuvieron un mínimo de cinco días de recuperación de la cirugía antes de comenzar con la restricción alimenticia y los procedimientos conductuales.

## EL LABERINTO DE TOLMAN

El laberinto de Tolman tiene forma de cruz y sus cuatro brazos son simétricos. El aparato está elaborado en madera pintada de color gris y está a una distancia del suelo a la base de 63 cm. Las paredes de los brazos tienen una dimensión de 16.5 cm de ancho, 22 cm de alto y 80 cm de longitud, con una longitud total de 174 cm (Figura 5A). El laberinto puede adaptarse mediante una compuerta abatible para tener una configuración de “T”. Cuando la compuerta obstruye el brazo norte, el laberinto está en una configuración sur (Figura 5B), cuando se obstruye el brazo sur está en una configuración norte (Figura 5C). El laberinto estuvo ubicado en un cuarto exclusivo para la tarea y rodeado de una cortina negra para prevenir pistas visuales extra laberínticas.

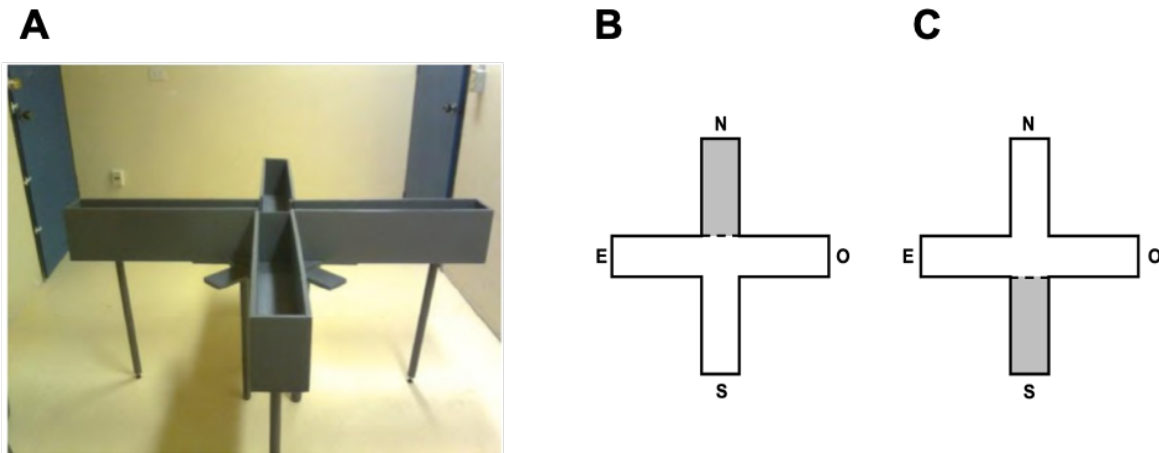


Figura 5. Fotografía del laberinto de Tolman y esquemas de la configuración en la tarea.

## **PROCEDIMIENTOS CONDUCTUALES**

### **Restricción de alimento**

Después de mínimo cinco días de la cirugía, los animales fueron pesados diariamente hasta finalizar los procedimientos conductuales. Los primeros 7 días de pesado los animales tuvieron libre acceso a alimento y los pesos fueron usados para obtener un valor promedio personalizado. El valor promedio fue usado como línea base para calcular la reducción de peso de cada rata al 85 %. Posteriormente el peso de los animales fue usado para calcular la cantidad de alimento que debían recibir para mantener el 85 % de su peso.

### **Manipulación**

Después del periodo de recuperación de cirugía de al menos cinco días los animales tuvieron tres sesiones consecutivas diarias de manipulación. Las sesiones de manipulación duraron 5 minutos y durante éstas los animales fueron acariciados gentilmente para familiarizarlos con el experimentador y los procedimientos. Asimismo, se revisó el estado físico de los animales, el estado del implante y la permeabilidad de las cánulas.

### **Habitación**

Al día siguiente de la última sesión de manipulación se realizó la primera de dos sesiones de habitación. El primer día de habitación a los animales se les permitió explorar individualmente el laberinto de Tolman en configuración sur durante cinco minutos. Al día siguiente los animales exploraron el laberinto en configuración norte. Durante ambas sesiones habitación se registró la entrada a los diferentes brazos para determinar si los animales presentaban lateralidad. Se considero como laterización si los animales iniciaban la exploración realizando un giro consistentemente a la izquierda o derecha en ambas sesiones. En los casos donde



se consideró lateralización se reforzó dirección opuesta de preferencia en el entrenamiento. La dirección de reforzamiento estuvo balanceada entre izquierda y derecha. El laberinto fue limpiado entre cada sujeto con ácido acético al 5 %. En las sesiones de habituación no hubo reforzadores en el laberinto. Previo al entrenamiento, los animales fueron pre expuestos al reforzador. Durante dos días consecutivos fueron colocadas 10 pastillas de azúcar en la caja habitación y se verificó el consumo.

## **Entrenamiento**

El entrenamiento inicio al día siguiente del último día de habituación. Para obtener una conducta de procedimiento se entrenó a los animales en la tarea del laberinto de Tolman en su versión de procedimiento basado a reportes previos (Goodman et al., 2015; Goodman & Packard, 2015; Packard, 2009b). Esta versión de entrenamiento del laberinto promueve que el animal realice un giro (ya sea, izquierdo o derecho) basado en una estrategia egocéntrica para obtener un reforzador. Las ratas recibieron seis sesiones de entrenamiento, una cada día consecutivamente. Cada sesión constó de 10 ensayos. A través de los ensayos se alternó la configuración del laberinto (ya sea sur (S) o norte (N)) de acuerdo con el siguiente patrón SSNNSSSSNN. En cada sesión, las ratas fueron entrenadas individualmente para obtener un reforzador, una pastilla de azúcar de aproximadamente 0.4 gr (Similia, México). El reforzador fue colocado en el brazo (este u oeste) de tal manera que el animal tuviera hacer siempre un giro consistente hacia una dirección (Figura 6. A). Se consideró como entrada a un brazo si la rata cruzaba con las cuatro patas a éste (este u oeste). Cada ensayo fue valorado como correcto o erróneo dependiendo de si la rata entró al brazo reforzado o no. Únicamente en la primera sesión del entrenamiento a las ratas se les permitió seguir explorando hasta obtener el reforzador, en las subsiguientes sesiones no se permitió. Sólo las ratas que en la sexta sesión de entrenamiento contaron con un mínimo de 8 aciertos prosiguieron con el protocolo de extinción. Asimismo, en cada ensayo la latencia fue registrada, que fue el tiempo que la rata tardó en explorar

alguno de los pozos al final de los brazos ya sea reforzado o no. Entre cada ensayo las ratas fueron retiradas del laberinto y se colocaron en su caja de alojamiento en espera del siguiente ensayo, durante ese lapso (aproximadamente 30 segundos) el laberinto se limpió con una solución de ácido acético al 5 % para prevenir pistas de olor.

## Extinción

La extinción se realizó 24 horas después de la última sesión de entrenamiento. Se realizaron tres sesiones de 10 ensayos cada día consecutivamente. Las sesiones de extinción fueron similares al entrenamiento, pero no se reforzó ningún brazo, es decir, no hubo pastilla de azúcar presente (Figura 6 B). Las entradas a los brazos y las latencias fueron registradas. Entrar al brazo de la dirección previamente reforzada en el entrenamiento fue considerado como una respuesta condicionada. Un número menor de respuestas reforzadas y latencias altas fueron indicativo de una más eficiente extinción.

## Reentrenamiento

Al día siguiente de la última sesión de extinción y se realizó una única sesión de reentrenamiento. En esta sesión se volvió a presentar el reforzador de la misma manera que en el entrenamiento.

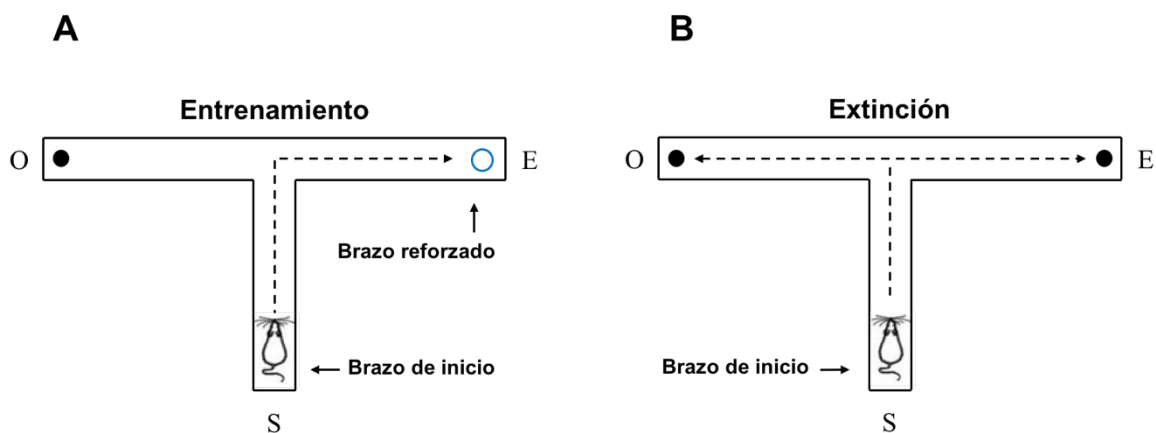


Figura 6. Representación esquemática del entrenamiento y extinción en el laberinto de Tolman. El círculo azul representa el reforzador. Este (E), Oeste (O), Sur (S).

## **ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS**

La preparación de la CORT se realizó a partir de un *stock* donde se disolvió 5 mg de corticosterona (Sigma) en 3.33 ml de etanol al 100 %. Esta solución se mantuvo a - 20 grados centígrados y protegida de la luz. Las concentraciones de CORT (5, 10 o 30 ng) se realizaron a partir de este *stock* y fueron basadas de acuerdo con trabajos previos donde se mostró facilitación de la consolidación (Siller-Pérez et al., 2019; Siller-Pérez et al., 2017). El vehículo de CORT (VEH) consistió en solución salina y etanol al 2 %. La preparación del antagonista a receptores GR, RU 486 (mifepristona, Sigma) y el vehículo de RU 486 se realizó de manera similar a la CORT. La concentración usada de 10 ng fue basada de acuerdo con reportes previos (Medina et al., 2007; Sánchez-Resendis et al., 2012). La administración de los fármacos se realizó en el EDL o en el EDM inmediatamente después o 90 minutos después de la primera sesión de extinción según fuera el caso. Cuando se administraron dos tratamientos, primero se inyectó RU486 (10 ng) o VEH inmediatamente después de la primera sesión de extinción, y 10 minutos después la CORT (30 ng) o VEH. Para infundir los fármacos se usó una bomba de infusión lenta WPI modelo sp220i, y jeringas Hamilton de 10  $\mu$ l conectada a una tubería de polietileno calibre PE-20 y ésta a su vez a inyectoros de 12 mm. Los estiletes fueron removidos de las cánulas guía y se insertaron los inyectoros. A cada rata se le inyectó un volumen de 0.5  $\mu$ l por hemisferio cerebral a una tasa de 0.5  $\mu$ l/min. Los inyectoros se mantuvieron un minuto adicional después de la inyección para permitir una mejor difusión del fármaco. Los fármacos fueron preparados el día de administración.

## **DISEÑO EXPERIMENTAL**

*Experimento 1.* Para evaluar si los GCs en el EDL modulan la extinción de una memoria de procedimiento, primero las ratas fueron entrenadas en el laberinto de Tolman para adquirir una conducta de procedimiento. Se realizaron seis sesiones

de entrenamiento y después tres sesiones de extinción. Inmediatamente después de la primera sesión de extinción se administró bilateralmente CORT (5, 10 o 30 ng) o VEH en el EDL (Figura 7). Un grupo adicional fue administrado con CORT (30 ng) 90 minutos después de la primera sesión de entrenamiento. Al día siguiente de la última sesión de extinción se llevó a cabo una sesión de reentrenamiento con el objetivo de evaluar la capacidad de aprendizaje o las posibles deficiencias en la capacidad motriz.

*Experimento 2.* Se evaluó la participación del receptor a GR en la mediación del efecto facilitador de la CORT en la extinción. Al igual que en el Experimento 1 las ratas fueron entrenadas y después extinguidas, pero se administró RU 486 (10 ng), o VEH, inmediatamente después de la sesión de extinción y 10 minutos después se administró CORT (30 ng) o VEH.

*Experimento 3.* Por último, se evaluó la participación del EDM en el efecto mnemónico de la CORT sobre la extinción. Nuevamente se siguió el esquema del Experimento 1, pero se administró CORT (30 ng) o VEH en el EDM inmediatamente después de la primera sesión de extinción.

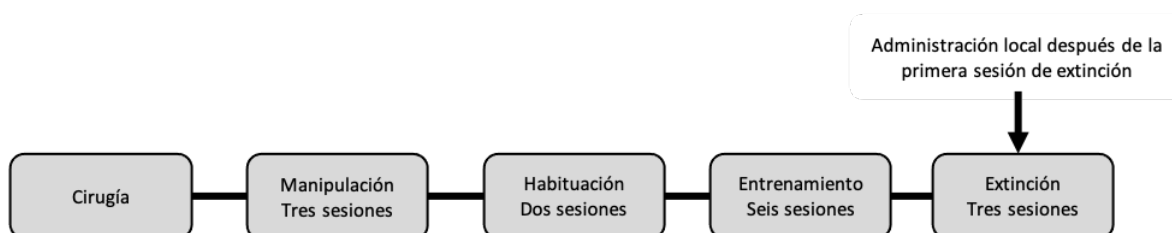


Figura 7. Diagrama de los procedimientos experimentales.

## VERIFICACIÓN CÁNULAS

Después de completar los procedimientos conductuales, las ratas fueron profundamente anestesiadas con pentobarbital sódico y perfundidas por vía intracardiaca. Los cerebros fueron removidos y envasados en solución de formaldehído al 4 % por al menos cinco días. Los cerebros fueron cortados en

secciones coronales de 50  $\mu$ m en un criostato y fueron teñidas con la técnica de Nissl. Las secciones fueron examinadas con un estereoscopio y solamente los datos de las ratas cuyas puntas de las cánulas se localizaron en el EDL o EDM, según fuera el caso, se usaron para el análisis estadístico y la interpretación de los datos (Figura 8).

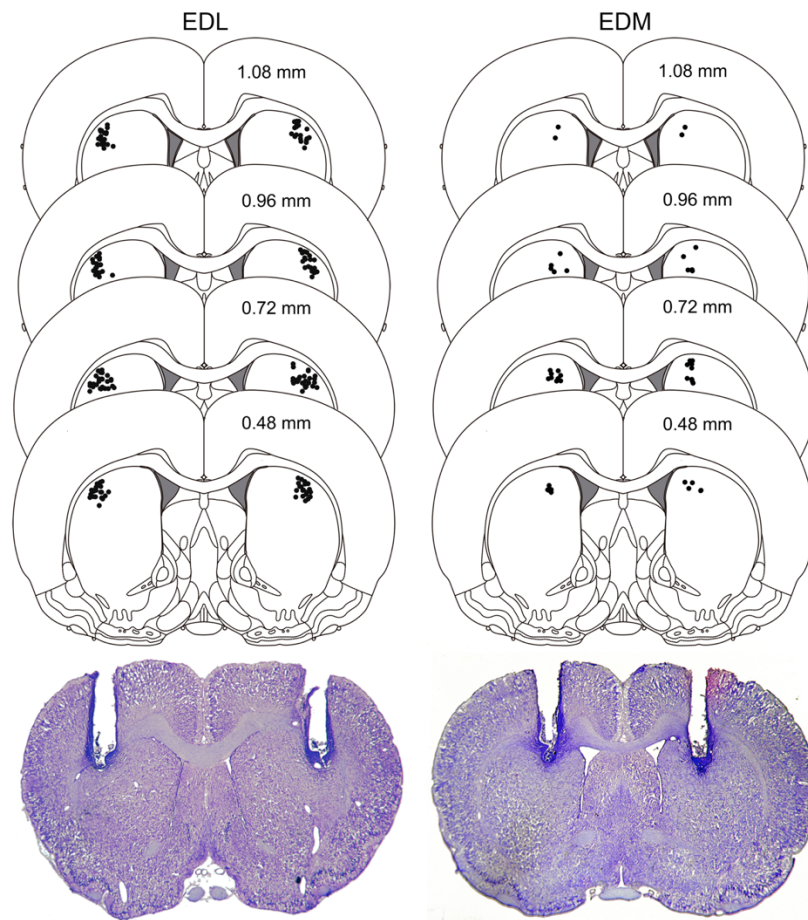


Figura 8. Diagramas esquemáticos que muestran la distribución anteroposterior de las puntas de las cánulas y microfotografías representativas de las puntas de las cánulas en el EDL y EDM. Los esquemas fueron adaptados de Paxinos y Watson (2007).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS Y VARIABLES

En el análisis estadístico sólo se incluyeron los datos de las ratas que cumplieron con todos los siguientes criterios: contar con las puntas de las cánulas en la zona de interés, contar con un implante quirúrgico en óptimas condiciones y haber realizado un mínimo de ocho respuestas condicionadas en la última sesión de entrenamiento.

Las variables que se tomaron en cuenta para evaluar el desempeño tanto en el entrenamiento como en la extinción fueron el total de respuestas condicionadas y la latencia promedio por sesión.

Para comparar entre sesiones el número de respuestas condicionadas se usó la prueba de Friedman. Para comparar entre grupos el número de respuestas condicionadas se usó la prueba de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney. Adicionalmente, la prueba de Dunn como *post-hoc*.

Para comparar entre sesiones y entre grupos las latencias se usó la prueba ANOVA de dos vías y *post-hoc* de Bonferroni. Para comparar dos grupos únicamente se usó la prueba t Student pareada. El análisis estadístico se realizó con el software *GraphPad Prism 6*. Una  $p < 0.05$  fue considerada significativa.

## 8. RESULTADOS

### **Experimento 1. La corticosterona en el estriado dorsolateral facilita la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento**

En este experimento se examinó si la CORT administrada en el EDL ya sea inmediatamente o 90 minutos después de la primera sesión de extinción facilita la extinción de una memoria de procedimiento. Ratas fueron primero entrenadas por seis sesiones en la tarea del laberinto de Tolman (Figura 9A B). Los animales adquirieron exitosamente la tarea como indica el incremento en el número de respuestas condicionadas (Friedman:  $Q = 201.10$ ,  $p < 0.0001$ ) y la disminución de las latencias (ANOVA de medidas repetidas:  $F_{(5,255)} = 268.51$ ,  $p = 0.001$ ). Únicamente las ratas que alcanzaron un mínimo de ocho respuestas condicionadas en la última sesión de entrenamiento ( $n = 52$ ) fueron aleatoriamente asignadas a uno de los diferentes grupos experimentales.

Se administró bilateralmente CORT (5, 10 o 30 ng) o vehículo en el EDL inmediatamente después de la primera sesión de extinción. Adicionalmente un grupo control recibió CORT (30 ng) en el EDL 90 minutos después de la primera sesión de extinción. La Figura 9C muestra el número de respuestas condicionadas y las latencias promedio a través de las tres sesiones de extinción. El número de respuestas condicionadas disminuyó durante el curso de las sesiones de extinción (Friedman:  $Q = 18.17$ ,  $p < 0.0001$ ), la prueba de *post-hoc* de Dunn indicó que todos los grupos en la tercera sesión de extinción tuvieron un número de respuestas significativamente menor en comparación con la primera sesión ( $p$ 's  $< 0.01$ ). Posteriormente se analizó el efecto de la CORT en los grupos tratados sobre las respuestas condicionadas en cada sesión de extinción. La prueba Kruskal-Wallis mostró que no hubo diferencias entre grupos en la primera sesión de extinción ( $H = 0.76$ ,  $p = 0.75$ ), pero sí en la segunda ( $H = 13.88$ ,  $p = 0.01$ ) y tercera sesión de extinción ( $H = 13.04$ ,  $p = 0.01$ ). El análisis *post-hoc* mostró que las ratas administradas con CORT (30 ng) inmediatamente después de la primera sesión de extinción mostraron significativamente un número menor de respuestas

condicionadas en la segunda ( $U = 18.50$ ,  $p = 0.006$ ) y tercera sesión de extinción ( $U = 18.00$ ,  $p = 0.005$ ) en comparación con el grupo control. Las dosis de CORT de 5 y 10 ng, y la dosis de 30 ng 90 minutos después no afectaron la extinción en comparación con el grupo control ( $p$ 's  $> 0.30$ ).

La ANOVA de dos vías para las latencias indicó un significativo efecto para el tratamiento farmacológico ( $F_{(4,94)} = 6.41$ ,  $p = 0.002$ ), la sesión de extinción ( $F_{(2,47)} = 97.15$ ,  $p < 0.0001$ ) y la interacción entre tratamiento y sesión ( $F_{(8,94)} = 3.44$ ,  $p = 0.002$ ). El análisis *post-hoc* indicó que las latencias de todos los grupos los grupos en la tercera sesión tuvieron latencias significativamente más altas en comparación a la primera sesión de extinción ( $p$ 's  $< 0.001$ ). El análisis *post-hoc* para los tratamientos de los grupos indicó que las latencias de las ratas administradas con CORT 30 ng inmediatamente después de la primera sesión de extinción fueron mayores en la segunda ( $p < 0.01$ ) y la tercera sesión de extinción ( $p < 0.01$ ) en comparación con el grupo vehículo (Figura 9D). Las dosis de CORT de 5 y 10 ng, y 30 ng 90 minutos después no afectó las latencias en la extinción ( $p$ 's  $> 0.99$ ). Estos hallazgos muestran que la administración de CORT en el EDL facilita la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento.



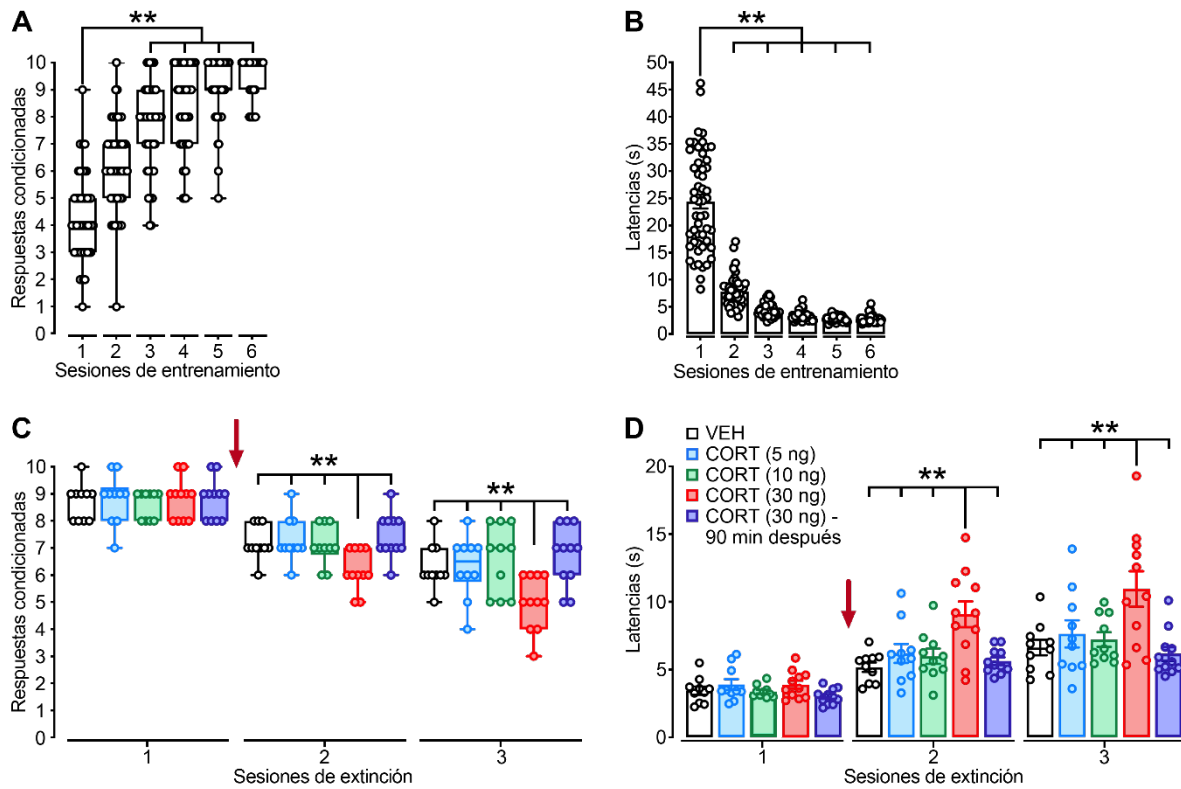


Figura 9. La administración de corticosterona en el estriado dorsolateral facilita la consolidación de la extinción de una conducta de procedimiento. (A) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuartilares) en cada sesión de entrenamiento. (B) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante cada sesión de entrenamiento ( $n = 52$ ).  $**p \leq 0.01$  comparado con su desempeño en la primera sesión de entrenamiento. (C) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuartilares) en cada sesión de extinción. (D) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante cada sesión de extinción. Los círculos pequeños representan los valores individuales de los sujetos. VEH (vehículo,  $n = 10$ ), CORT 5 ng ( $n = 10$ ), CORT 10 ng ( $n = 10$ ), CORT 30 ng ( $n = 11$ ), o CORT 30 ng 90 min después ( $n = 11$ ). Las flechas indican el momento de administración, ya sea inmediatamente después o 90 minutos después de la primera sesión de extinción.  $**p \leq 0.01$  comparado con el grupo vehículo y el grupo CORT 90 minutos después.

**Reentrenamiento.** Para descartar algún efecto un inespecífico del tratamiento sobre la motricidad que pudiera afectar la conducta, los grupos fueron reentrenados al día siguiente de la última sesión de extinción. El reentrenamiento se realizó de la misma manera que las sesiones de entrenamiento (se volvió a presentar el reforzador). En la sesión los grupos no mostraron diferencias significativas en el número de respuestas condicionadas ( $H = 1.103$ ,  $p = 0.89$ ) o las latencias ( $F(4, 47) = 0.55$ ,  $p = 0.69$ ) (Figura 10A B).

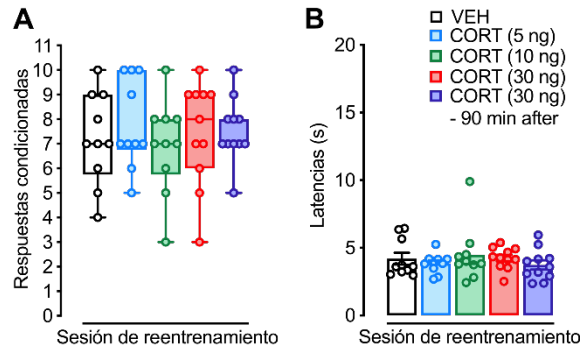


Figura 10. La corticosterona no afecta posteriores aprendizajes o motricidad. (A) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuartiles) la sesión de reentrenamiento. (B) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante la sesión de reentrenamiento. Los círculos pequeños representan los valores individuales de los sujetos. VEH (vehículo,  $n = 10$ ) CORT 5 ng ( $n = 10$ ), CORT 10 ng ( $n = 10$ ), CORT 30 ng ( $n = 11$ ), o CORT 30 ng 90 min después ( $n = 11$ ).

## Experimento 2. La corticosterona facilita la extinción a través del receptor GR

En este experimento se examinó si el GR media el efecto de facilitación de la CORT en la extinción. Como en el Experimento 1, ratas fueron entrenadas durante seis sesiones en la tarea del laberinto de Tolman (Figura 11A B). Los animales adquirieron la tarea como lo indica el incremento significativo de las respuestas condicionadas (Friedman:  $Q = 155.92$ ,  $p < 0.0001$ ) y la disminución de las latencias (ANOVA de medidas repetidas:  $F_{(5,200)} = 334.30$ ,  $p < 0.0001$ ) a través del entrenamiento. Posteriormente las ratas fueron asignadas aleatoriamente a los diferentes grupos experimentales para la extinción ( $n = 42$ ).

El antagonista a GR, RU 486 o vehículo, fue administrado bilateralmente en el EDL inmediatamente después de la primera sesión de extinción, consecutivamente 10 minutos después se administró CORT o vehículo. La prueba de Friedman ( $Q = 18.00$ ,  $p < 0.0001$ ) y *post-hoc* de Dunn mostró que el número de respuestas condicionadas de todos los grupos fue menor en la tercera sesión de extinción en comparación con la primera sesión de extinción ( $p$ 's  $< 0.01$ ). El análisis de las respuestas condicionadas de los grupos en cada sesión de extinción no mostró diferencias significativas en la primera sesión de extinción ( $H = 3.62$ ,  $p = 0.30$ ), pero

sí en la segunda ( $H = 14.05$ ,  $p = 0.002$ ) y tercera sesión ( $H = 10.42$ ,  $p = 0.01$ ) de extinción. El análisis *post-hoc* mostró que el grupo vehículo-CORT tuvo significativamente menor número de respuestas condicionadas en la segunda sesión de extinción ( $U = 13.00$ ,  $p = 0.003$ ) en comparación con el grupo vehículo-vehículo o el grupo RU 486-CORT ( $U = 16.50$ ,  $p = 0.01$ ). En la tercera sesión de extinción el grupo vehículo-CORT mostró significativamente un menor número de respuestas condicionadas en comparación con los grupos GR antagonista-vehículo ( $U = 14.50$ ,  $p = 0.002$ ) y GR antagonista-CORT ( $U = 17.00$ ,  $p = 0.01$ ). A la vez, el número de respuestas condicionadas de los grupos antagonista-vehículo ( $U = 44.50$ ,  $p = 0.45$ ) y GR antagonista-CORT ( $U = 37.00$ ,  $p = 0.30$ ) no fueron diferentes al grupo vehículo-vehículo (Figura 11C).

La prueba ANOVA de dos vías mostró un efecto significativo para el tratamiento farmacológico ( $F_{(3,37)} = 7.09$ ,  $p = 0.001$ ), las sesiones de extinción ( $F_{(2,74)} = 114.27$ ,  $p < 0.0001$ ) y la interacción entre tratamiento y sesión de extinción ( $F_{(6,74)} = 6.60$ ,  $p = 0.001$ ). Las latencias de todos los grupos experimentales en la tercera sesión de extinción fueron significativamente mayores en comparación con la primera y la segunda sesión de extinción ( $p$ 's  $< 0.001$ ). La comparación entre los tratamientos de los grupos mostró que las latencias del grupo vehículo-CORT fueron significativamente mayores en comparación con el resto de los grupos en la segunda ( $p < 0.01$ ) y la tercera sesión de extinción ( $p < 0.001$ ) (Figura 11D). En conjunto, estos hallazgos indican que la administración de CORT en el EDL facilita la extinción de una memoria de procedimiento a través de la acción del GR.

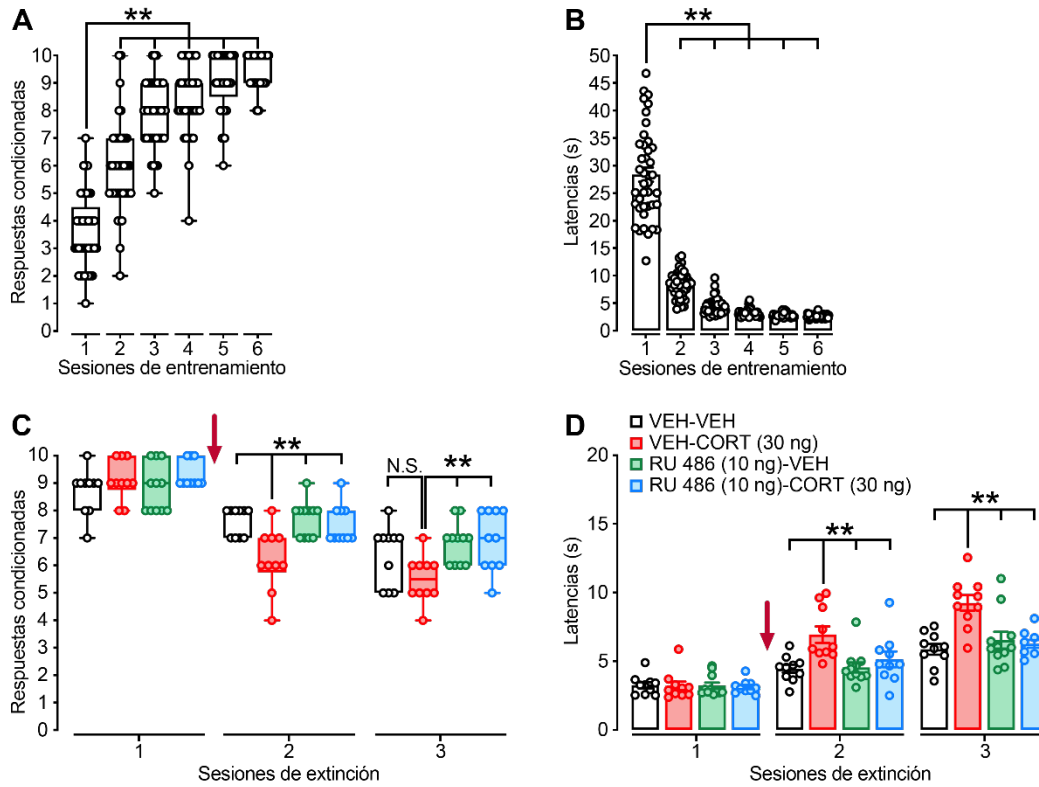


Figura 11. El antagonista a glucocorticoides RU 486 bloquea el efecto de la administración de corticosterona en el estriado dorsolateral en la extinción de una memoria de procedimiento. (A) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuantiles) en cada sesión de entrenamiento. (B) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante cada sesión de entrenamiento ( $n = 42$ ).  $**p \leq 0.01$  comparado con su desempeño en la primera sesión de entrenamiento. (C) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuantiles) en cada sesión de extinción. (D) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante cada sesión de extinción. Los círculos pequeños representan los valores individuales de los sujetos. VEH-VEH ( $n = 10$ ), VEH-CORT 30 ng ( $n = 10$ ), RU 486 10 ng-VEH ( $n = 11$ ), y RU 486 10 ng-CORT 30 ng ( $n = 11$ ). Las flechas indican el momento de administración, inmediatamente después de la primera sesión de extinción.  $**p \leq 0.01$ , N.S., no significativo.

### Experimento 3. La corticosterona el estriado dorsomedial no afecta la extinción de una conducta de procedimiento

En el último experimento se examinó si la administración de CORT (30 ng) en el EDM también facilita la extinción de una memoria de procedimiento. Nuevamente las ratas fueron entrenadas en la tarea del laberinto de Tolman. Como se muestra en la Figura 12A, B los animales adquirieron la tarea al incrementar el número de

respuestas condicionadas (Friedman:  $Q = 70.16$ ,  $p < 0.0001$ ) y disminuir sus latencias (ANOVA de medidas repetidas:  $F_{(5,95)} = 173.57$ ,  $p < 0.0001$ ) a través de los entrenamientos. Posteriormente las ratas fueron asignadas aleatoriamente a los diferentes grupos experimentales y pasaron por extinción ( $n = 20$ ).

La prueba de Friedman ( $Q = 12.06$ ,  $p = 0.0007$ ) y *post-hoc* de Dunn mostró que el número de respuestas condicionadas de ambos grupos en la tercera sesión de extinción fueron menores en comparación con la primera sesión de extinción ( $p$ 's  $< 0.01$ ). De hecho, la administración de CORT en el estriado EDM inmediatamente después de la primera sesión de extinción no afectó el número de respuestas condicionadas en comparación con el vehículo (Sesión 1:  $U = 48.50$ ,  $p = 0.99$ ; Sesión 2:  $U = 46.00$ ,  $p = 0.87$ ; Sesión 3:  $U = 33.50$ ,  $p = 0.23$ ) (Figure 12C). De manera similar, la prueba ANOVA de dos vías mostró un efecto significativo para la sesión extinción ( $F_{(2, 36)} = 86.40$ ,  $p < 0.0001$ ), pero no para el tratamiento farmacológico ( $F_{(1,18)} = 2.952$ ,  $p = 0.10$ ) o la interacción entre sesión y tratamiento ( $F_{(2,36)} = 1.040$ ,  $p = 0.36$ ) (Figura 12D). Estos hallazgos indican que el EDM no está involucrado en mediar el efecto facilitador de la CORT en una memoria de procedimiento.

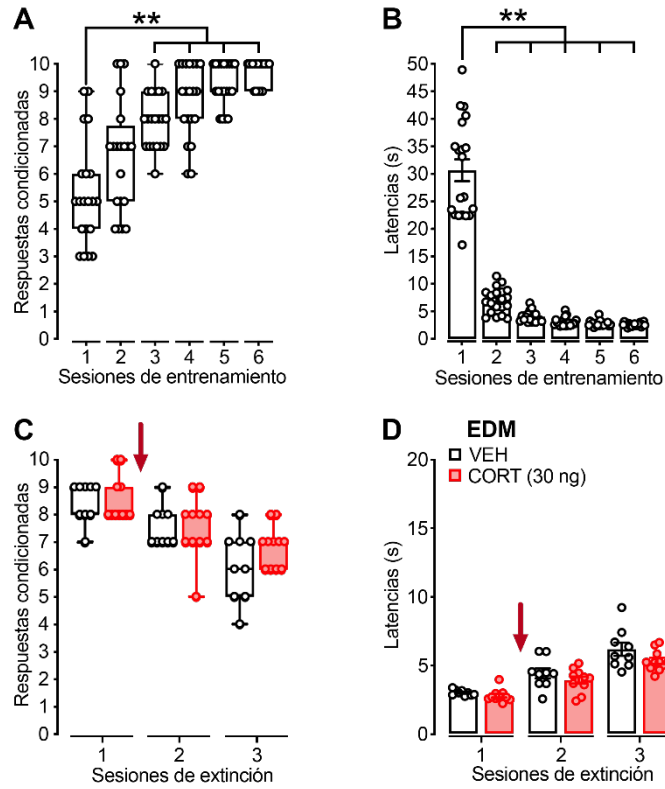


Figura 12. La administración de corticosterona en el estriado dorsomedial no afecta la extinción de una memoria de procedimiento. (A) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuantiles) en cada sesión de entrenamiento. (B) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante cada sesión de entrenamiento ( $n = 20$ ).  $**p \leq 0.01$  comparado con su desempeño en la primera sesión de entrenamiento. (C) Mediana de las respuestas condicionadas ( $\pm$  rangos intercuantiles) en cada sesión de extinción. (D) Media de las latencias ( $\pm$  S.E.M.) para alcanzar el final de alguno de los brazos durante cada sesión de extinción. Los círculos pequeños representan los valores individuales de los sujetos. VEH (vehículo,  $n = 9$ ) y CORT 30 ng ( $n = 11$ ). Las flechas indican el momento de administración, inmediatamente después de la primera sesión de extinción.

## 9. DISCUSIÓN

La extinción como el condicionamiento original conlleva un periodo de consolidación donde la nueva información se estabiliza para evocarse a largo plazo. En el presente trabajo se demostró que la CORT en el EDL, y no en el EDM, facilita la consolidación de una memoria de procedimiento. Asimismo, el efecto facilitador de CORT está mediado por el GR. Nuestros hallazgos concuerdan con amplia evidencia que demuestra que los GCs facilitan el proceso de consolidación en múltiples tipos de tareas (McGaugh, 2003; Roozendaal, 2000; Sandi, 2003; Wichmann et al., 2012), y con trabajos de condicionamiento al miedo donde la administración sistémica e intracerebral de GCs facilita la consolidación de la extinción (Blundell et al., 2011; Dadkhah et al., 2018; Yang et al., 2007; Yang et al., 2006). Asimismo, concuerda con trabajos que muestran que los GCs llevan a cabo sus efectos sobre la memoria, en parte, a través del GR (Oitzl & de Kloet, 1992; Sánchez-Resendis et al., 2012; Sandi & Rose, 1994a, 1994b) y con trabajos que muestran que los GCs facilitan memorias de procedimiento (Goodman et al., 2015; Packard, 2009b; Quirarte et al., 2009; Siller-Pérez et al., 2017).

La consolidación de la memoria tiene un periodo crítico de aproximadamente una hora (Dudai, 2004; Goodman et al., 2016b; McGaugh & Alpern, 1966). Nuestros hallazgos muestran que la administración de CORT inmediatamente después de la primera sesión de entrenamiento facilita la consolidación de la extinción, pero la administración de CORT 90 min después no afecta la extinción. Dado que la CORT se administró después del evento de aprendizaje esto nos permite excluir posibles efectos no relacionados con la memoria (motivacionales, perceptuales y motrices) así como un posible aprendizaje dependiente de estado. En concordancia con esto la administración de CORT 90 minutos después no afectó la extinción de los animales. Lo que permite pensar que la CORT actuó facilitando el proceso de consolidación de la extinción (Goodman et al., 2016b; Medina et al., 2007). Además, el reentrenamiento no mostró diferencias en el desempeño entre los grupos, lo que indica que tampoco se vieron afectadas la capacidad de aprendizaje y la motricidad. Adicionalmente, la administración de RU 486 bloqueó el efecto facilitador de la

CORT, lo que sugiere que el efecto de CORT sobre la consolidación de la extinción está mediando por el GR. Cabe decir que el RU 486 también es un antagonista a progesterona, aunque una posible influencia de la progesterona en nuestros hallazgos es poco probable ya que la administración sola de RU 486 no efecto la extinción. De hecho, un estudio temprano demostró que la CORT, y no la progesterona, modulan la extinción (Bohus & de Kloet, 1981).

Si bien no se exploró vías de señalización en el presente trabajo, es probable que la CORT regule positivamente diferentes mecanismos plásticos funcionales y morfológicos relacionados con la consolidación de la memoria en el estriado (de Kloet et al., 2018; Goodman et al., 2017; Groeneweg et al., 2011; Liston et al., 2013; McGaugh, 2003). Es decir, la CORT en el EDL podría tener un papel permisivo y potenciador en la formación de la memoria en vez de ser una biomolécula fundamental para el almacenamiento de la memoria de manera similar a su papel propuesto en la amígdala (Roozendaal, 2002). Es probable que la CORT fortalezca las modificaciones plásticas relacionadas con la consolidación de la extinción de tal manera que el trazo de memoria de la extinción pueda inhibir más eficientemente el trazo de memoria del condicionamiento original (Lacagnina et al., 2019; Zhang et al., 2020). Esta idea va de acuerdo con la concepción de la extinción como un nuevo aprendizaje que inhibe el aprendizaje original (Goodman & Packard, 2019; Myers & Davis, 2006). Así, el aprendizaje original se mantiene representado en el sistema nervioso y la conservación de este puede ofrecer ventajas adaptativas en futuras situaciones similares mientras que la extinción brinda flexibilidad a la conducta (Bouton, 2004; Dunsmoor et al., 2015).

Nuestros hallazgos muestran que la administración de CORT en el EDL, y no en el EDM, facilita la consolidación de una memoria de procedimiento. Estos resultados van de acuerdo con la diferencia funcional entre el EDL y el EDM (Yin & Knowlton, 2004). El EDL ha sido relacionado principalmente con la navegación egocéntrica, los aprendizajes estímulo-respuesta, las habilidades y los hábitos (Graybiel & Grafton, 2015; Robbins & Costa, 2017; Yin et al., 2006; Yin et al., 2009), mientras que el EDM ha sido relacionado con la navegación espacial, los aprendizajes



acción-resultado y los estadios tempranos de aprendizaje (Cox & Witten, 2019; Devan & White, 1999; Yin et al., 2005). De hecho, se ha reportado que la administración de CORT en el EDL acelera la expresión de una estrategia de procedimiento en la versión dual del laberinto de Tolman (Siller-Pérez et al., 2017). Por otro lado, la administración CORT en el EDM facilita la consolidación de la memoria la versión espacial del laberinto acuático (Lozano et al., 2013). La disociación funcional entre el EDL y el EDM refleja una organización de sistemas de memoria que se mantienen en la extinción. En este sentido, se ha propuesto que hay al menos dos tipos de extinción basado en sistemas de memoria: la extinción latente y la extinción de respuesta (Goodman & Packard, 2019). La primera se relaciona con el hipocampo e involucra una asociación estímulo-estímulo para llevar a cabo la disminución de la conducta condicionada. La segunda se relaciona con el estriado, particularmente con el EDL, e involucra una asociación estímulo-respuesta. En este contexto, una variedad de conductas condicionadas, incluido el aprendizaje espacial, pueden extinguirse por ambos tipos de extinción (Gabriele & Packard, 2006), pero para extinguir una conducta de procedimiento la extinción de respuesta, y no la extinción latente, es necesaria (Goodman & Packard, 2015). Así, al igual que la adquisición, la consolidación y la evocación, un tipo específico de extinción (latente o de respuesta) puede reclutar circuitos cerebrales diferentes. El entrenamiento en el laberinto de Tolman usado en el presente trabajo requiere del uso de una estrategia egocéntrica para obtener un reforzador (Goodman & Packard, 2015; Packard, 2009b), se ha reportado que la adquisición de este tipo de entrenamientos selectivamente se asocia con cambios en la expresión de genes tempranos como zif 268 y aumento de la densidad de espinas dendríticas en el EDL, pero no en el EDM (Briones et al., 2018). Adicionalmente, las diferencias funcionales entre el EDL y el EDM en el procesamiento mnemónico concuerdan con su conectividad anatómica. El EDL recibe principalmente proyecciones de regiones sensoriomotoras, mientras que el EDM recibe proyecciones de áreas de asociación cortical (Voorn et al., 2004), sugiriendo que el EDL y el EDM participan en diferentes sistemas de memoria (Gabriele & Packard, 2006; Goodman & Packard, 2018; Rueda-Orozco et al., 2008).

Las investigaciones sobre cómo los GCs modulan la memoria ha estado centrada principalmente en el hipocampo y las memorias de tipo explícito (McGaugh, 2003; Roozendaal, 2000, 2002). Menos explorado han sido los efectos de los GCs en el estriado y las memorias de tipo implícito. Nuestros resultados expanden el conocimiento de los efectos mnemónicos de los GCs y las memorias de procedimiento. Amplia evidencia muestra que el estrés puede modular el uso de estrategias cognitivas. Se ha observado que el estrés deteriora la adquisición de tareas espaciales, mientras que facilita la adquisición de tareas de procedimiento (Wingard & Packard, 2008). En tareas de solución dual el estrés puede sesgar a los animales a preferir una estrategia de procedimiento en vez de una espacial (Packard, 2009a). De hecho, la administración sistémica de CORT facilita la adquisición de tareas de procedimiento (Goodman et al., 2015), y la administración de CORT en el estriado dorsal facilita la consolidación de una tarea de procedimiento, pero no de una espacial (Quirarte et al., 2009). Por otro lado, estrés antes de una tarea de procedimiento deteriora la evocación (Atsak et al., 2016; Guenzel et al., 2013). Nuestros hallazgos expanden el conocimiento de los efectos de los GCs en el estriado mostrando que los GCs en el EDL facilitan la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento. Asimismo, concuerdan con trabajos que muestran que la CORT en el EDL modula las funciones mnemónicas (Siller-Pérez et al., 2019; Siller-Pérez et al., 2017) y con evidencias que muestran el papel del EDL en la extinción de memorias de procedimiento (Goodman et al., 2016b, 2017; Rueda-Orozco et al., 2008).

Por último, nuestros resultados pueden tener implicaciones clínicas. Trastornos psiquiátricos como el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de ansiedad y las adicciones se caracterizan, en parte, por rigidez conductual (de Quervain et al., 2017). La terapia de exposición es uno de los métodos conductuales más usados para tratar este tipo de trastornos (Lonsdorf et al., 2017). Sin embargo, frecuentemente los resultados son transitorios (Schnurr et al., 2007), por lo que mejorar los resultados de la terapia de exposición es de importancia clínica (Dunsmoor et al., 2014; Dunsmoor et al., 2015). Nuestros resultados muestran que

la administración de CORT en el EDL facilita la consolidación de la extinción de una memoria de procedimiento. Esto concuerda con otros estudios que muestran que los GCs facilitan la extinción en humanos (Brueckner et al., 2019; de Quervain et al., 2019; de Quervain et al., 2011; Hamacher-Dang et al., 2013) y modelos animales (Brueckner et al., 2019; de Quervain et al., 2019; de Quervain et al., 2011; Yang et al., 2007; Yang et al., 2006). Nuestros resultados también resaltan el papel del EDL como región de interés terapéutico. Evidencia vincula al estriado y deficiencias en sus funciones como parte del complejo cuadro de características de los trastornos relacionados al miedo (Goodman & McIntyre, 2017; Taylor et al., 2014; Wirz et al., 2018). En conjunto, nuestros hallazgos y otros (de Quervain et al., 2019) sugieren que los GCs en el campo clínico pueden promover la extinción de ciertas conductas a largo plazo y evitar su recaída.

En síntesis, los hallazgos obtenidos aportan evidencia de que los GCs pueden facilitar la consolidación de la extinción de una conducta de procedimiento, y que parte del mecanismo involucra al receptor GR en el EDL. Entender los mecanismos celulares y plásticos relacionados con este efecto podrían contribuir a la potenciación de terapias conductuales como tratamiento para trastornos psiquiátricos, así como conocimiento sobre la fisiopatología de trastornos relacionados con el estrés.

## 10. REFERENCIAS

- Afifi, A. K. (2003). The basal ganglia: a neural network with more than motor function. *Seminars in Pediatric Neurology*, 10(1), 3-10. [https://doi.org/10.1016/S1071-9091\(02\)00003-7](https://doi.org/10.1016/S1071-9091(02)00003-7)
- Agranoff, B. W., Davis, R. E., & Brink, J. J. (1965). Memory fixation in the goldfish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 54(3), 788-793. <https://doi.org/10.1073/pnas.54.3.788>
- Akirav, I. (2013). Cannabinoids and glucocorticoids modulate emotional memory after stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2554-2563. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.002>
- Akirav, I., Kozenicky, M., Tal, D., Sandi, C., Venero, C., & Richter-Levin, G. (2004). A facilitative role for corticosterone in the acquisition of a spatial task under moderate stress. *Learning & Memory*, 11(2), 188-195. <https://doi.org/10.1101/lm.61704>
- Asem, J. S. A., & Holland, P. C. (2013). Immediate response strategy and shift to place strategy in submerged T-maze. *Behavioral Neuroscience*, 127(6), 854-859. <https://doi.org/10.1037/a0034686>
- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. B., & Kandel, E. R. (2019). Molecular mechanisms of the memory trace. *Trends in Neurosciences*, 42(1), 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.005>
- Atsak, P., Guenzel, F. M., Kantar-Gok, D., Zalachoras, I., Yargicoglu, P., Meijer, O. C., Quirarte, G. L., Wolf, O. T., Schwabe, L., & Roozendaal, B. (2016). Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology*, 67, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.006>
- Atsak, P., Hauer, D., Campolongo, P., Schelling, G., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2012). Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(9), 3504-3509. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200742109>
- Baldi, E., & Bucherelli, C. (2015). Brain sites involved in fear memory reconsolidation and extinction of rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 53, 160-190. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.003>
- Barnes, T. D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D. Z., & Graybiel, A. M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, 437(7062), 1158-1161. <https://doi.org/10.1038/nature04053>
- Barrett, D., & Gonzalez-Lima, F. (2004). Behavioral effects of metyrapone on Pavlovian extinction. *Neuroscience Letters*, 371(2), 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.08.046>
- Bermudez-Rattoni, F. (2014). The forgotten insular cortex: its role on recognition memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 109, 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.01.001>

- Blundell, J., Blaiss, C. A., Lagace, D. C., Eisch, A. J., & Powell, C. M. (2011). Block of glucocorticoid synthesis during re-activation inhibits extinction of an established fear memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(4), 453-460. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.006>
- Bohus, B., & de Kloet, E. R. (1981). Adrenal steroids and extinction behavior: Antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. *Life Sciences*, 28(4), 433-440. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90090-4)
- Bolam, J. P., Brown, M. T. C., Moss, J., & Magill, P. J. (2009). Basal ganglia: Internal organization. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 97-104). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01294-8>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11(5), 485-494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Bouton, M. E., & Swartzentruber, D. (1986). Analysis of the associative and occasion-setting properties of contexts participating in a Pavlovian discrimination. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12(4), 333-350. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.12.4.333>
- Briones, B. A., Tang, V. D., Haye, A. E., & Gould, E. (2018). Response learning stimulates dendritic spine growth on dorsal striatal medium spiny neurons. *Neurobiology of Learning and Memory*, 155, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.06.008>
- Brueckner, A. H., Lass-Hennemann, J., Wilhelm, F. H., Ferreira de Sá, D. S., & Michael, T. (2019). Cortisol administration after extinction in a fear-conditioning paradigm with traumatic film clips prevents return of fear. *Translational Psychiatry*, 9(1), 128. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0455-0>
- Bruning, J. E. A., Breitfeld, T., Kahl, E., Bergado-Acosta, J. R., & Fendt, M. (2016). Relief memory consolidation requires protein synthesis within the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, 105, 10-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.016>
- Carroll, T. B., Aron, D. C., Findling, J. W., & Tyrrell, J. B. (2011). Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. In D. G. Gardner & D. Shoback (Eds.), *Greenspan. Endocrinología básica y clínica* (9 ed. ed., pp. 285-327). McGraw Hill Education.
- Coon, D. (2009). *Psicología* (10ª ed.). CENGAGE Learning.
- Coover, G. D., Goldman, L., & Levine, S. (1971). Plasma corticosterone increases produced by extinction of operant behavior in rats. *Physiology & Behavior*, 6(3), 261-263. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90037-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90037-0)
- Correa, M. (2007). Neuroanatomía funcional de los aprendizajes implícitos: asociativos, motores y de hábito. *Revista de Neurología*, 44(4), 234-242. <https://doi.org/10.33588/rn.4404.2006060>
- Cox, J., & Witten, I. B. (2019). Striatal circuits for reward learning and decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(8), 482-494. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0189-2>

- Cushman, J. D., & Fanselow, M. S. (2010). Fear conditioning. In G. F. Koob, M. Le Moal, & R. F. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 524-531). Academic Press.
- Dadkhah, M., Abdullahi, P. R., Rashidy-Pour, A., Sameni, H. R., & Vafaei, A. A. (2018). Infralimbic dopamine D2 receptors mediate glucocorticoid-induced facilitation of auditory fear memory extinction in rats. *Brain Research, 1682*, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.006>
- de Bitencourt, R. M., Pamplona, F. A., & Takahashi, R. N. (2013). A current overview of cannabinoids and glucocorticoids in facilitating extinction of aversive memories: Potential extinction enhancers. *Neuropharmacology, 64*, 389-395. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.039>
- de Kloet, E. R., Meijer, O. C., de Nicola, A. F., de Rijk, R. H., & Joëls, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology, 49*, 124-145. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.003>
- de Kloet, E. R., & Reul, J. M. H. M. (1987). Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: A concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology, 12*(2), 83-105. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(87\)90040-0](https://doi.org/10.1016/0306-4530(87)90040-0)
- de Quervain, D., Schwabe, L., & Roozendaal, B. (2017). Stress, glucocorticoids and memory: Implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews Neuroscience, 18*, 7-19. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.155>
- de Quervain, D., Wolf, O. T., & Roozendaal, B. (2019). Glucocorticoid-induced enhancement of extinction—from animal models to clinical trials. *Psychopharmacology, 236*(1), 183-199. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5116-0>
- de Quervain, D. J.-F., Bentz, D., Michael, T., Bolt, O. C., Wiederhold, B. K., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2011). Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108*(16), 6621-6625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018214108>
- Delamater, A. R., & Westbrook, R. F. (2014). Psychological and neural mechanisms of experimental extinction: A selective review. *Neurobiology of Learning and Memory, 108*, 38-51. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.016>
- Devan, B. D., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Parallel associative processing in the dorsal striatum: segregation of stimulus-response and cognitive control subregions. *Neurobiology of Learning and Memory, 96*(2), 95-120. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.002>
- Devan, B. D., & White, N. M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: Relation to hippocampal function. *The Journal of Neuroscience, 19*(7), 2789-2798. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-07-02789.1999>
- Djurfeldt, M., Ekeberg, Ö., & Graybiel, A. M. (2001). Cortex–basal ganglia interaction and attractor states. *Neurocomputing, 38-40*, 573-579. [https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(01\)00413-1](https://doi.org/10.1016/S0925-2312(01)00413-1)

- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142050>
- Dudai, Y. (2009). Predicting not to predict too much: How the cellular machinery of memory anticipates the uncertain future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1521), 1255-1262. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0320>
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, 88(1), 20-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Dudai, Y., & Quinn, W. G. (1980). Genes and learning in *Drosophila*. *Trends in Neurosciences*, 3(C), 28-30. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(80\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0166-2236(80)90013-2)
- Dunsmoor, J. E., Ahs, F., Zielinski, D. J., & LaBar, K. S. (2014). Extinction in multiple virtual reality contexts diminishes fear reinstatement in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.02.010>
- Dunsmoor, J. E., Niv, Y., Daw, N., & Phelps, E. A. (2015). Rethinking Extinction. *Neuron*, 88(1), 47-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.028>
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 41-50. <https://doi.org/10.1038/35036213>
- Eichenbaum, H. (2010). Memory systems. In *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science* (Vol. 1, pp. 478-490). <https://doi.org/10.1002/wcs.49>
- Evanson, N. K., Herman, J. P., Sakai, R. R., & Krause, E. G. (2010). Nongenomic actions of adrenal steroids in the central nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(8), 846-861. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02000.x>
- Featherstone, R. E., & McDonald, R. J. (2004). Dorsal striatum and stimulus-response learning: lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a simple discrimination task. *Behavioural Brain Research*, 150(1-2), 15-23. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(03\)00218-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00218-3)
- Featherstone, R. E., & McDonald, R. J. (2005). Lesions of the dorsolateral or dorsomedial striatum impair performance of a previously acquired simple discrimination task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84(3), 159-167. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.08.003>
- Ferreira, T. L., Shammah-Lagnado, S. J., Bueno, O. F. A., Moreira, K. M., Fornari, R. V., & Oliveira, M. G. M. (2008). The indirect amygdala–dorsal striatum pathway mediates conditioned freezing: Insights on emotional memory networks. *Neuroscience*, 153(1), 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.013>
- Flood, J. F., Vidal, D. I., Bennett, E. L., Orme, A. E., Vasquez, S., & Jarvik, M. E. (1978). Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 8(1), 81-87. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(78\)90127-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(78)90127-2)
- Fornari, R. V., Wichmann, R., Atucha, E., Desprez, T., Eggens-Meijer, E., & Roozendaal, B. (2012). Involvement of the insular cortex in regulating glucocorticoid effects on memory consolidation of inhibitory avoidance

- training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00010>
- Gabriele, A., & Packard, M. G. (2006). Evidence of a role for multiple memory systems in behavioral extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85(3), 289-299. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.12.004>
- Gerfen, C. R. (2004). Basal ganglia. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system* (pp. 445-508). Elsevier Academic.
- Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2010). The neuroanatomical organization of the basal ganglia. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 20, pp. 3-28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374767-9.00001-9>
- Goodman, J., Gabriele, A., & Packard, M. G. (2016a). Hippocampus NMDA receptors selectively mediate latent extinction of place learning. *Hippocampus*, 26(9), 1115-1123. <https://doi.org/10.1002/hipo.22594>
- Goodman, J., Leong, K. C., & Packard, M. G. (2015). Glucocorticoid enhancement of dorsolateral striatum-dependent habit memory requires concurrent noradrenergic activity. *Neuroscience*, 311, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.014>
- Goodman, J., & McIntyre, C. K. (2017). Impaired spatial memory and enhanced habit memory in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 663-663. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00663>
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2015). The memory system engaged during acquisition determines the effectiveness of different extinction protocols. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 314-314. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00314>
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2016). Memory Systems of the Basal Ganglia. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 725-740). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00035-0>
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2018). The role of the dorsal striatum in extinction: A memory systems perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 150, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.02.028>
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2019). There is more than one kind of extinction learning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13, 16. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00016>
- Goodman, J., Ressler, R. L., & Packard, M. G. (2016b). The dorsolateral striatum selectively mediates extinction of habit memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 136, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.012>
- Goodman, J., Ressler, R. L., & Packard, M. G. (2017). Enhancing and impairing extinction of habit memory through modulation of NMDA receptors in the dorsolateral striatum. *Neuroscience*, 352, 216-225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.03.042>
- Graybiel, A. M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70(1), 119-136. <https://doi.org/10.1006/nlme.1998.3843>



- Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: Learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 638-644. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.006>
- Graybiel, A. M. (2009). Basal ganglia: habit. In L. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 93-96). Academic Press.
- Graybiel, A. M., & Grafton, S. T. (2015). The striatum: Where skills and habits meet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8), a021691-a021691. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021691>
- Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., & Joëls, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *The Journal of Endocrinology*, 209(2), 153-167. <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0472>
- Groenewegen, H. J., Galis-de Graaf, Y., & Smeets, W. J. A. J. (1999). Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: an experimental tracing study in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 16(3), 167-185. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(99\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(99)00009-5)
- Guenzel, F. M., Wolf, O. T., & Schwabe, L. (2013). Stress disrupts response memory retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1460-1465. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.010>
- Gustafsson, J. A. (2016). Historical overview of nuclear receptors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 157, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.03.004>
- Hamacher-Dang, T. C., Engler, H., Schedlowski, M., & Wolf, O. T. (2013). Stress enhances the consolidation of extinction memory in a predictive learning task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 108-108. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00108>
- Hauer, D., Kaufmann, I., Strewe, C., Briegel, I., Campolongo, P., & Schelling, G. (2014). The role of glucocorticoids, catecholamines and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.10.003>
- Hawes, S. L., Evans, R. C., Unruh, B. A., Benkert, E. E., Gillani, F., Dumas, T. C., & Blackwell, K. T. (2015). Multimodal plasticity in dorsal striatum while learning a lateralized navigation task. *The Journal of Neuroscience*, 35(29), 10535-10549. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4415-14.2015>
- Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Bailey, C. H. (2006). Molecular mechanisms of memory storage in *Aplysia*. *The Biological Bulletin*, 210(3), 174-191. <https://doi.org/10.2307/4134556>
- Hill, M. N., & McEwen, B. S. (2010). Involvement of the endocannabinoid system in the neurobehavioural effects of stress and glucocorticoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(5), 791-797. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.11.001>
- Joëls, M. (2008). Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 312-321. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.064>

- Josselyn, S. A., & Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, 367(6473). <https://doi.org/10.1126/science.aaw4325>
- Kandel, E. R. (2007). *En busca de la memoria: el nacimiento de una nueva ciencia de la mente*. Katz. <https://doi.org/10.2307/j.ctvm7bdr7>
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163-186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- Kandel, E. R., & Siegelbaum, S. A. (2012). Cellular mechanisms of implicit memory storage and the biological basis of individuality. In *Principles of Neural Science* (pp. 1461-1486).
- Kim, J. J., & Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057), 675-677. <https://doi.org/10.1126/science.1585183>
- Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., & Packard, M. G. (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *The Journal of Neuroscience*, 21(14), 5222-5228. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-14-05222.2001>
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2009). *Neuropsicología humana* (5ª ed.). Editorial Medica Panamericana.
- Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, 60(4), 543-554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.005>
- Lacagnina, A. F., Brockway, E. T., Crovetti, C. R., Shue, F., McCarty, M. J., Sattler, K. P., Lim, S. C., Santos, S. L., Denny, C. A., & Drew, M. R. (2019). Distinct hippocampal engrams control extinction and relapse of fear memory. *Nature Neuroscience*, 22(5), 753-761. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0361-z>
- Le Menuet, D., & Lombès, M. (2014). The neuronal mineralocorticoid receptor: From cell survival to neurogenesis. *Steroids*, 91, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.05.018>
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation - Remembering Muller and Pilzecker. *Learning & Memory*, 6(2), 77-87. <https://doi.org/10.1101/lm.6.2.77>
- Liston, C., Cichon, J. M., Jeanneteau, F., Jia, Z., Chao, M. V., & Gan, W.-B. (2013). Circadian glucocorticoid oscillations promote learning-dependent synapse formation and maintenance. *Nature Neuroscience*, 16(6), 698-705. <https://doi.org/10.1038/nn.3387>
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., . . . Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 247-285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026>
- Lovinger, D. M. (2010). Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology*, 58(7), 951-961. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.01.008>

- Lozano, Y. R., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2013). Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *101*, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.01.001>
- Maren, S. (2014). Nature and causes of the immediate extinction deficit: A brief review. *Neurobiology of Learning and Memory*, *113*, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.10.012>
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V., & Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, *418*(6897), 530-534. <https://doi.org/10.1038/nature00839>
- Maviel, T., Durkin, T. P., Menzaghi, F., & Bontempi, B. (2004). Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, *305*(5680), 96-99. <https://doi.org/10.1126/science.1098180>
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1994). Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, *61*(3), 260-270. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(05\)80009-3](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(05)80009-3)
- McGaugh, J. L. (2003). *Memory and emotion: The making of lasting memories (Maps of the Mind)*. Weidenfeld & Nicolson.
- McGaugh, J. L., & Alpern, H. P. (1966). Effects of electroshock on memory: Amnesia without convulsions. *Science*, *152*(3722), 665-666. <https://doi.org/10.1126/science.152.3722.665>
- 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. <https://doi.org/10.1101/lm.654407>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, *420*(6911), 70-74. <https://doi.org/10.1038/nature01138>
- Mishra, A., Anand, M., & Umesh, S. (2017). Neurobiology of eating disorders - an overview. *Asian Journal of Psychiatry*, *25*, 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.10.009>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01105-4](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01105-4)
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, *297*(5868), 681-683. <https://doi.org/10.1038/297681a0>
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, *12*(2), 239-260. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5)

- Muresanu, D. F., Stan, A., & Buzoianu, A. (2012). Neuroplasticity and impulse control disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, 316(1), 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.016>
- Myers, K. M., & Davis, M. (2006). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12, 120. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>
- National Research Council. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). National Academy of Sciences. <https://doi.org/10.17226/12910>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. (2001). *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. SENASICA.
- O'Hare, J., Calakos, N., & Yin, H. H. (2018). Recent insights into corticostriatal circuit mechanisms underlying habits. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.10.001>
- Oitzl, M. S., & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), 62-71. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.1.62>.
- 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307803100>
- Packard, M. G. (1999). Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(22), 12881-12886. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.22.12881>
- Packard, M. G. (2009a). Anxiety, cognition, and habit: A multiple memory systems perspective. *Brain Research*, 1293, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.029>
- Packard, M. G. (2009b). Exhumed from thought: Basal ganglia and response learning in the plus-maze. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.013>
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 563-593. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65(1), 65-72. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0007>
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford University Press.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). Academic Press.
- Ponce-Lina, R., Serafín, N., Carranza, M., Arámburo, C., Prado-Alcalá, R. A., Luna, M., & Quirarte, G. L. (2020). Differential phosphorylation of the glucocorticoid receptor in hippocampal subregions induced by contextual fear conditioning training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14(12). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00012>

- Prado-Alcalá, R. A. (1991). Fisiología del aprendizaje y la memoria. In G. Ninomiya (Ed.), *Fisiología humana. I. Neurofisiología* (pp. 492-508). Manual Moderno.
- 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. <https://doi.org/10.1101/lm.1493609>
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 9(6), 402-407. <https://doi.org/10.1101/lm.49602>
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56-72. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301555>
- Rescorla, R. A., & Heth, C. D. (1975). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1(1), 88-96. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.1.1.88>
- Rians, D. (2003). *Principios de neuropsicología humana* (1ª ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Riva, D., Taddei, M., & Bulgheroni, S. (2018). The neuropsychology of basal ganglia. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(2), 321-326. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.009>
- Robbins, T. W., & Costa, R. M. (2017). Habits. *Current Biology*, 27(22), R1200-R1206. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.060>
- Rodriguez-Ortiz, C. J., Balderas, I., Garcia-DeLaTorre, P., & Bermudez-Rattoni, F. (2012). Taste aversion memory reconsolidation is independent of its retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 98(3), 215-219. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.08.002>
- Roozendaal, B. (2000). 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25(3), 213-238. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00058-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00058-X)
- 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. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4080>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(96\)00028-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(96)00028-5)
- Roozendaal, B., Okuda, S., de Quervain, D. J.-F., & McGaugh, J. L. (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, 138(3), 901-910. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.07.049>
- Roy, D. S., Muralidhar, S., Smith, L. M., & Tonegawa, S. (2017). Silent memory engrams as the basis for retrograde amnesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(46), E9972-E9979. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714248114>
- Rueda-Orozco, P. E., Montes-Rodriguez, C. J., Soria-Gomez, E., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2008). Impairment of endocannabinoids activity in the

- dorsolateral striatum delays extinction of behavior in a procedural memory task in rats. *Neuropharmacology*, 55(1), 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.04.013>
- Rueda-Orozco, P. E., & Robbe, D. (2015). The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution. *Nature Neuroscience*, 18(3), 453-460. <https://doi.org/10.1038/nn.3924>
- Ryan, T. J., Roy, D. S., Pignatelli, M., Arons, A., & Tonegawa, S. (2015). Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science*, 348(6238), 1007-1013. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5542>
- Sánchez-Resendis, O., Medina, A. C., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2012). Glucocorticoid-cholinergic interactions in the dorsal striatum in memory consolidation of inhibitory avoidance training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00033>
- Sandi, C. (2003). Implicacion de los glucocorticoides en la consolidacion de la memoria. *Revista de Neurologia*, 37(9), 843-848. <https://doi.org/10.33588/rn.3709.2003407>
- Sandi, C., & Rose, S. P. (1994a). Corticosteroid receptor antagonists are amnestic for passive avoidance learning in day-old chicks. *European Journal of Neuroscience*, 6(8), 1292-1297. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00319.x>
- Sandi, C., & Rose, S. P. (1994b). Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Research*, 647(1), 106-112. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91404-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91404-4)
- Schnurr, P. P., Friedman, M. J., Engel, C. C., Foa, E. B., Shea, M. T., Chow, B. K., Resick, P. A., Thurston, V., Orsillo, S. M., Haug, R., Turner, C., & Bernardy, N. (2007). Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: A randomized controlled trial. *JAMA*, 297(8), 820-830. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.820>
- Schwabe, L., Oitzl, M. S., Richter, S., & Schachinger, H. (2009). Modulation of spatial and stimulus-response learning strategies by exogenous cortisol in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 358-366. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.018>
- Schwabe, L., Schachinger, H., de Kloet, E. R., & Oitzl, M. S. (2010). Corticosteroids operate as a switch between memory systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(7), 1362-1372. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21278>
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2013). Stress and multiple memory systems: From 'thinking' to 'doing'. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), 68. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.12.001>
- Schwartz, R., & Carey, R. J. (1985). Deficits in inhibitory avoidance after neurotoxic lesions of the ventral striatum are neurochemically and behaviorally selective. *Behavioural Brain Research*, 18(3), 279-283. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90036-1)
- Shepherd, G. M. G. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(4), 278-291. <https://doi.org/10.1038/nrn3469>

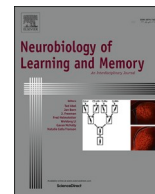
- Siller-Pérez, C., Fuentes-Ibañez, A., Sotelo-Barrera, E. L., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Campolongo, P., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2019). Glucocorticoid interactions with the dorsal striatal endocannabinoid system in regulating inhibitory avoidance memory. *Psychoneuroendocrinology*, *99*, 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.021>
- Siller-Pérez, C., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2017). Glucocorticoid administration into the dorsolateral but not dorsomedial striatum accelerates the shift from a spatial toward procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *141*, 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.020>
- Smith, K. S., & Graybiel, A. M. (2013). A dual operator view of habitual behavior reflecting cortical and striatal dynamics. *Neuron*, *79*(2), 361-374. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.038>
- Smith, K. S., Virkud, A., Deisseroth, K., & Graybiel, A. M. (2012). Reversible online control of habitual behavior by optogenetic perturbation of medial prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(46), 18932-18937. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216264109>
- Son, G. H., Chung, S., & Kim, K. (2011). The adrenal peripheral clock: glucocorticoid and the circadian timing system. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *32*(4), 451-465. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.07.003>
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.012>
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, J. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience*, *34*, 259-288. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113720>
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience*, *24*(20), 4787-4795. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004>
- Taylor, S. B., Anglin, J. M., Paode, P. R., Riggert, A. G., Olive, M. F., & Conrad, C. D. (2014). Chronic stress may facilitate the recruitment of habit- and addiction-related neurocircuitries through neuronal restructuring of the striatum. *Neuroscience*, *280*, 231-242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.029>
- Teather, L. A., Packard, M. G., Smith, D. E., Ellis-Behnke, R. G., & Bazan, N. G. (2005). Differential induction of c-Jun and Fos-like proteins in rat hippocampus and dorsal striatum after training in two water maze tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*, *84*(2), 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.03.006>
- ter Heugde, F., De Rijk, R. H., & Vinkers, C. H. (2015). The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology*, *52*, 92-110. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.022>

- Todd, T. P., Vurbic, D., & Bouton, M. E. (2014). Behavioral and neurobiological mechanisms of extinction in Pavlovian and instrumental learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 108, 52-64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.08.012>
- Tonegawa, S., Morrissey, M. D., & Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 485-498. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0031-2>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2013). *Principios de anatomía y fisiología* (13ª ed.). Médica Panamericana.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.006>
- Weingarten, C. P., Sundman, M. H., Hickey, P., & Chen, N.-k. (2015). Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 59, 16-52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007>
- Wendler, E., Gaspar, J. C. C., Ferreira, T. L., Barbiero, J. K., Andreatini, R., Vital, M. A. B. F., Blaha, C. D., Winn, P., & Da Cunha, C. (2014). The roles of the nucleus accumbens core, dorsomedial striatum, and dorsolateral striatum in learning: Performance and extinction of Pavlovian fear-conditioned responses and instrumental avoidance responses. *Neurobiology of Learning and Memory*, 109, 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.009>
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(2), 125-184. <https://doi.org/10.1006/nlme.2001.4008>
- Wichmann, R., Fornari, R. V., & Rooszendaal, B. (2012). Glucocorticoids interact with the noradrenergic arousal system in the nucleus accumbens shell to enhance memory consolidation of both appetitive and aversive taste learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 98(2), 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.06.004>
- Wingard, J. C., & Packard, M. G. (2008). The amygdala and emotional modulation of competition between cognitive and habit memory. *Behavioural Brain Research*, 193(1), 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.05.002>
- Wirz, L., Bogdanov, M., & Schwabe, L. (2018). Habits under stress: Mechanistic insights across different types of learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.08.009>
- Xu, T., Yu, X., Perlik, A. J., Tobin, W. F., Zweig, J. A., Tennant, K., Jones, T., & Zuo, Y. (2009). Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature*, 462(7275), 915-919. <https://doi.org/10.1038/nature08389>
- Yang, Y.-L., Chao, P.-K., Ro, L.-S., Wo, Y.-Y. P., & Lu, K.-T. (2007). Glutamate NMDA receptors within the amygdala participate in the modulatory effect of glucocorticoids on extinction of conditioned fear in rats. *Neuropsychopharmacology*, 32(5), 1042-1051. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301215>
- Yang, Y. L., Chao, P. K., & Lu, K. T. (2006). Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of



- conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 31(5), 912-924. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300899>
- Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 341-368. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(02\)00002-3](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(02)00002-3)
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2004). Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learning & Memory*, 11(4), 459-463. <https://doi.org/10.1101/lm.81004>
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *The European Journal of Neuroscience*, 22(2), 505-512. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04219.x>
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2006). Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 166(2), 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.012>
- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilario, M. R. F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M. I., Hansson, A. C., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature Neuroscience*, 12(3), 333-341. <https://doi.org/10.1038/nn.2261>
- Zhang, X., Kim, J., & Tonegawa, S. (2020). Amygdala reward neurons form and store fear extinction memory. *Neuron*, 105(6), 1077-1093.e1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.025>
- Zhou, M., Bakker, E. H., Velzing, E. H., Berger, S., Oitzl, M., Joëls, M., & Krugers, H. J. (2010). Both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors regulate emotional memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(4), 530-537. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.09.005>

**11. APÉNDICE**



## Corticosterone in the dorsolateral striatum facilitates the extinction of stimulus-response memory

Antonio Fuentes-Ibañez<sup>a</sup>, Cristina Siller-Pérez<sup>b</sup>, Norma Serafín<sup>a</sup>, Roberto A. Prado-Alcalá<sup>a</sup>, Benno Roozendaal<sup>c,d</sup>, Gina L. Quirarte<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, Qro., Mexico

<sup>b</sup> Emotional Brain Institute, The Nathan Kline Institute, Orangeburg, NY, USA

<sup>c</sup> Department of Cognitive Neuroscience, Radboud University Medical Center, 6500 HB Nijmegen, the Netherlands

<sup>d</sup> Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University, 6525 EN Nijmegen, the Netherlands

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Corticosterone  
Glucocorticoid receptor  
Dorsolateral striatum  
Extinction  
Response behavior

### ABSTRACT

Glucocorticoid hormones are crucially involved in modulating mnemonic processing of stressful or emotionally arousing experiences. They are known to enhance the consolidation of new memories, including those that extinguish older memories. In this study, we investigated whether glucocorticoids facilitate the extinction of a striatum-dependent, and behaviorally more rigid, stimulus-response memory. For this, male rats were initially trained for six days on a stimulus-response task in a T-maze to obtain a reward after making an egocentric right-turn body response, regardless of the starting position in this maze. This training phase was followed by three extinction sessions in which right-turn body responses were not reinforced. Corticosterone administration into the dorsolateral region of the striatum after the first extinction session dose-dependently enhanced the consolidation of extinction memory: Rats administered the higher dose of corticosterone (30 ng), but not lower doses (5 or 10 ng), exhibited significantly fewer right-turn body responses and had longer latencies compared to vehicle-treated animals on the second and third extinction sessions. Co-administration of the glucocorticoid receptor antagonist RU 486 (10 ng) prevented the corticosterone effect, indicating that glucocorticoids enhance the extinction of stimulus-response memory via activation of the glucocorticoid receptor. Corticosterone administration into the dorsomedial striatum did not affect extinction memory. These findings indicate that stress-response mechanisms involving corticosterone actions in the dorsolateral striatum facilitate the extinction of stimulus-response memory that might allow for the development of an opportune behavioral strategy.

### 1. Introduction

Glucocorticoid hormones (corticosterone in rodents, cortisol in humans) promote the organism's ability to cope with stress. In addition to preparing an individual for the acute consequences of dangerous or threatening situations, an important function of glucocorticoids is to induce long-term adaptive responses, including influences on learning and memory (de Quervain et al., 2017). Notably, the outstanding contributions by our mentor James McGaugh to the learning and memory field has indicated that emotionally arousing events are typically remembered better than non-arousing events (McGaugh, 2003). Extensive evidence indicates that glucocorticoids play an important role in

facilitating the consolidation of memory of emotionally arousing events (Roozendaal & McGaugh, 2011; Schwabe et al., 2012). Glucocorticoids also enhance the consolidation of extinction memory (Blundell et al., 2011; Bohus & de Kloet, 1981; de Bitencourt et al., 2013; de Quervain et al., 2019; Yang et al., 2006), which refers to an adaptive process in which conditioned behavioral responses to a stimulus previously paired with an aversive event diminish if the stimulus is presented repeatedly without the aversive event (Maren, 2014; Pavlov, 1927; Quirk & Mueller, 2008). Glucocorticoids mainly influence consolidation processes via actions on the glucocorticoid receptor (GR) (de Kloet et al., 2018; Oitzl & de Kloet, 1992).

Although most studies investigating the effects of glucocorticoids on

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [antoniofuentes@gmail.com](mailto:antoniofuentes@gmail.com) (A. Fuentes-Ibañez), [cristinasiller@gmail.com](mailto:cristinasiller@gmail.com) (C. Siller-Pérez), [nserafin@unam.mx](mailto:nserafin@unam.mx) (N. Serafín), [prado@unam.mx](mailto:prado@unam.mx) (R.A. Prado-Alcalá), [benno.roozendaal@radboudumc.nl](mailto:benno.roozendaal@radboudumc.nl) (B. Roozendaal), [ginaqui@unam.mx](mailto:ginaqui@unam.mx) (G.L. Quirarte).

<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107481>

Received 3 April 2021; Received in revised form 17 June 2021; Accepted 18 June 2021

Available online 21 June 2021

1074-7427/© 2021 Published by Elsevier Inc.

memory, including extinction memory, have focused on hippocampus-dependent memories (de Bitencourt et al., 2013; Ponce-Lina et al., 2020; Roozendaal, 2000, 2002), there is accumulating evidence indicating that glucocorticoids also enhance the consolidation of stimulus-response memory (Goodman et al., 2015; Quirarte et al., 2009), a form of instrumental memory in which subjects use a non-spatial, egocentric navigation strategy to locate and collect objects in response to intra-maze cues (Packard & Knowlton, 2002; Packard, 2009b; Yin & Knowlton, 2004). The association between a stimulus and behavioral response heavily relies on the dorsolateral region of the striatum (DLS) (Graybiel & Grafton, 2015; Hawes et al., 2015; Packard & Knowlton, 2002; White & McDonald, 2002). Recently, we have shown that post-training corticosterone (CORT) administration into the DLS, but not dorsomedial striatum (DMS), also enhances memory consolidation of stimulus-response navigation training in a T-maze (Siller-Pérez et al., 2017). Stimulus-response memories can also undergo an extinction procedure (Goodman & Packard, 2015, 2018), and it has been reported that the DLS is also involved in the extinction of stimulus-response memories (Barnes et al., 2005; Dunnett & Iversen, 1981; Goodman et al., 2016, 2017; Rueda-Orozco et al., 2008). However, it remains unknown whether glucocorticoid administration into the DLS enhances the extinction of stimulus-response memories.

In the present study, we therefore investigated the effect of CORT administration into the DLS and DMS on the extinction of a stimulus-response memory. For this, we initially trained rats on a T-maze task that was designed to promote the consistent use of a stimulus-response navigation strategy to obtain a reward (Goodman & Packard, 2015; Goodman et al., 2016; Packard, 2009b). Subsequently, rats received three extinction sessions that were similar to the training sessions, except that no reward was offered after making the behavioral response. CORT was given immediately after the first extinction session.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Male adult Wistar rats ( $n = 131$ ; 250–350 g at the time of surgery), obtained from the breeding colony of the Instituto de Neurobiología, were housed individually in a temperature-controlled (22 °C) vivarium room and maintained on a 12-h/12-h light-dark cycle (lights on at 7:00 h). Rats had free access to food and water prior to the surgical procedures and were then food restricted and maintained at 85% of their free-feeding body weight throughout the experiment. Behavioral training and testing were performed during the light phase of the cycle between 8:00 and 15:00 h. All experimental procedures followed the guidelines of the *NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (2001)* and NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (*National Research Council, 2011*), and were approved by the Ethics Committee of the Instituto de Neurobiología.

### 2.2. Cannula implantation

Rats were anesthetized with sodium pentobarbital (Pisabarbital, 50 mg/kg, ip), and positioned in a stereotaxic frame (Stoelting, Co, Illinois). Bilateral guide cannulae (11 mm, 23 gauge) were implanted into the DLS (anteroposterior (AP): +0.4 mm from Bregma, mediolateral (ML):  $\pm 3.6$  mm from midline, dorsoventral (DV): 4.4 mm below skull surface) or DMS (AP: +0.4 mm, ML:  $\pm 2.6$  mm, DV: -4.3 mm) (Paxinos & Watson, 2007). Stylets (11 mm long) were inserted into each cannula to maintain patency and were removed only during the handling sessions and for drug administration. Rats could recover for at least 5 days before the start of the behavioral procedures.

### 2.3. Stimulus-response task

The experimental apparatus used for the stimulus-response task was

a wooden plus maze painted flat gray. The four identical arms (north, south, east and west) measured 16.5 cm width  $\times$  22 cm height  $\times$  80 cm length, with a recessed food well at the end of each arm (Siller-Pérez et al., 2017). A wooden divider was used to block off the arm opposite to the start arm, creating a T-maze configuration that could be adjusted between trials. The maze was located in the center of a room without salient extra-maze cues.

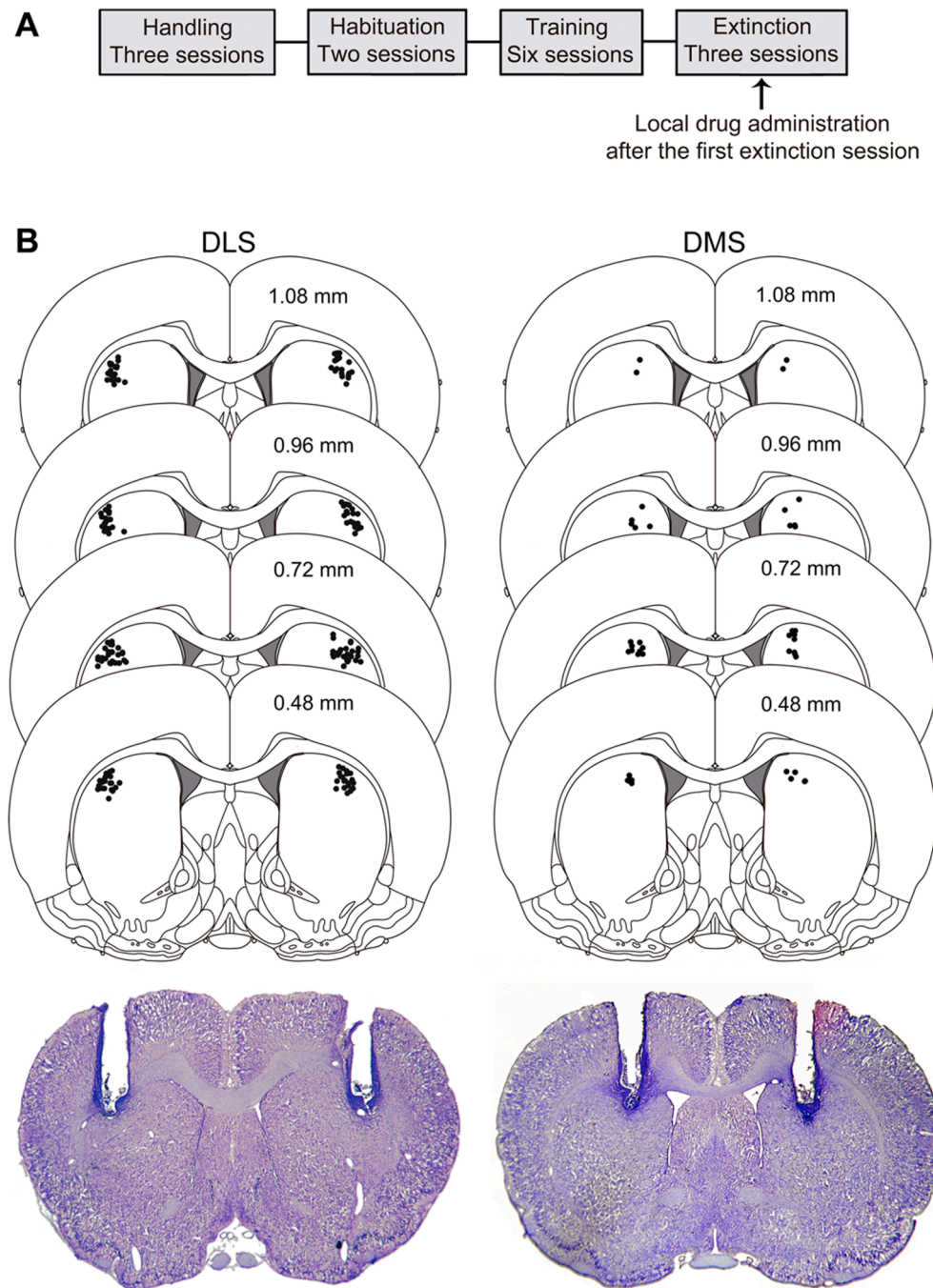
Rats were first handled for 3–5 min each on three consecutive days. Subsequently, they received two 5-min habituation sessions during which they could freely explore the maze, but no reward was present. On the first habituation session, each rat was placed in the south arm and on the second session in the north arm. After the habituation sessions, the rats were trained on a task that is designed to promote the use of a stimulus-response (egocentric) navigation strategy to obtain a reward (Goodman & Packard, 2015; Goodman et al., 2016; Packard, 2009b). Training consisted of 10 rewarded trials per day for six days. On each trial, the rats were placed in the start arm of the maze (south or north arm, counterbalanced across trials) and were allowed to run to a choice point in the maze. They could obtain a single sucrose pellet (11 mg, Similia, México) after entering the arm on the right side. Thus, regardless of the starting position, animals were reinforced after making a right-turn body response at the choice point. A right-turn body response was recorded if the rat made an initial full-body entry into the rewarded arm. Latencies to reach the end of either the rewarded or non-rewarded arm were also registered (maximum time allowed was 120 s). Only on the first training session, when rats entered the non-rewarded arm, they were allowed to trace back to the rewarded arm and consume the reward. After each trial, rats were placed in a holding cage adjacent to the maze for a 30-s inter-trial interval. During this time, the maze was cleaned with 1% acetic acid to remove odor cues. After these six training sessions, only rats with a minimum of eight right-turn body responses on the last training session continued with the extinction procedure (9 rats were excluded). For this, rats received three extinction sessions on three consecutive days, each consisting of 10 trials that were similar to the training sessions, except that no sucrose pellet was offered. Right-turn body responses and latencies were scored to evaluate performance during the extinction sessions.

### 2.4. Drugs and infusion procedure

Corticosterone (5, 10 or 30 ng in 0.5  $\mu$ L; Sigma-Aldrich) and the GR antagonist RU 486 (mifepristone, 10 ng in 0.5  $\mu$ L; Sigma-Aldrich) were first dissolved in 100% ethanol, and then diluted in sterile saline to reach a final ethanol concentration of 2%. The vehicle contained 2% ethanol in saline only. Drug doses were based on previous studies indicating that these doses of CORT administered into the DLS (or dorsal striatum) dose-dependently enhance memory consolidation (Siller-Pérez et al., 2017, 2019) whereas this dose of RU 486 blocks the CORT effect on memory consolidation (Medina et al., 2007; Sánchez-Resendis et al., 2012). Bilateral infusions of CORT or vehicle were administered into the DLS or DMS immediately, or 90 min in a control group, after the first extinction session. For combined GR antagonist and CORT administration, the GR antagonist or vehicle was infused immediately after the extinction session, followed 10 min later by CORT (30 ng) or vehicle (Fig. 1A). The injection needles protruded 1.0 mm beyond the cannula tips and a 0.5- $\mu$ L injection volume per hemisphere was infused at a rate of 0.5  $\mu$ L/min by an automated microinfusion pump (WPI, model 220i). The injection needles were retained inside the cannulae for an additional 60 s to maximize diffusion of the drug.

### 2.5. Histology

To confirm correct cannula placement, 50- $\mu$ m-thick coronal slices containing the DLS and DMS were Nissl stained and examined under a light microscope (Fig. 1B). Data of 8 rats with injection needle placements outside the target area were excluded from statistical analyses.



**Fig. 1.** Experimental design of the stimulus-response task and cannula placement in the DLS and DMS. (A) Timeline of the experimental procedures. (B) Schematic diagrams showing the anterior-posterior extent of needle tip locations and representative photomicrographs of needle tips in the DLS and DMS. Images were adapted from Paxinos and Watson (2007).

## 2.6. Statistics

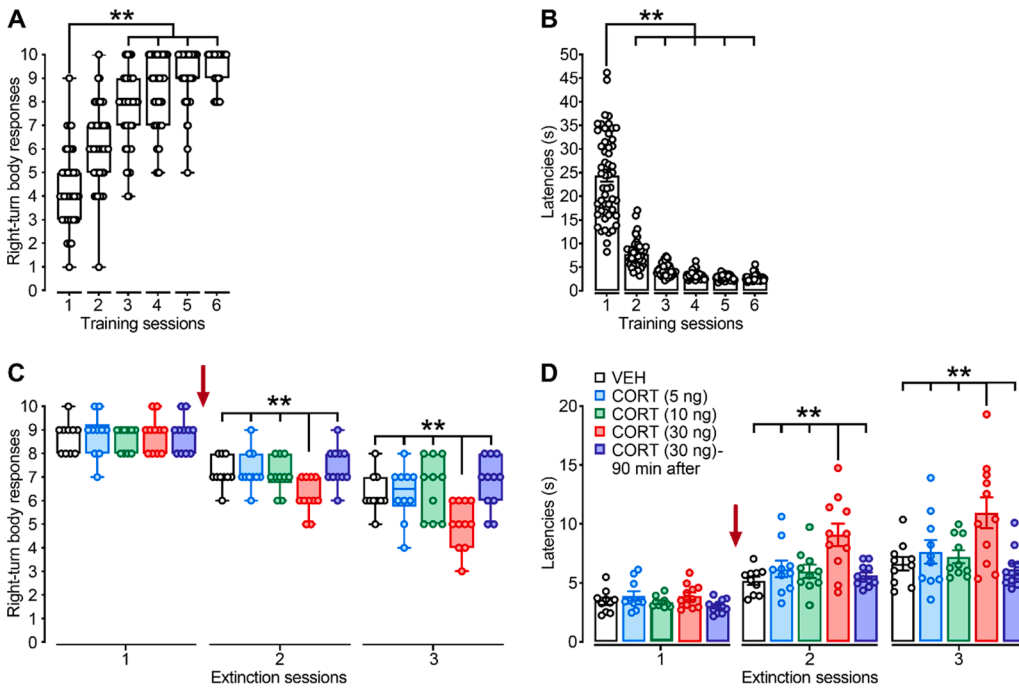
The number of right-turn body responses (median  $\pm$  interquartile range) and latencies to reach a food well (mean  $\pm$  SEM) were used to assess performance on both the training and extinction sessions. The number of right-turn body responses was analyzed with Kruskal-Wallis tests, followed by Mann-Whitney U tests for between-subject comparisons and Friedman test and *post-hoc* Dunn's multiple comparisons test for within-subject comparisons. Latencies were analyzed with repeated-measure ANOVAs with session as within-subject factor or with mixed ANOVAs including also drug treatment as between-subject factor, if appropriate followed by *post-hoc* Bonferroni tests. Analyses were

performed with *Prism-GraphPad 6*. A  $p < 0.05$  value was considered statistically significant for all tests.

## 3. Results

### 3.1. Corticosterone administration into the dorsolateral striatum facilitates the consolidation of extinction memory

In this experiment, we examined whether CORT administration into the DLS, either immediately or 90 min after the first extinction session, enhances the extinction of stimulus-response memory. Rats were first trained for six sessions on the stimulus-response task (Fig. 2A, B).



**Fig. 2.** Corticosterone administration into the DLS facilitates the extinction of stimulus-response memory. (A) The number of right-turn body responses (median  $\pm$  interquartile ranges) during each training session. (B) Latencies (mean  $\pm$  SEM) in seconds to reach the end of either arm during each training session.  $n = 52$ .  $**p < 0.01$  compared to their performance on the first training session. (C) The number of right-turn body response (median  $\pm$  interquartile ranges) during each extinction session. (D) Latencies (mean  $\pm$  SEM) in seconds to reach the end of either arm during each extinction session. VEH (vehicle,  $n = 10$ ) CORT 5 ng ( $n = 10$ ), CORT 10 ng ( $n = 10$ ), CORT 30 ng ( $n = 11$ ), or CORT 30 ng 90 min later ( $n = 11$ ). The arrows indicate the time of drug administration either immediately or 90 min after the first extinction session.  $**p \leq 0.01$ .

Animals successfully acquired the task as indicated by a significant increase in the number of right-turn body responses across training (Friedman:  $Q = 201.10$ ,  $p < 0.0001$ ), whereas latencies became significantly shorter (repeated-measures ANOVA:  $F_{(5,255)} = 268.51$ ,  $p = 0.001$ ). Only rats that had reached the acquisition criterion on the last training session (i.e., a minimum of 8 right-turn body responses,  $n = 52$ ) were randomly assigned to one of the drug treatment groups for the extinction training.

Bilateral infusions of CORT (5, 10 or 30 ng) or vehicle were administered into the DLS immediately after the first extinction session. A control group received CORT (30 ng) administration into the DLS 90 min after the first extinction session. Fig. 2C, D shows the number of right-turn body responses and latencies across the three extinction sessions. The number of right-turn body responses significantly decreased during the course of extinction training (Friedman:  $Q = 18.17$ ,  $p < 0.0001$ ), and Dunn's *post-hoc* tests indicated that the number of right-turn body responses of all groups on the third extinction session was significantly lower as compared to those on the first extinction session (all  $p$ 's  $< 0.01$ ). Next, we analyzed drug treatment effects on the number of right-turn body responses at the three extinction sessions separately. Kruskal-Wallis tests indicated no drug treatment effect on the first extinction session (prior to drug treatment) ( $H = 0.76$ ,  $p = 0.75$ ), but revealed a significant drug treatment effect on the second ( $H = 13.88$ ,  $p = 0.01$ ) and third extinction session ( $H = 13.04$ ,  $p = 0.01$ ). *Post-hoc* analysis indicated that rats administered 30 ng CORT immediately after the first extinction session made significantly fewer right-turn body responses on the second ( $U = 18.50$ ,  $p = 0.006$ ) and third extinction session ( $U = 18.00$ ,  $p = 0.005$ ) than rats treated with vehicle. Lower doses of CORT (5 or 10 ng) or delayed administration of CORT (30 ng) did not significantly affect the number of right-turn body responses ( $p$ 's  $> 0.30$ ).

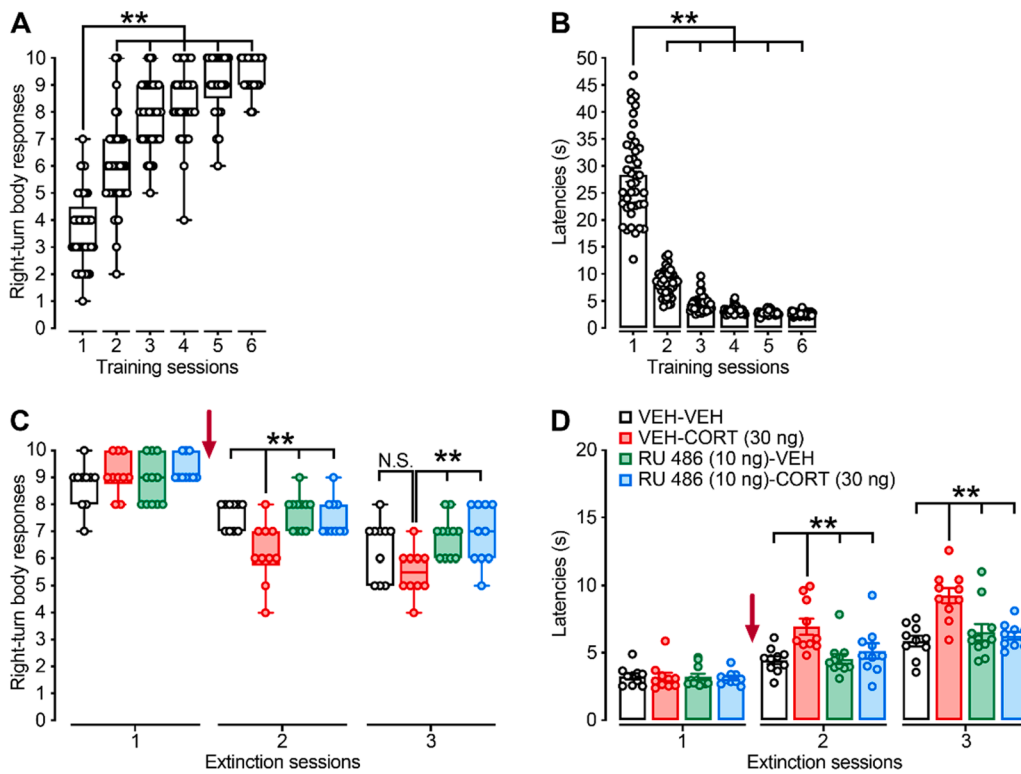
Mixed ANOVA for latencies revealed significant drug treatment ( $F_{(4,47)} = 6.41$ ,  $p = 0.002$ ) and extinction session effects ( $F_{(2,94)} = 97.15$ ,  $p < 0.0001$ ), as well as a significant drug treatment  $\times$  extinction session interaction effect ( $F_{(8,94)} = 3.44$ ,  $p = 0.002$ ). *Post-hoc* analysis indicated that latencies of all groups on the third extinction session were significantly longer than those on the first and second extinction session ( $p$ 's  $< 0.001$ ). *Post-hoc* analysis across drug treatment groups indicated that latencies of rats administered 30 ng CORT immediately after the first extinction session were significantly longer on the second ( $p < 0.01$ ) and

third extinction session ( $p < 0.001$ ) than those of vehicle-treated rats. Lower doses of CORT (5 and 10 ng) or delayed administration of CORT (30 ng) did not significantly affect latencies ( $p$ 's  $> 0.99$ ). These findings indicate that CORT administration into the DLS facilitates the consolidation of extinction memory on a stimulus-response task.

### 3.2. Role of the glucocorticoid receptor in mediating corticosterone effect on extinction

In this experiment, we examined whether the GR mediates the CORT effect on enhancing the extinction of stimulus-response memory. Similar to the first experiment, rats were initially trained for six sessions on the stimulus-response task (Fig. 3A, B). Rats acquired the task as indicated by a significant increase in the number of right-turn body responses (Friedman:  $Q = 155.92$ ,  $p < 0.0001$ ) as well as shorter latencies (repeated-measures ANOVA:  $F_{(5,200)} = 334.30$ ,  $p < 0.0001$ ) across training. Rats that had reached the acquisition criterion on the last training session ( $n = 42$ ) were randomly assigned to one of the drug treatment groups for the extinction training.

Bilateral infusions of the GR antagonist RU 486 (10 ng) or vehicle were administered into the DLS immediately after the first extinction session, followed 10 min later by CORT (30 ng) or vehicle. Analysis with Friedman ( $Q = 18.00$ ,  $p < 0.0001$ ) and Dunn's *post-hoc* tests indicated that the number of right-turn body responses of all experimental groups on the third extinction session were significantly lower than those on the first extinction session (all  $p$ 's  $< 0.01$ ). Analysis of the number of right-turn body responses at each extinction session separately indicated no drug treatment effect on the first extinction session ( $H = 3.62$ ,  $p = 0.30$ ), but a significant drug treatment effect on the second ( $H = 14.05$ ,  $p = 0.002$ ) and third extinction session ( $H = 10.42$ ,  $p = 0.01$ ). *Post-hoc* analysis indicated that the vehicle-CORT group made significantly fewer right-turn body responses on the second extinction session than the vehicle-vehicle ( $U = 13.00$ ,  $p = 0.003$ ) or GR antagonist-CORT group ( $U = 16.50$ ,  $p = 0.01$ ). On the third extinction session, the vehicle-CORT group made significantly fewer right-turn body responses than the GR antagonist-vehicle ( $U = 14.50$ ,  $p = 0.002$ ) and GR antagonist-CORT groups ( $U = 17.00$ ,  $p = 0.01$ ). The number of right-turn body responses of the GR antagonist-vehicle ( $U = 44.50$ ,  $p = 0.45$ ) or GR antagonist-CORT groups ( $U = 37.00$ ,  $p = 0.30$ ) did not differ from that



**Fig. 3.** The glucocorticoid receptor antagonist RU 486 blocks the effects of corticosterone administration into the DLS on the extinction of stimulus-response memory. (A) The number of right-turn body responses (median  $\pm$  interquartile ranges) during each training session. (B) Latencies (mean  $\pm$  SEM) in seconds to reach the end of either arm during each training session.  $n = 42$ .  $**p \leq 0.01$  compared to their performance on the first training session. (C) The number of right-turn body responses (median  $\pm$  interquartile ranges) during the extinction sessions. (D) Latencies (mean  $\pm$  SEM) in seconds to reach the end of either arm of the maze during the extinction sessions. VEH-VEH ( $n = 10$ ), VEH-CORT 30 ng ( $n = 10$ ), RU 486 10 ng-VEH ( $n = 11$ ), and RU 486 10 ng-CORT 30 ng ( $n = 11$ ). The arrows indicate the time of drug administration immediately after the first extinction session.  $**p \leq 0.01$ , N.S., not significant.

of the vehicle-vehicle group (Fig. 3C).

Mixed ANOVA for latencies revealed significant effects for drug treatment ( $F_{(3,37)} = 7.09$ ,  $p = 0.001$ ), extinction session ( $F_{(2,74)} = 114.27$ ,  $p < 0.0001$ ), as well as drug treatment  $\times$  extinction session interaction ( $F_{(6,74)} = 6.60$ ,  $p = 0.001$ ). Latencies of all experimental groups on the third extinction session were significantly longer compared to those on the first and second extinction session ( $p$ 's  $< 0.001$ ). Comparisons between drug treatment groups revealed that latencies of the vehicle-CORT group were significantly longer than those of all other drug treatment groups on the second ( $p < 0.01$ ) and third extinction session ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3D). Together, these findings indicate that CORT administration into the DLS facilitates the extinction of stimulus-response memory via actions on the GR.

### 3.3. Corticosterone administration into the dorsomedial striatum does not affect extinction

In the last experiment, we examined whether CORT (30 ng) administration into the DMS also enhances the extinction of stimulus-response memory. Accordingly, rats were first trained on the stimulus-response task. As shown in Fig. 4A, B, they successfully acquired the task as indicated by a significant increase in the number of right-turn body responses (Friedman:  $Q = 70.16$ ,  $p < 0.0001$ ) and shorter latencies (repeated-measures ANOVA:  $F_{(5,95)} = 173.57$ ,  $p < 0.0001$ ) across training. Subsequently, the rats ( $n = 20$ ) were randomly assigned to one of the drug treatment groups for the extinction training.

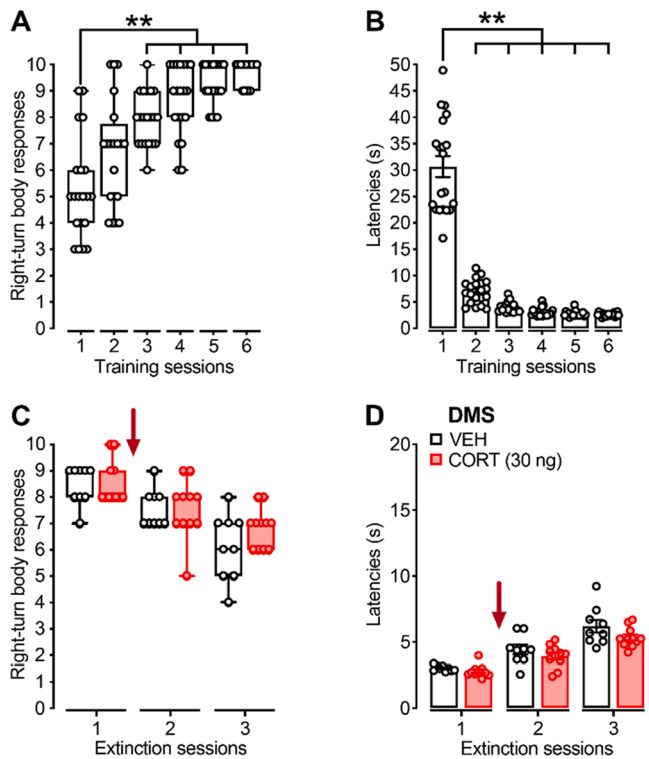
Friedman ( $Q = 12.06$ ,  $p = 0.0007$ ) and Dunn's *post-hoc* tests indicated that the number of right-turn body responses of both experimental groups on the third extinction session was significantly lower than those on the first extinction session (all  $p$ 's  $< 0.01$ ). However, CORT administration into the DMS after the first extinction session did not affect the number of right-turn body responses (Session 1:  $U = 48.50$ ,  $p = 0.99$ ; Session 2:  $U = 46.00$ ,  $p = 0.87$ ; Session 3:  $U = 33.50$ ,  $p = 0.23$ ) (Fig. 4C). Similarly, mixed ANOVA for latencies indicated a significant effect of extinction session ( $F_{(2,36)} = 86.40$ ,  $p < 0.0001$ ), but no drug treatment ( $F_{(1,18)} = 2.952$ ,  $p = 0.10$ ) or drug treatment  $\times$  extinction session

interaction effect ( $F_{(2,36)} = 1.040$ ,  $p = 0.36$ ) (Fig. 4D). These findings indicate that the DMS is not involved in mediating CORT effects on facilitating the extinction of stimulus-response memory.

## 4. Discussion

Our findings indicate that glucocorticoid administration into the DLS dose-dependently facilitates the extinction of a stimulus-response memory. This effect was selectively mediated by the DLS as extinction was insensitive to CORT administration into the DMS. We further found that the GR antagonist RU 486 blocked the facilitating effect of CORT administration on the extinction of stimulus-response memory. These findings converge with extensive evidence from prior studies indicating that glucocorticoids enhance the consolidation of extinction memory of aversive training experiences (Blundell et al., 2011; Bohus & de Kloet, 1981; Yang & Chao et al., 2007; Yang et al., 2006), and with studies showing that glucocorticoids facilitate the consolidation of striatum-dependent memories (Goodman et al., 2015; Quirarte et al., 2009; Siller-Pérez et al., 2017). Also, our findings are consistent with an involvement of the DLS in stimulus-response memory (Graybiel & Grafton, 2015; Hawes et al., 2015; Packard & Knowlton, 2002; White & McDonald, 2002) and with evidence showing that the GR mediates glucocorticoid effects on memory consolidation (Donley et al., 2005; Roozendaal, 2002; Sánchez-Resendis et al., 2012; Sandi & Rose, 1994).

Memory consolidation is a time-limited process by which a short-term memory trace is transferred into stable long-term memory (Dudai, 2004; Goodman et al., 2016; McGaugh & Alpern, 1966). Our experimental design, like others, takes advantage of the moment of intervention to influence this process. CORT administration was carried out immediately after the first extinction session, thus controlling for non-mnemonic effects that occur during learning (e.g., sensory, motivational, or motor processes), state-dependent learning, or effects on motor functions of the DLS. Furthermore, our finding that CORT administration 90 min after the first extinction session did not affect performance further supports a selective influence on the consolidation of extinction memory. Additionally, we found that RU 486



**Fig. 4.** Corticosterone administration into the DMS does not affect the extinction of stimulus-response memory. (A) The number of right-turn body responses (median  $\pm$  interquartile ranges) during each training session. (B) Latencies (mean  $\pm$  SEM) in seconds to reach the end of either arm during each training session.  $n = 20$ .  $^{***}p \leq 0.01$  compared to their performance on the first training session. (C) The number of right-turn body responses (median  $\pm$  interquartile ranges) during the extinction sessions. (D). Latencies (mean  $\pm$  SEM) in seconds to reach the end of either arm of the maze during the extinction sessions. VEH (vehicle,  $n = 9$ ) and CORT 30 ng ( $n = 11$ ). The arrows indicate the time of drug administration immediately after the first extinction session.

administration blocked the enhancing effect of CORT on extinction memory, indicating an involvement of the GR. It should be noted that RU 486, in addition to blocking the GR, is also known to be a progesterone receptor antagonist. However, our finding that RU 486 administration selectively blocked the CORT effect on extinction memory whereas RU 486 administration alone did not affect extinction performance excludes a potential influence of RU 486 on the progesterone receptor in regulating extinction memory in our experiments. In agreement with these findings, an early study has shown that CORT, but not progesterone, modulates extinction memory (Bohus & de Kloet, 1981). We did not explore downstream biochemical pathways, but it is probable that CORT might regulate a variety of different neuromodulatory systems or neural plasticity mechanisms to help the long-term stabilization of the extinction memory (de Kloet et al., 2018; Groeneweg et al., 2011; Liston et al., 2013; McGaugh, 2003). Such a strengthened extinction memory would thereby more efficiently inhibit the expression of the original stimulus-response memory (Lacagnina et al., 2019; Zhang et al., 2020). Yet, the original memory is preserved and can be adaptively used in the future under similar or different conditions (Bouton, 2004; Dunsmoor et al., 2015; Goodman & Packard, 2019; Myers & Davis, 2006).

We found that the DLS, but not DMS, is involved in mediating the glucocorticoid effect on facilitating the extinction of stimulus-response memory. These findings are consistent with a functional distinction of these two striatal subregions in supporting memory functions: The DLS is known to be particularly engaged in supporting stimulus-response memories or late phases of navigational tasks, while the DMS is mainly involved in early navigation strategies or goal-directed memories

(Fanelli et al., 2013; Moussa et al., 2011; Yin et al., 2009; Yin, Knowlton, & Balleine, 2006). This selective involvement of the DLS was also seen in a previous study from our laboratory indicating that CORT administration into the DLS, but not DMS, enhances the consolidation of stimulus-response memory (Siller-Pérez et al., 2017), whereas CORT administration into the DMS selectively enhances the consolidation of spatial memory without affecting stimulus-response memory (Lozano et al., 2013). Such effects cannot be explained by a differential expression profile of the GR, since there is a moderate expression across the entire striatum (Morimoto et al., 1996). However, the multiple memory systems model of extinction could shed light on this dissociation. Previous findings indicated that there are at least two types of extinction: latent extinction and response extinction (Goodman & Packard, 2019). The first one is related to the hippocampus and involves a cognitive stimulus-stimulus association leading to a behavioral response or decision making. The second one is related to the striatum, particularly the DLS, and involves a stimulus-response association to produce a fast behavioral response. Several conditioned behaviors, including spatial learning, can be extinguished either by latent or response extinction (Gabriele & Packard, 2006). To extinguish procedural learning, response extinction is necessary since latent extinction practically does not affect this type of learning (Goodman & Packard, 2015). It has been proposed that, like for the original learning, different types of extinction protocols engage specific neural circuits (Goodman & Packard, 2019). Consequently, in our study the training protocol involved an egocentric strategy that preferably engaged the DLS (Goodman & Packard, 2015), and this type of training has been related to functional and morphological modifications within the DLS, but not within the DMS (Briones et al., 2018). Anatomical evidence supports this idea, as the DLS is part of a neural circuit involved in processing habitual-like memories, working in parallel with the infralimbic cortex and the motor cortex, while the DMS is part of a network processing goal-directed actions in parallel with the prelimbic cortex (Voorn et al., 2004), suggesting that the DLS and DMS are involved in different memory systems (Gabriele & Packard, 2006; Goodman & Packard, 2018; Rueda-Orozco et al., 2008).

For decades, research on stress and glucocorticoid effects on memory has mainly focused on flexible memory functions dependent on the hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex (Lupien & McEwen, 1997; Roozendaal, 2002), whereas more rigid, striatum-dependent memories were considered to be rather insensitive to interference or modulation (Packard, 2009b; Yin & Knowlton, 2006). For example, it has been shown that stress exposure impairs hippocampal function such that navigation strategies can undergo a transition from a hippocampus-dependent strategy toward a more striatum-dependent strategy (Packard, 2009a, 2009b; Schwabe & Wolf, 2013; Yin & Knowlton, 2006). More recent findings have indicated that such a transition can be modulated by glucocorticoid effects on consolidation processes within the DLS (Siller-Pérez et al., 2017). These findings are consistent with other findings indicating that posttraining glucocorticoid administration into the dorsal striatum enhances the consolidation of inhibitory avoidance memory (Medina et al., 2007; Siller-Pérez et al., 2019) and that of cued training in a water maze (Goodman et al., 2015; Quirarte et al., 2009). Other studies have shown that systemic glucocorticoid administration can also impair the retrieval of stimulus-response memories (Atsak et al., 2016; Guenzel et al., 2013), thus indicating that glucocorticoids can affect different aspects of stimulus-response memory. The present findings thus extend this evidence by showing that corticosterone also enhances the extinction of stimulus-response memory.

Our finding that glucocorticoid administration facilitates the extinction of striatum-dependent stimulus-response memories might also have clinical relevance. It is now well established that memory dysfunctions in fear-related disorders such as anxiety disorders and post-traumatic stress disorder are characterized by rigid fear responses (de Quervain et al., 2017), which might eventually become habitual and dependent on the striatum in the long run (Goodman & McIntyre, 2017;



Taylor et al., 2014; Wirz et al., 2018). Extinction-based exposure therapy is the first-line treatment for such traumatic memories (Lonsdorf et al., 2017). However, the treatment is often not effective and many patients also show relapse with a return of fear (Schnurr et al., 2007). Therefore, it is necessary to improve the outcome of exposure therapy. Recent clinical studies have provided evidence that glucocorticoid-based pharmacotherapies might be helpful in facilitating the effect of exposure therapy in fear-related disorders (Brueckner, Lass-Hennemann, Wilhelm, Ferreira de Sá, & Michael, 2019; D. de Quervain, Schwabe, & Roozendaal, 2017; D.J.-F. de Quervain et al., 2011; Hamacher-Dang, Engler, Schedlowski, & Wolf, 2013). Our finding that glucocorticoids also facilitate the extinction of stimulus-response memories suggests that such glucocorticoid-based interventions might also be beneficial in promoting the extinction of behaviorally rigid habitual memories in patients (Wirz et al., 2018).

In conclusion, our findings add to a growing body of literature indicating that glucocorticoids can modulate different aspects of striatum-dependent stimulus-response memories, that might allow for the development of an opportune behavioral strategy.

### CRedit authorship contribution statement

**Antonio Fuentes-Ibañez:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Formal analysis, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Cristina Siller-Pérez:** Formal analysis, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Norma Serafin:** Investigation, Methodology, Formal analysis, Visualization, Project administration. **Roberto A. Prado-Alcalá:** Formal analysis, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Benno Roozendaal:** Conceptualization, Formal analysis, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Gina L. Quirarte:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Formal analysis, Validation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Resources, Project administration, Supervision.

### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Acknowledgements

We thank Andrea C. Medina, Bertha Islas, Martín García, Omar González, Leonor Casanova, Nuri Aranda, Deysi Gasca, and Lourdes Lara for excellent technical support. Antonio Fuentes Ibañez is a doctoral student of Programa de Doctorado en Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and received fellowship 587335 (CVU: 697921) from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). This work was supported by Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM México (PAPIIT IN204118), and CONACYT México (CB251634).

### References

Atsak, P., Guenzel, F. M., Kantar-Gok, D., Zalachoras, I., Yargicoglu, P., Meijer, O. C., Quirarte, G. L., Wolf, O. T., Schwabe, L., & Roozendaal, B. (2016). Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology*, *67*, 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.006>.

Barnes, T. D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D. Z., & Graybiel, A. M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, *437*(7062), 1158–1161. <https://doi.org/10.1038/nature04053>.

Blundell, J., Blaiss, C. A., Lagace, D. C., Eisch, A. J., & Powell, C. M. (2011). Block of glucocorticoid synthesis during re-activation inhibits extinction of an established fear memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *95*(4), 453–460. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.006>.

Bohus, B., & de Kloet, E. R. (1981). Adrenal steroids and extinction behavior: Antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of

corticosterone. *Life Sciences*, *28*(4), 433–440. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90090-4).

Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, *11*(5), 485–494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>.

Briones, B. A., Tang, V. D., Haye, A. E., & Gould, E. (2018). Response learning stimulates dendritic spine growth on dorsal striatal medium spiny neurons. *Neurobiology of Learning and Memory*, *155*, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.06.008>.

Brueckner, A. H., Lass-Hennemann, J., Wilhelm, F. H., Ferreira de Sá, D. S., & Michael, T. (2019). Cortisol administration after extinction in a fear-conditioning paradigm with traumatic film clips prevents return of fear. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 128. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0455-0>.

de Bitencourt, R. M., Pamplona, F. A., & Takahashi, R. N. (2013). A current overview of cannabinoids and glucocorticoids in facilitating extinction of aversive memories: Potential extinction enhancers. *Neuropharmacology*, *64*, 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.039>.

de Kloet, E. R., Meijer, O. C., de Nicola, A. F., de Rijk, R. H., & Joëls, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *49*, 124–145. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.003>.

de Quervain, D., Schwabe, L., & Roozendaal, B. (2017). Stress, glucocorticoids and memory: Implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*, 7–19. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.155>.

de Quervain, D., Wolf, O. T., & Roozendaal, B. (2019). Glucocorticoid-induced enhancement of extinction—from animal models to clinical trials. *Psychopharmacology*, *236*(1), 183–199. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5116-0>.

de Quervain, D. J.-F., Bentz, D., Michael, T., Bolt, O. C., Wiederhold, B. K., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2011). Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(16), 6621–6625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018214108>.

Donley, M. P., Schuklin, J., & Rosen, J. B. (2005). Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear. *Behavioural Brain Research*, *164*(2), 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.020>.

Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, *55*, 51–86. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142050>.

Dunnett, S. B., & Iversen, S. D. (1981). Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. *Behavioural Brain Research*, *2*(2), 189–209. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(81\)90055-3](https://doi.org/10.1016/0166-4328(81)90055-3).

Dunsmoor, J. E., Niv, Y., Daw, N., & Phelps, E. A. (2015). Rethinking Extinction. *Neuron*, *88*(1), 47–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.028>.

Fanelli, R. R., Klein, J. T., Reese, R. M., & Robinson, D. L. (2013). Dorsomedial and dorsolateral striatum exhibit distinct phasic neuronal activity during alcohol self-administration in rats. *European Journal of Neuroscience*, *38*(4), 2637–2648. <https://doi.org/10.1111/ejn.12271>.

Gabriele, A., & Packard, M. G. (2006). Evidence of a role for multiple memory systems in behavioral extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, *85*(3), 289–299. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.12.004>.

Goodman, J., Leong, K. C., & Packard, M. G. (2015). Glucocorticoid enhancement of dorsolateral striatum-dependent habit memory requires concurrent noradrenergic activity. *Neuroscience*, *311*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.014>.

Goodman, J., & McIntyre, C. K. (2017). Impaired spatial memory and enhanced habit memory in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Pharmacology*, *8*, 663. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00663>.

Goodman, J., & Packard, M. G. (2015). The memory system engaged during acquisition determines the effectiveness of different extinction protocols. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 314. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00314>.

Goodman, J., & Packard, M. G. (2018). The role of the dorsal striatum in extinction: A memory systems perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *150*, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.02.028>.

Goodman, J., & Packard, M. G. (2019). There is more than one kind of extinction learning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *13*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00016>.

Goodman, J., Ressler, R. L., & Packard, M. G. (2016). The dorsolateral striatum selectively mediates extinction of habit memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *136*, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.012>.

Goodman, J., Ressler, R. L., & Packard, M. G. (2017). Enhancing and impairing extinction of habit memory through modulation of NMDA receptors in the dorsolateral striatum. *Neuroscience*, *352*, 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.03.042>.

Graybiel, A. M., & Grafton, S. T. (2015). The striatum: Where skills and habits meet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(8), a021691–a021691. Doi: 10.1101/chspersect.a021691.

Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., & Joëls, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *The Journal of Endocrinology*, *209*(2), 153–167. <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0472>.

Guenzel, F. M., Wolf, O. T., & Schwabe, L. (2013). Stress disrupts response memory retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(8), 1460–1465. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.010>.

Hamacher-Dang, T. C., Engler, H., Schedlowski, M., & Wolf, O. T. (2013). Stress enhances the consolidation of extinction memory in a predictive learning task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*, 108. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00108>.

Hawes, S. L., Evans, R. C., Unruh, B. A., Benkert, E. E., Gillani, F., Dumas, T. C., & Blackwell, K. T. (2015). Multimodal plasticity in dorsal striatum while learning a

- lateralized navigation task. *The Journal of Neuroscience*, 35(29), 10535–10549. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4415-14.2015>.
- Lacagnina, A. F., Brockway, E. T., Crovetti, C. R., Shue, F., McCarty, M. J., Sattler, K. P., Lim, S. C., Santos, S. L., Denny, C. A., & Drew, M. R. (2019). Distinct hippocampal engrams control extinction and relapse of fear memory. *Nature Neuroscience*, 22(5), 753–761. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0361-z>.
- Liston, C., Cichon, J. M., Jeanneteau, F., Jia, Z., Chao, M. V., & Gan, W.-B. (2013). Circadian glucocorticoid oscillations promote learning-dependent synapse formation and maintenance. *Nature Neuroscience*, 16(6), 698–705. <https://doi.org/10.1038/nn.3387>.
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shibani, Y., Schmitz, A., Straube, B., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 247–285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026>.
- Lozano, Y. R., Serafin, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2013). Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 101, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.01.001>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00004-0).
- Maren, S. (2014). Nature and causes of the immediate extinction deficit: A brief review. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.10.012>.
- McGaugh, J. L. (2003). *Memory and emotion: The making of lasting memories (Maps of the Mind)*. London: Weidenfeld & Nicolson.
- McGaugh, J. L., & Alpern, H. P. (1966). Effects of electroshock on memory: Amnesia without convulsions. *Science*, 152(3722), 665–666. <https://doi.org/10.1126/science.152.3722.665>.
- 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. <https://doi.org/10.1101/lm.654407>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01105-4](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01105-4).
- Moussa, R., Poucet, B., Amalric, M., & Sargolini, F. (2011). Contributions of dorsal striatal subregions to spatial alternation behavior. *Learning & Memory*, 18(7), 444–451. <https://doi.org/10.1101/lm.212381>.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2006). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12, 120. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>.
- National Research Council. (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals (8th ed.)*. Washington, DC: National Academy of Sciences.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. (2001). Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. México: SENASICA.
- Oitzl, M. S., & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), 62–71. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.1.62>.
- Packard, M. G. (2009a). Anxiety, cognition, and habit: A multiple memory systems perspective. *Brain Research*, 1293, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.029>.
- Packard, M. G. (2009b). Exhume from thought: Basal ganglia and response learning in the plus-maze. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.013>.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 563–593. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. London: Oxford University Press.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates (6th ed.)*. Burlington, MA: Academic Press.
- Ponce-Lina, R., Serafin, N., Carranza, M., Arámburo, C., Prado-Alcalá, R. A., Luna, M., & Quirarte, G. L. (2020). Differential phosphorylation of the glucocorticoid receptor in hippocampal subregions induced by contextual fear conditioning training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14(12). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00012>.
- Quirarte, G. L., de la Teja, I. S., Casillas, M., Serafin, 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. <https://doi.org/10.1101/lm.1493609>.
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56–72. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301555>.
- Roozendaal, B. (2000). 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25(3), 213–238. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00058-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00058-X).
- 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. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4080>.
- Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2011). Memory modulation. *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 797–824. <https://doi.org/10.1037/a0026187>.
- Rueda-Orozco, P. E., Montes-Rodríguez, C. J., Soria-Gómez, E., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2008). Impairment of endocannabinoids activity in the dorsolateral striatum delays extinction of behavior in a procedural memory task in rats. *Neuropharmacology*, 55(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.04.013>.
- Sánchez-Resendis, O., Medina, A. C., Serafin, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2012). Glucocorticoid-cholinergic interactions in the dorsal striatum in memory consolidation of inhibitory avoidance training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00033>.
- Sandi, C., & Rose, S. P. (1994). Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *European Journal of Neuroscience*, 6(8), 1292–1297. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00319.x>.
- Schnurr, P. P., Friedman, M. J., Engel, C. C., Foa, E. B., Shea, M. T., Chow, B. K., ... Bernardy, N. (2007). Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: A randomized controlled trial. *JAMA*, 297(8), 820–830. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.820>.
- Schwabe, L., Joëls, M., Roozendaal, B., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2012). Stress effects on memory: An update and integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1740–1749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.002>.
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2013). Stress and multiple memory systems: From 'thinking' to 'doing'. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), 68. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.12.001>.
- Siller-Pérez, C., Fuentes-Ibañez, A., Sotelo-Barrera, E. L., Serafin, N., Prado-Alcalá, R. A., Campolongo, P., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2019). Glucocorticoid interactions with the dorsal striatal endocannabinoid system in regulating inhibitory avoidance memory. *Psychoneuroendocrinology*, 99, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.021>.
- Siller-Pérez, C., Serafin, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2017). Glucocorticoid administration into the dorsolateral but not dorsomedial striatum accelerates the shift from a spatial toward procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 141, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.020>.
- Taylor, S. B., Anglin, J. M., Paode, P. R., Riggert, A. G., Olive, M. F., & Conrad, C. D. (2014). Chronic stress may facilitate the recruitment of habit- and addiction-related neurocircuits through neuronal restructuring of the striatum. *Neuroscience*, 280, 231–242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.029>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.006>.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(2), 125–184. <https://doi.org/10.1006/nlme.2001.4008>.
- Wirz, L., Bogdanov, M., & Schwabe, L. (2018). Habits under stress: Mechanistic insights across different types of learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.08.009>.
- Yang, Y.-L., Chao, P.-K., Ro, L.-S., Wo, Y.-Y. P., & Lu, K.-T. (2007). Glutamate NMDA receptors within the amygdala participate in the modulatory effect of glucocorticoids on extinction of conditioned fear in rats. *Neuropsychopharmacology*, 32(5), 1042–1051. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301215>.
- Yang, Y. L., Chao, P. K., & Lu, K. T. (2006). Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 31(5), 912–924. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300899>.
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2004). Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learning & Memory*, 11(4), 459–463. <https://doi.org/10.1101/lm.81004>.
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 464–476. <https://doi.org/10.1038/nrn1919>.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2006). Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 166(2), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.012>.
- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilario, M. R. F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M. I., Hansson, A. C., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature Neuroscience*, 12(3), 333–341. <https://doi.org/10.1038/nn.2261>.
- Zhang, X., Kim, J., & Tonegawa, S. (2020). Amygdala reward neurons form and store fear extinction memory. *Neuron*, 105(6), 1077–1093.e1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.025>.