



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**EFFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE CORTICOSTERONA SOBRE
LA TAREA DEL LABERINTO ACUÁTICO CON CLAVE**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

PRESENTA:

BIÓL. JAISSON JAHZIEL BLANCAS GARCÍA

TUTORA PRINCIPAL:

DRA. GINA LORENA QUIRARTE
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. PAVEL ERNESTO RUEDA OROZCO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

DRA. MARÍA ROSA DE LOURDES AVILA COSTA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

CAMPUS UNAM JURIQUILLA, QUERÉTARO, QRO MÉXICO. NOVIEMBRE, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Jaisson Jahziel Blancas García, cuyo título es: Efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la tarea del laberinto acuático con clave, se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Los miembros del Comité Tutorial

Firma

Presidente Dra. Martha Lilia Escobar Rodríguez _____

Secretario (Tutora) Dra. Gina Lorena Quirarte _____

Vocal Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez _____

Suplente Dr. Pavel Ernesto Rueda Orozco _____

Suplente Dr. Gilberto Aleph Prieto Moreno _____

Aprobado por el Comité Académico

Dra. Maricela Luna Muñoz
Coordinadora del Programa

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Neurobiología y a la Universidad Nacional Autónoma de México por mi formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (Becario 1082625), así como al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica PAPIIT-UNAM (Proyecto IN209822) por apoyar el proyecto de investigación, así como haberme concedido la beca en pos de mi desarrollo profesional y humano.

Agradezco de una forma muy especial a mi tutora, Dra. Gina Lorena Quirarte, por la oportunidad, apoyo, confianza y por hacerme sentir parte de su equipo de trabajo.

A los integrantes de mi comité tutor, la Dra. María Rosa Ávila Costa y el Dr. Pavel Ernesto Rueda Orozco, por sus contribuciones a este proyecto y por su siempre amable colaboración.

Al M en C. Rogelio Pegueros Maldonado, compañero y amigo, por su gran paciencia, apoyo y críticas en el desarrollo de este proyecto, por hacerme sentir cómodo y entusiasta dentro del laboratorio y por tantas pláticas y risas fuera del contexto de trabajo que me ayudaron a esforzarme con más disciplina ¡Gracias totales!

A todos los integrantes del laboratorio de Aprendizaje y Memoria del INB UNAM por su compañerismo. Al Dr. Antonio Fuentes Ibañez, por su amistad y apoyo en la enseñanza experimental. A la M.V.Z Norma Serafín López y a la Dra. Cristina Medina Fragoso, por el apoyo técnico brindado. Al Dr. Roberto Prado Alcalá por el apoyo y los conocimientos brindados.

Al M.V.Z. Martín García Servín, la Dra. Alejandra Castilla León y la Dra. María A. Carbajo Mata encargados del Laboratorio Universitario de Bioterio del INB, UNAM.

A la Dra. Nuri Aranda López de la Unidad de Enseñanza del INB, UNAM.

Al Ing. Ramón Martínez Olvera encargado de la Unidad de Cómputo del INB, UNAM, a la Ing. Comp. María Eugenia Rosas Alatorre, al Ing. Omar González y al Mtro. Moisés Baltazar Mendoza.

Al Dr. Francisco Javier Valles Valenzuela y la Lic. Soledad Medina Malagón encargados de la Biblioteca del Campus Juriquilla, UNAM.

A mis padres Carlos y Leslie, a mi hermano Carlos y a mi abuelito Isidro † que me han motivado de alguna manera y son el motor de mi vida que me impulsan a superarme cada día más. Por enseñarme a ser disciplinado y perseverante ¡Gracias infinitas!

DEDICATORIA

A mi querida familia

RESUMEN

Los animales aprenden, almacenan y recuperan información del entorno. Para almacenar de manera exitosa la información, existe un proceso de estabilización progresiva denominado consolidación de la memoria, donde la información pasa de un almacenamiento de corto plazo a uno de largo plazo, de esta manera las experiencias están codificadas por diferentes sistemas en el cerebro. El estriado dorsal se divide funcionalmente en el estriado dorsomedial, el cual está asociado a memorias espaciales, y el estriado dorsolateral, asociado a memorias de estímulo-respuesta. Estos tipos de memoria son modulados por el estrés, cuya respuesta funcional está asociada con la liberación de hormonas como los glucocorticoides (corticosterona en roedores). El laberinto acuático con clave permite estudiar la memoria de estímulo-respuesta en un contexto estresante. Existe evidencia de que los glucocorticoides facilitan la consolidación de memorias de la tarea del laberinto acuático tanto en su versión espacial como de clave. Mientras que la inhibición de la síntesis de corticosterona provoca deterioro en consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático en su versión espacial. En este trabajo estudiamos si la inhibición de la síntesis de corticosterona por la administración de metirapona (MET 7.5, 50 o 75 mg/kg), 90 minutos antes del entrenamiento provoca deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave. También estudiamos el efecto temporal de la metirapona (75 mg/kg), administrando 60 o 30 minutos antes del entrenamiento. Los resultados mostraron que la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET (50 o 75 mg/kg) 90 min antes del entrenamiento provoca deterioro en el aprendizaje y en la consolidación de la memoria, mientras que la dosis de MET 7.5 (mg/kg) deteriora la consolidación de la memoria, pero no interfiere con el aprendizaje. También encontramos que la administración de MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento provoca deterioro en la consolidación de la memoria, pero no tuvo efecto en el aprendizaje. Mientras que la misma dosis de MET (75 mg/kg), 30 minutos antes del entrenamiento no mostró efecto en el aprendizaje y tampoco en la consolidación de la memoria. Adicionalmente encontramos que la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET (7.5, 50 o 75 mg/kg) no produce cambios en la velocidad a corto y largo plazo en campo abierto ni en la velocidad de nado en el laberinto acuático. Los hallazgos de estos estudios sugieren que la corticosterona modula el aprendizaje y la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.

ABSTRACT

Animals learn, store, and retrieve information from the environment. To successfully store information, there is a process of progressive stabilization called memory consolidation, where information goes from short-term storage to long-term storage, in this way experiences are encoded by different systems in the brain. The dorsal striatum is functionally divided into the dorsomedial striatum, which is associated with spatial memories, and the dorsolateral striatum, associated with stimulus-response memories. Stress can modulate these types of memory, whose functional response is associated with the release of hormones such as glucocorticoids (corticosterone in rodents). A stress-related task is the cued water maze that allows the study of stimulus-response memory in a stressful context. There is evidence that glucocorticoids facilitate the consolidation of memories of the water maze task in both its spatial and cued versions. Consistent with this idea, the inhibition of corticosterone synthesis impair in memory consolidation of the water maze task in its spatial version. In this work, we studied if the inhibition of corticosterone synthesis by the administration of metyrapone (MET 7.5, 50 or 75 mg/kg), 90 minutes before training, causes impairment in the memory consolidation of the cued water maze task. We also studied the temporary effect of metyrapone (75 mg/kg), administered 60 or 30 minutes before training. The results showed that the inhibition of corticosterone synthesis with MET (50 or 75 mg/kg) 90 min before training caused an effect on learning and impaired memory consolidation, while the dose of MET 7.5 (mg /kg) impairs memory consolidation but does not interfere with learning. We also found that administration of MET 75 (mg/kg) 60 minutes before training impaired memory consolidation but had no effect on learning. While the same dose of MET (75 mg/kg), 30 minutes before training, showed no effect on learning and memory consolidation. Additionally, we found that inhibition of corticosterone synthesis with MET (7.5, 50, or 75 mg/kg) did not produce changes in short- and long-term speed in the open field and in swimming speed in the water maze. Findings from these studies suggest that corticosterone may modulate the learning and memory consolidation of the cued water maze task.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	II
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Aprendizaje y memoria.....	3
2.1.2. Memoria de procedimiento	6
2.2. El estriado	7
2.2.2. Neuroquímica.....	8
2.2.3. Anatomía	9
2.2.4. Conectividad	10
2.2.5. Funciones.....	13
2.3. Regulación y mecanismo de liberación de los glucocorticoides	14
2.3.1. Los glucocorticoides y la memoria	16
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. HIPÓTESIS.....	20
5. OBJETIVO GENERAL	21
5.1. OBJETIVOS PARTICULARES	21
6. MÉTODO	21
6.1. Sujetos.....	22
6.2. Manipulación.....	22
6.3. Aparato	22
6.4 . Inhibición reversible de la síntesis de corticosterona.....	24
6.5. Actividad motora espontánea en campo abierto	25
6.6. Análisis estadístico	25
6.7. Diseño experimental.....	26
7. RESULTADOS	30
7.1. Experimento 1. Efecto de la dosis de la inhibición de la síntesis de corticosterona 90 minutos antes del entrenamiento sobre el aprendizaje y la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave	30

7.1.1. Latencia de escape	30
7.1.2. Distancia recorrida	32
7.1.3. Velocidad.....	34
7.2. Experimento 2. Efecto del tiempo de la inhibición de la síntesis de corticosterona 30 o 60 minutos antes del entrenamiento sobre el aprendizaje y la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave	39
7.2.1. Latencia de escape	39
7.2.2. Distancia recorrida	43
7.2.3. Velocidad.....	46
7.3. Experimento 3. Efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la velocidad de nado en la tarea del laberinto acuático	49
7.4. Experimento 3. Efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la actividad motora espontánea en campo abierto.....	50
7.4.1. Tiempo de movimiento	50
7.4.2. Distancia recorrida	51
7.4.3. Velocidad	52
8. DISCUSIÓN.....	53
9. CONCLUSIONES	59
10. PERSPECTIVAS.....	59
11. REFERENCIAS.....	61

1. INTRODUCCIÓN

Para reproducirse, buscar alimento, localizar un refugio o evitar sitios de depredadores, algunos organismos han desarrollado capacidades que les permiten adaptarse y conservar la especie ante las exigencias de su medioambiente (Kandel et al., 2014; Kandel, 2007). El aprendizaje y la memoria son procesos cognitivos que han permitido que algunos organismos adquieran y almacenen información del entorno, por ejemplo, para la navegación espacial (Freas & Schultheiss, 2018). Típicamente, esta habilidad puede ser de dos tipos: aloécéntrica o egocéntrica. La primera se refiere a la ubicación de un lugar mediante una representación del espacio por medio de claves del entorno o contextuales. Por otro lado, en la egocéntrica la información se codifica cuando el individuo toma su cuerpo como punto de referencia y puede involucrar movimientos autodirigidos del organismo que crean una representación del espacio para el uso de rutas o procedimientos mediante el cual se emplean las claves visuales localizadas a lo largo de su trayectoria (Goodroe et al., 2018). La navegación aloécéntrica involucra regiones como el hipocampo y regiones temporales mediales, mientras que la navegación egocéntrica involucra regiones como el estriado (Ferbinteanu, 2016).

El estrés es un factor importante que modula la formación de la memoria y el uso de estrategias cognitivas. Algunos de sus mediadores como la liberación de los glucocorticoides puede facilitar o deteriorar la consolidación de la memoria (Lightman et al., 2020; Schwabe & Wolf, 2013). Por otro lado, existe evidencia que ha demostrado que al inhibir la síntesis de corticosterona con metirapona (MET) con dosis de 25, 50 (Roosendaal et al., 1996) o 75 mg/kg (Akirav et al., 2004) antes del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático se revierte el efecto de facilitación, lo cual provoca un efecto en el aprendizaje y deterioro en la consolidación de la memoria.

En este sentido, el estriado dorsal es una región importante en la memoria originada por el entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave (Miyoshi et al., 2012) y además puede ser modulada por los glucocorticoides, ya que se ha mostrado que la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal después del entrenamiento facilita la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave (Quirarte et al., 2009).

En este contexto, la evidencia sugiere que los glucocorticoides podrían jugar un papel relevante en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave, es por esto, que el objetivo de este estudio es determinar si la inhibición de la síntesis de corticosterona en animales entrenados en la tarea del laberinto acuático con clave induce deterioro en la memoria.

2. ANTECEDENTES

2.1. Aprendizaje y memoria

El aprendizaje es referido como un cambio en la conducta derivado de la experiencia o la práctica y que no depende de procesos de maduración, fatiga, drogas o efectos producidos por fármacos (Hilgard & Bower, 1987). Para su estudio, hay dos clasificaciones de aprendizaje: El aprendizaje no asociativo y el asociativo. El primero es la forma más simple de aprendizaje, donde la habituación y la sensibilización son los ejemplos más comunes. La habituación consiste en un decremento de una respuesta ante la presencia continua de un estímulo particular inocuo, es decir, que carece de contenido emocional aversivo para un organismo. En la sensibilización hay un incremento de la respuesta y una generalización de ésta después de que es aplicado un estímulo intenso típicamente aversivo (Kandel, 2007).

Por su parte, el aprendizaje asociativo implica el establecimiento de una asociación entre un estímulo y una respuesta. Los aprendizajes asociativos son el condicionamiento clásico descrito por Iván Pavlov y el condicionamiento instrumental u operante descrito por Edward Thorndike (Domjan, 2010; Myers, 2005).

La memoria se refiere al proceso de almacenamiento de información derivado de la experiencia. Para su estudio, la memoria puede ser clasificada de diversas maneras, ya sea por su duración, por su cualidad o por sus etapas. En cuanto a la duración del almacenamiento de la información la memoria puede ser de corto plazo (MCP), que almacena una cantidad limitada de información. Su duración es de segundos a minutos y es vulnerable a la interferencia, es un tipo de memoria inmediata para las experiencias que acaban de ser percibidas. También, existe la memoria de largo plazo (MLP), que es un tipo de memoria que comprende periodos que van desde horas, meses, o hasta años. Contiene una gran cantidad de

información durante un tiempo indefinido, es una memoria estable, duradera y muy poco vulnerable a las interferencias (Morgado, 2005).

En general se reconoce que existen diferentes fases secuenciales que subyacen a la formación de la memoria (Figura 1). La primera fase denominada adquisición (o aprendizaje), comienza con la codificación de la información del entorno. La fase de consolidación es el proceso de estabilización progresiva de la información donde pasa de un almacenamiento de corto plazo y lábil a uno de largo plazo. La consolidación, puede ser de dos tipos: consolidación sináptica o consolidación de sistemas. La consolidación sináptica ocurre dentro de las primeras horas y se refiere a las modificaciones que alteran la eficacia sináptica (cascadas de señalización, modulación de expresión génica y síntesis de nuevas proteínas). La consolidación de sistemas se refiere a la reorganización de las representaciones de la MLP sobre los circuitos distribuidos del cerebro y puede ocurrir en días, meses e incluso años. La fase de evocación o recuerdo, es donde la información almacenada es expresada de forma volitiva o espontánea y conlleva a la reactivación de las neuronas que codificaron la memoria (Dudai, 2004; Dudai et al., 2015).

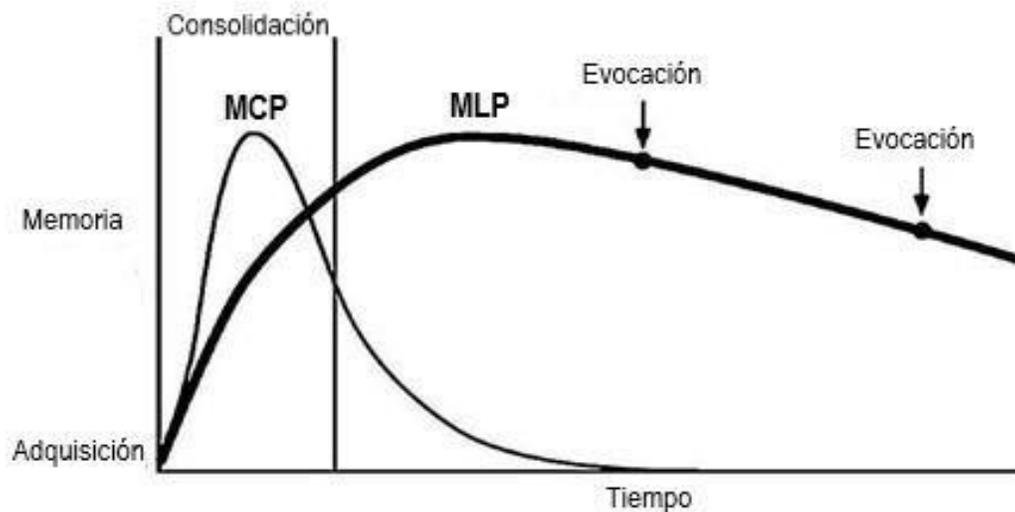


Figura 1. Clasificación temporal de la memoria. Memoria de corto plazo (MCP), memoria de largo plazo (MLP). Se muestran las diferentes etapas de la memoria (adquisición, consolidación y evocación). Modificado de Dudai (2004).

Otra forma de clasificar la memoria es por el tipo de la información almacenada, esto a su vez describe el concepto de sistemas de memoria, que se refiere a la participación diferencial de regiones cerebrales que se involucran en el almacenamiento a largo plazo de la memoria dependiendo del tipo de información. Ésta puede ser agrupada en dos grandes categorías: el sistema de memoria explícita y el sistema de memoria implícita. La memoria explícita depende principalmente del hipocampo y de estructuras del lóbulo temporal medial, mientras que la memoria implícita está relacionada con el estriado, la corteza motora, el cerebelo, la amígdala y las vías reflejas. Ambos sistemas son disociables neurobiológicamente, pero están relacionados y trabajan en conjunto (Morgado, 2005; Squire & Wixted, 2011).

Como se muestra en la Figura 2, en humanos, la memoria explícita puede dividirse a su vez en dos tipos: la memoria episódica y la memoria semántica. La memoria episódica se refiere a información referente a contenidos que se pueden ubicar dentro de un contexto espacio temporal de una persona, como recuerdos de vacaciones o eventos autobiográficos; mientras que la memoria semántica es independiente del contexto, que se refiere al conocimiento general y factual del mundo (Morgado, 2005; Yang & Li, 2012).

La memoria implícita se expresa en la conducta, sin recordar necesariamente de forma consciente la experiencia pasada, es decir, actividades que se realizan de forma relativamente autónoma. Por ejemplo, los hábitos, las habilidades, los aprendizajes asociativos (condicionamiento clásico y operante) y no asociativos (habituaación y sensibilización) (Kandel, 2007).

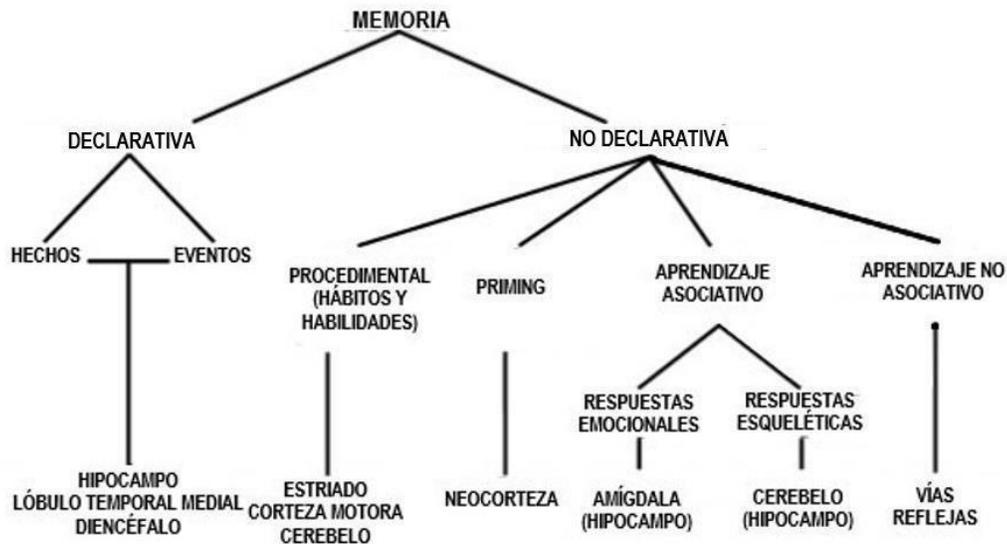


Figura 2. Sistema de clasificación de la memoria según el tipo de información (memoria explícita e implícita). La memoria explícita incluye la memoria semántica (hechos) y a la memoria episódica (vivencias) y es dependiente del hipocampo y el lóbulo temporal medial. La memoria implícita incluye el aprendizaje procedimental (hábitos y habilidades) y es dependiente del estriado, la corteza motora y el cerebelo. También incluye el aprendizaje asociativo (respuestas emocionales) dependiente de la amígdala y el hipocampo y el aprendizaje no asociativo (vías reflejas) depende de las vías reflejas. Modificado de Squire (2004).

2.1.2. Memoria de procedimiento

La memoria de procedimiento pertenece a la memoria implícita o no declarativa. Es un tipo de memoria rígida la cual se expresa en la conducta, sin recordar necesariamente de forma consciente la experiencia pasada, es decir, actividades que se realizan de forma relativamente autónoma (Kandel, 2007). Por ejemplo, los aprendizajes de tipo motor como lo son los hábitos y las habilidades forman parte de la memoria de procedimiento, estos se adquieren y se refuerzan con la práctica y repetición. Los hábitos consisten en la formación de representaciones entre una respuesta y el estímulo (S-R, por sus siglas en inglés), que antecede sin ningún tipo de asociación a la consecuencia de la respuesta (Schwabe & Wolf, 2013). Por su parte las habilidades se pueden ejemplificar en las perceptivas (escribir y leer rápido), las motoras (conducir un auto o una bicicleta, practicar un deporte o instrumento musical) o las cognitivas (métodos para resolver un rompecabezas) (Morgado, 2005; Solís & López-Hernández, 2009).

Se ha reportado que el aprendizaje y mantenimiento de una memoria de procedimiento pasa por dos etapas o estadios: inicialmente una etapa temprana o de aprendizaje rápido donde se alcanza una eficiencia en la ejecución conductual en los primeros ensayos y posteriormente una etapa tardía o de aprendizaje lento donde la precisión y la velocidad aumentan conforme incrementan los ensayos o repeticiones (Karni et al., 1998).

Una estructura que se ha asociado con la consolidación de la memoria de procedimiento es el estriado dorsal (Miyoshi et al., 2012), pertenece a los ganglios basales (GBs), forma parte de los circuitos involucrados en la planeación del movimiento que están interconectados formando circuitos con estructuras corticales y subcorticales para regular funciones motoras y cognitivas (Wree & Schmitt, 2015).

2.2. El estriado

2.2.1. Localización

El estriado o cuerpo estriado (caudado-putamen en primates) junto con el globo pálido externo e interno (GPe y GPi), el núcleo subtalámico (NST), la sustancia nigra pars compacta y reticulada (SNc y SNr) comprenden los GBs (Figura 3) (Lanciego et al., 2012).

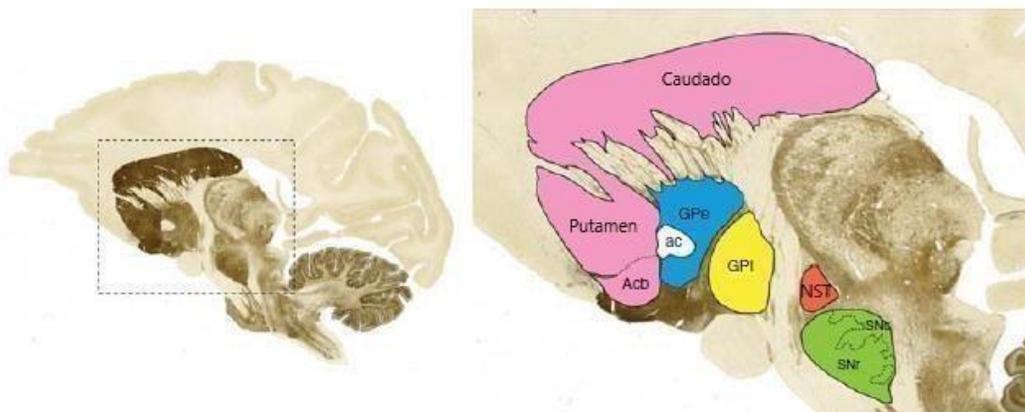


Figura 3. Corte parasagital de cerebro de mono. Se muestran los núcleos de los GBs: el caudado-putamen (rosa), el globo pálido externo (GPe) (azul), el globo pálido interno (amarillo), el núcleo subtalámico (NST) (naranja) y la sustancia nigra pars compacta y reticulada (SNc y SNr) (verde). Modificado de Lanciego et al. (2012).

El estriado es el principal receptor de aferencias de los GBs, por lo que se le considera como el núcleo primario de entrada de la información. Participa en distintas funciones motoras y cognitivas tales como la modulación de los movimientos, la ejecución autónoma y la memoria implícita (Alloway et al., 2017; Groenewegen, 2003).

Esta región puede dividirse anatómicamente en estriado dorsal (ED) y estriado ventral (EV) (Figura 4), a su vez el ED puede dividirse en dos subregiones, el estriado dorsolateral (EDL) y el estriado dorsomedial (EDM). En primates, el EDM corresponde al núcleo caudado y el EDL corresponde al putamen (Goodman & Packard, 2017; Wree & Schmitt, 2015). El EV, es el núcleo de accumbens (NAcc) que a su vez puede dividirse en dos: núcleo accumbens núcleo (NAcc C, por sus siglas en inglés) y núcleo accumbens capa (NAcc Sh, por sus siglas en inglés) (Lanciego et al., 2012).

2.2.2. Neuroquímica

El estriado se organiza distintivamente teniendo en cuenta marcadores neuroquímicos que hacen visibles los parches o también denominados estriosomas, mientras que otros expresan una matriz que se encuentra alrededor de los parches (Figura 4) (Herkenham & Pert, 1981).

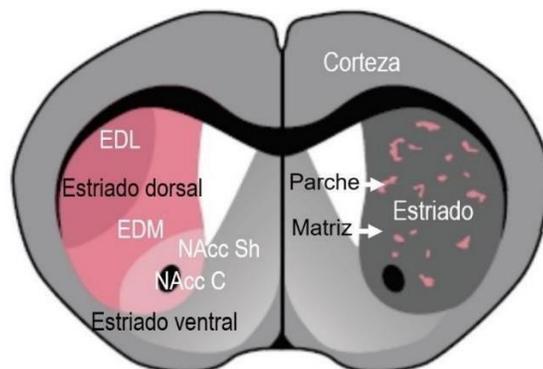


Figura 4. Esquema de un corte coronal de cerebro de roedor. Se muestra la localización del estriado y su división en su porción dorsal: estriado dorsolateral (EDL), estriado dorsomedial (EDM) y en su porción ventral: núcleo accumbens capa (NAcc Sh) y núcleo accumbens núcleo (NAcc C). Se muestran los parches en color rosado y la matriz en color gris oscuro. Modificado de Kreitzer (2009).

Los parches representan ~10% del volumen del estriado y se caracterizan por una unión densa del receptor μ -opioide, una alta actividad para marcadores a sustancia P y una actividad menor para marcadores colinérgicos como la acetilcolinesterasa (Bolam et al., 1988; Graybiel & Ragsdale, 1978). Por otro lado, la matriz es abundante para marcadores colinérgicos, específicamente la acetilcolinesterasa y colina acetiltransferasa (ChAT), así como una alta inmunoreactividad para calbindina y somatostatina (Gerfen, 1984; Graybiel et al., 1986).

2.2.3. Anatomía

El estriado contiene una distribución homogénea de dos tipos principales de células: las neuronas espinosas medianas (MSNs, por sus siglas en inglés) y las interneuronas sin espinas (Figura 5) (Kretizer, 2009). Las MSNs representan > 90% de su composición y toman su nombre debido a que son neuronas multipolares que tienen somas celulares que van desde tamaños pequeños a medianos (10-20 μm) y están cubiertas por una gran cantidad de espinas dendríticas en sus ramificaciones dendríticas (de 4 a 7). Estas neuronas son de proyección GABAérgica y pueden extenderse hasta ocupar un área de 200 μm aproximadamente (Kawaguchi et al., 1990). En ratas el 10% restante son interneuronas locales sin espinas y se clasifican de acuerdo con su neuroquímica y patrón de disparo de potenciales de acción: (1) Las interneuronas grandes colinérgicas o tónicamente activas (TANs, por sus siglas en inglés) son denominadas así debido a que tienen un patrón de actividad de disparo de potenciales de acción bastante constante, poseen un soma con un diámetro de 20-35 μm , presentan de 3 a 14 ramificaciones dendríticas y son acetilcolinesterasa-positivas (Fibiger, 1982). (2) Las interneuronas medianas GABAérgicas son parvalbúmina-positivas o de disparo rápido (FSI, por sus siglas en inglés), las somatostatina-positivas, calretinina-positivas o de umbral bajo (LTS, por sus siglas en inglés), neuropéptido Y, óxido nítrico sintetasa-positivas (Kawaguchi et al., 1990; Tepper & Bolam, 2004). El soma de estas interneuronas

tiene un diámetro de 10-25 μm y contienen de 2 a 5 dendritas ramificadas (Wree & Schmitt, 2015).

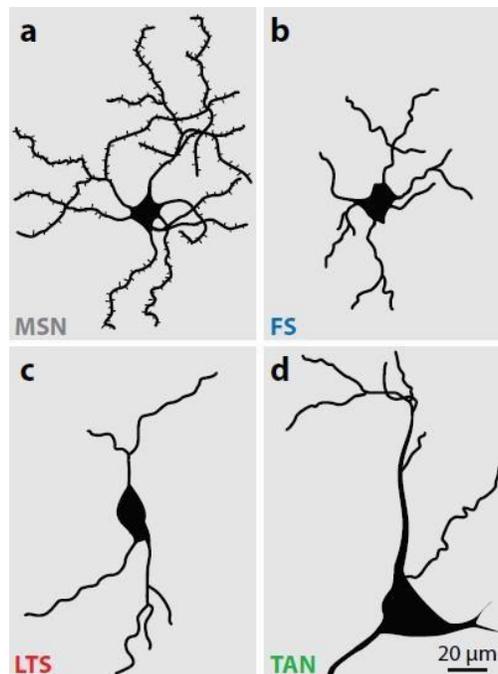


Figura 5. Esquema de los diferentes tipos de interneuronas en el estriado. A) Neuronas espinosas medianas (MSN), B) Interneuronas de disparo rápido (FS), C) Interneuronas de umbral bajo (LTS), D) Interneuronas tónicamente activas (TAN). Modificado de Kreitzer (2009).

2.2.4. Conectividad

Las MSNs e interneuronas del estriado reciben aferencias glutamatérgicas de la corteza cerebral y el tálamo, así como aferencias dopaminérgicas del tronco encefálico sólo en las neuronas de proyección (Bolam et al., 2000; Mink, 2003). Las MSNs del parche reciben aferencias principalmente de la región frontal y límbica, mientras que las MSNs de la matriz reciben entradas de la corteza y el tálamo (Fujiyama et al., 2015; Kincaid & Wilson, 1996; White & McDonald, 2002). Por su parte, las eferencias de las interneuronas son únicamente locales hacia las MSNs e interneuronas (Tepper & Bolam, 2004).

De acuerdo con su regionalización, el EDM recibe proyecciones de la corteza prefrontal, visual, auditiva, las cortezas de asociación, el hipocampo y la amígdala

(Figura 6) (Goodman & Packard, 2017; Lanciego et al., 2012). El EDL recibe principalmente aferencias de regiones corticales motoras y sensoriales (Goodman & Packard, 2017; Wree & Schmitt, 2015). El NAcc recibe proyecciones de la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal medial, el hipocampo y la amígdala basolateral (Lanciego et al., 2012; Liljeholm & O'Doherty, 2012).

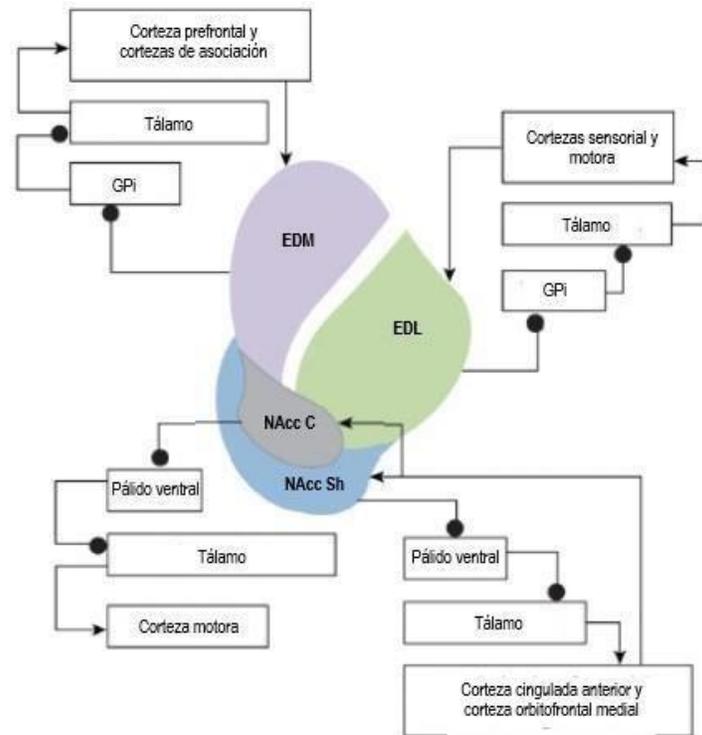


Figura 6. Proyecciones de las distintas regiones del estriado. El estriado dorsolateral (EDL) recibe información sensoriomotora de la corteza. El estriado dorsomedial (EDM) recibe información sensorial, ejecutiva y afectiva de la corteza, el hipocampo y la amígdala basolateral. El núcleo accumbens (NAcc) a su vez recibe información de la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal medial, de la amígdala basolateral y del hipocampo. Modificado de Liljeholm y O'Doherty (2012).

Por su parte las conexiones de salida del estriado pueden clasificarse por su proyección, conformando así dos vías: la vía directa o estriato-nigral y la vía indirecta o estriato-palidal (Figura 7) (Smith et al., 1998; Wall et al., 2013). En la vía directa, las MSNs expresan receptores metabotrópicos a dopamina del subtipo 1 (D1), por lo que también se conoce como la vía D1 y son mediadas por la sustancia P y la dinorfina. Estas proyectan al GPI y a la SNr al mismo tiempo que proyectan al tálamo y este hacia la corteza cerebral (Flores-Barrera et al., 2011).

En la vía indirecta, las MSNs expresan receptores metabotrópicos a dopamina del subtipo 2 (D2), llamada también vía D2, son mediadas por encefalina y proyectan al GPe que a su vez proyecta al NST y envía proyecciones glutamatérgicas al GPi, a la SNr, éstas a su vez al tálamo y después a la corteza cerebral (Flores-Barrera et al., 2011; Kreitzer & Malenka, 2008).

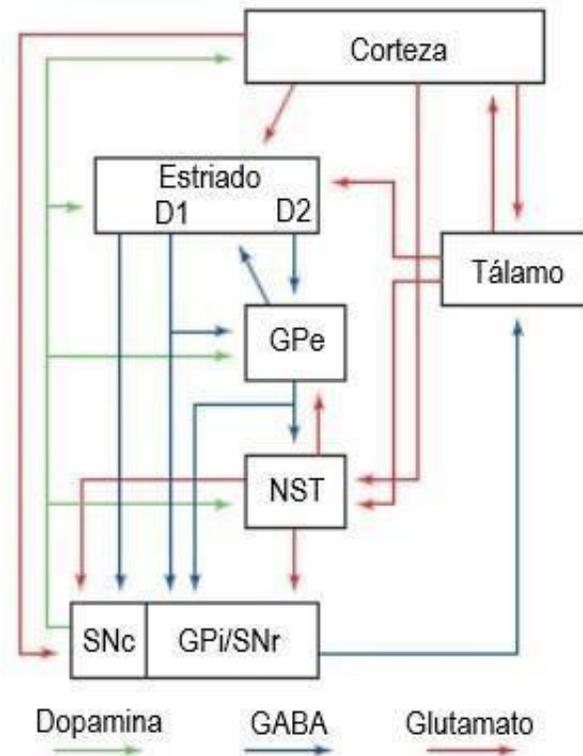


Figura 7. Circuito de los ganglios basales, la corteza cerebral y el tálamo. Se muestra que las MSNs de la vía directa o D1 del estriado se proyectan al GPi/SNr, mientras que las MSNs de la vía indirecta o D2 se proyectan hacia GPi/SNr a través del GPe y el NST. El estriado recibe aferencias glutamatérgicas (denotadas con flechas rojas) de la corteza cerebral. Las flechas azules denotan las proyecciones inhibitoras GABAérgicas. Las fibras de dopamina (DA) denotadas con flechas verdes son importantes para modular a las MSNs del estriado. GPe: Globo pálido externo; GPi: Globo pálido interno; NST: Núcleo subtalámico; SNr: Sustancia negra pars reticulada, D1: Receptores metabotrópicos a dopamina del subtipo 1. D2: receptores metabotrópicos a dopamina del tipo 2. Modificado de Gurney et al. (2004).

2.2.5. Funciones

Funcionalmente, la región medial del estriado está involucrada en el procesamiento de información espacial o asociaciones estímulo-estímulo (E-E) y conductas dirigidas a objetivos que requieren movimiento voluntario o asociaciones acción-consecuencia (A-C) (Goodman & Packard, 2017; Lanciego et al., 2012). El EDL está involucrado en los aprendizajes de tipo motor, por ejemplo, los hábitos, las habilidades y las asociaciones estímulo-respuesta (E-R). La porción ventral participa en el circuito de procesamiento de la información de estímulos de recompensa o aversivos y las asociaciones espaciales E-E, así como las estímulo-consecuencia (E-C) (Alloway et al., 2017; Goodman & Packard, 2017; Lanciego et al., 2012; Marche et al., 2017).

Como mencionamos anteriormente la conducta de navegación permite la ubicación en relación con dos tipos de información, la del tipo alocéntrica y egocéntrica. La primera se refiere a la ubicación de un lugar mediante una representación externa del espacio por medio de claves del entorno o navegación espacial. Estudios que exploran la regionalización del estriado han demostrado que la codificación de esta información se asocia principalmente con la participación del EDM (Devan & White, 1999; Ferbinteanu, 2016; Pooters et al., 2016; Pooters et al., 2017). Por su parte, la egocéntrica codifica información a partir de los movimientos autodirigidos del organismo creando una representación del espacio para el uso de rutas o procedimientos mediante el cual se emplean las claves visuales localizadas a lo largo de la trayectoria o navegación de clave y se ha relacionado con el EDL (Ferbinteanu, 2016; Rice et al., 2015). Estos tipos de información permiten al organismo organizar y ejecutar respuestas motoras eficientes de modo que puedan determinar dónde se localiza un punto de partida y el lugar dónde se desplazará y pueda facilitar la navegación a través de su entorno (Goodroe et al., 2018). Se sabe que estas regiones son susceptibles a la modulación endocrina de las hormonas glucocorticoides (corticosterona en roedores) que se pueden liberar ante situaciones de estrés y en consecuencia los diferentes tipos de información pueden

tener una mejor calidad o deterioro del recuerdo (Atsak et al., 2016; de Quervain et al., 1998; Lozano et al., 2013; Quirarte et al., 2009). Por ejemplo, existe amplia evidencia que sugiere que el estrés promueve la aparición de una memoria de procedimiento al sesgar a las ratas al uso de una estrategia de E-R asociada con el EDL (Quirarte et al., 2009; Sadowski et al., 2009; Schwabe & Wolf, 2013; Siller-Pérez et al., 2017).

2.3. Regulación y mecanismo de liberación de los glucocorticoides

Un mecanismo que comunica la periferia y el cerebro ante una situación estresante es el sistema de lucha y huida que funciona a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) para la conservación de la homeostasis que involucra mecanismos como la regulación de los niveles de glucosa, la presión sanguínea, la respuesta inmunológica y la modulación de los procesos de aprendizaje y de memoria (Turnbull & Rivier, 1999). Este mecanismo inicia con la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, cuya función es promover la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH, por sus siglas en inglés) en la región anterior de la hipófisis que es transportada por el torrente sanguíneo hacia la corteza adrenal (Figura 8) (Sandi, 2003). En la zona fascicular de la corteza de las glándulas adrenales se sintetizan y liberan los glucocorticoides (GCs) (aldosterona y corticosterona) (cortisol en humanos, corticosterona en roedores) hacia el torrente sanguíneo y pasan libremente la barrera hematoencefálica debido a sus propiedades lipofílicas (Turnbull & Rivier, 1999). Además de ser liberadas al torrente sanguíneo cuando se presentan experiencias emotivas y estresantes, presentan un patrón de liberación circadiano (Lightman et al., 2020).

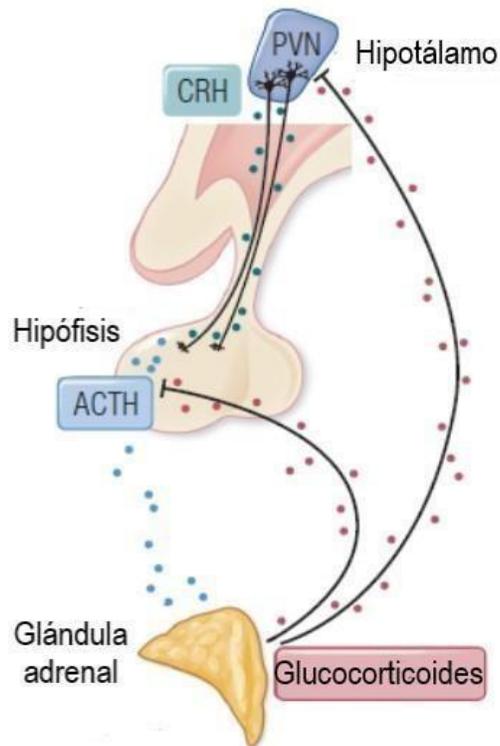


Figura 8. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). La síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo hacia la parte anterior de la hipófisis promueve la síntesis de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) que a su vez provoca la síntesis y liberación de los glucocorticoides en la corteza adrenal de las glándulas adrenales. A su vez los glucocorticoides modulan el eje HHA mediante retroalimentación negativa inhibiendo su actividad a nivel de hipotálamo e hipófisis. Modificado de Lightman et al. (2020).

Una vez en el cerebro, la corticosterona puede ejercer sus acciones mediante dos tipos de receptores con diferente afinidad: los receptores a mineralocorticoides (MR, por sus siglas en inglés), que tienen una afinidad de ~ 0.5 nM y están ocupados de manera basal, mientras que los receptores a glucocorticoides (GR, por sus siglas en inglés) tienen una afinidad de ~ 5.0 nM por lo que se ocupan cuando hay un aumento en los niveles circulantes después de una situación estresante o cuando llega al pico máximo circadiano (De Kloet et al., 1994; De Kloet et al., 1990).

En el estriado se encuentran presentes ambos tipos de receptores (Figura 9) y se considera una de las estructuras diana de los GCs durante la modulación de la memoria (Ahima & Harlan, 1990; Quirarte et al., 2009).

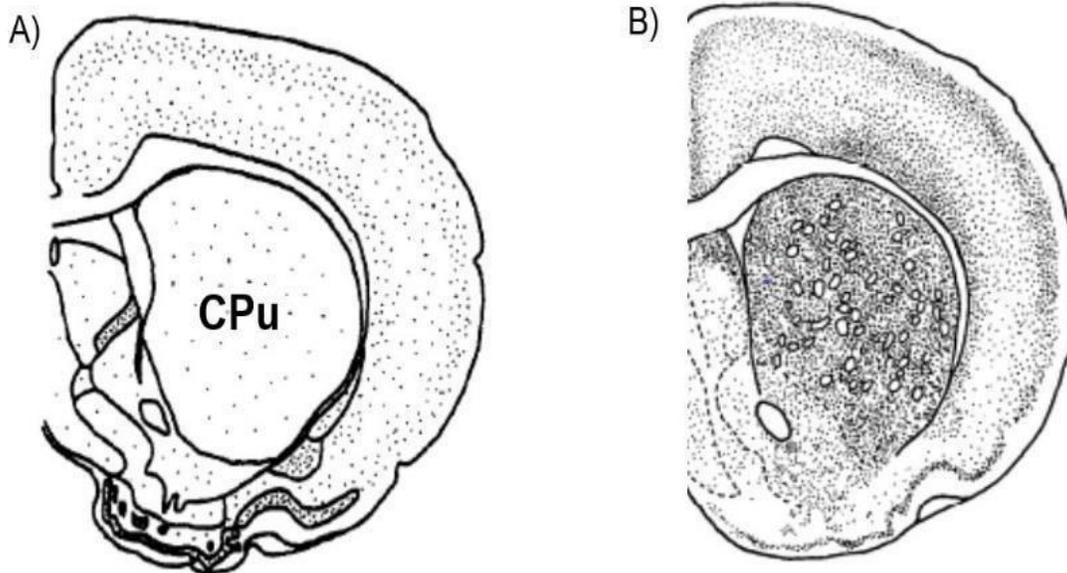


Figura 9. Esquema de un corte coronal de cerebro de rata. A) Se muestra las células GR-inmunoreactivas y que expresan mRNA en el estriado (CPu) Modificado de Morimoto et al. (1996). B) Células MR- inmunoreactivas en el estriado (CPu). Modificado de Ahima y Harlan (1990).

2.3.1. Los glucocorticoides y la memoria

El estrés es un factor que interviene en la formación, el almacenamiento y la recuperación de la memoria. A lo largo de la evolución, los organismos han estado sometidos a una gran multitud de estímulos estresantes, los cuales producen una alteración en la homeostasis corporal, lo que conlleva una cascada de eventos fisiológicos que influyen en procesos cognitivos, como el aprendizaje y la memoria (McGaugh, 2013). Esto representa un mecanismo adaptativo para recordar situaciones favorables para reproducirse, buscar fuentes de alimento, localizar un refugio o evitar sitios de depredadores (McGaugh, 2015).

Existen evidencias experimentales que indican que las memorias asociadas a eventos emotivos tienden a retenerse con mayor probabilidad que uno neutro (McGaugh & Roozendaal, 2002). Por ejemplo, se ha reportado que ratas entrenadas

en la tarea del laberinto acuático versión espacial con una temperatura de 19 °C provocó un aumento en la liberación de los niveles de corticosterona de manera endógena y esto se relacionó con un efecto facilitador en el aprendizaje y en la consolidación de la memoria al tener menores latencias de escape en el entrenamiento y en la prueba de retención. Mientras que las ratas que se entrenaron a una temperatura de 25 °C no se provocó el mismo efecto (Figura 10) (Sandi et al., 1997). Lo que nos sugiere que los glucocorticoides pueden modular el aprendizaje y la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático.

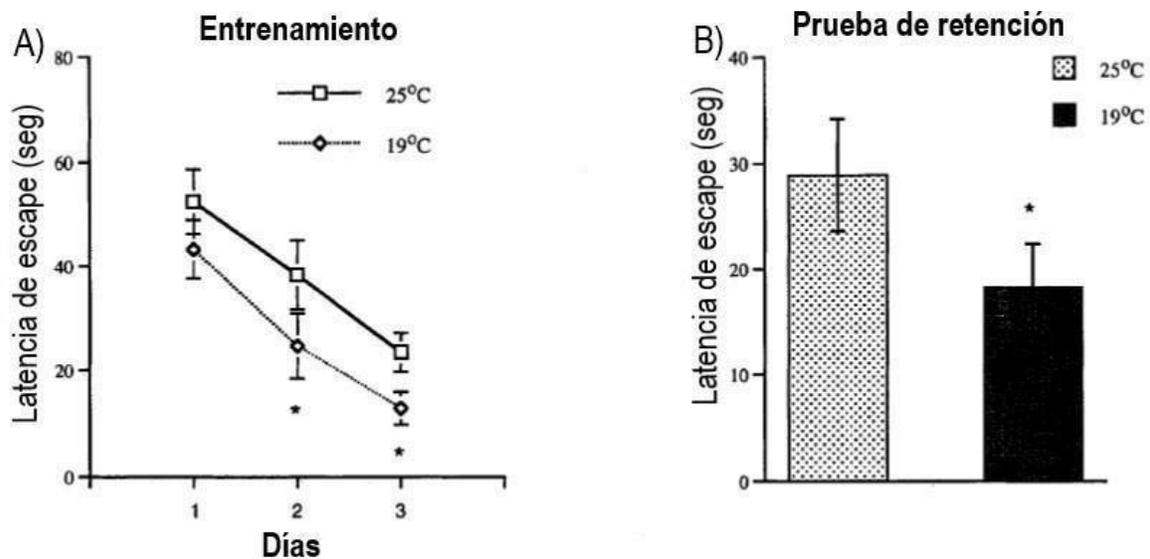


Figura 10. Latencias de escape del entrenamiento y prueba de retención de la tarea del laberinto acuático versión espacial. A) El grupo entrenado a una temperatura de 19 °C mostró un efecto de facilitación en la adquisición en el día 2 y 3, presentando menores latencias de escape en comparación con el grupo entrenado a una temperatura de 25 °C. B) El grupo entrenado a una temperatura de 19 °C mostró un efecto de facilitación en la consolidación de la memoria, presentó menores latencias de escape en comparación con el grupo entrenado a una temperatura de 25 °C. Modificada de Sandi et al. (1997).

Otra evidencia relevante que nos demuestra el efecto modulador de los GCs en esta misma tarea conductual es lo reportado por Akirav y colaboradores en 2004, quienes demostraron que al inhibir la síntesis de corticosterona de manera sistémica antes del entrenamiento provoca deterioro en la consolidación de la memoria, pero este efecto se revierte si se administra corticosterona sistémica inmediatamente después del entrenamiento.

Otra prueba de ello es el trabajo de Oitzl y de Kloet (1992) quienes demostraron la participación de los glucocorticoides al remover la corteza adrenal lo cual provocó deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático versión espacial. En este mismo trabajo la administración de antagonistas a los MR como la espironolactona de forma intracerebroventricular antes del entrenamiento provocó deterioro en el aprendizaje. Mientras que la administración de antagonistas a los GR como el RU38486 antes y después del entrenamiento deterioró la consolidación de la memoria. Los efectos moduladores del estrés y de los GCs han sido descritos en distintas regiones como el hipocampo, la amígdala y el estriado en diferentes tareas conductuales (McGaugh, 2015; Ponce-Lina et al., 2020; Siller-Pérez et al., 2017).

El estriado es una estructura diana de los GCs durante la consolidación de la memoria de procedimiento. Quirarte y colaboradores (2009) reportaron que la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave facilita la consolidación de la memoria (Figura 11A). También se ha encontrado un efecto similar cuando se administra corticosterona de manera sistémica en esta misma tarea conductual (Goodman et al., 2015). Asimismo, Siller-Pérez y colaboradores (2017) encontraron que la administración de corticosterona (10 ng) directamente en el EDL después de un entrenamiento temprano (5 días) en la tarea de laberinto de Tolman provocaba un efecto de facilitación de la consolidación de la memoria de procedimiento al mostrar una estrategia de respuesta en la prueba (Figura 11B). Confirmando así participación de esta estructura en la consolidación de la memoria de procedimiento.

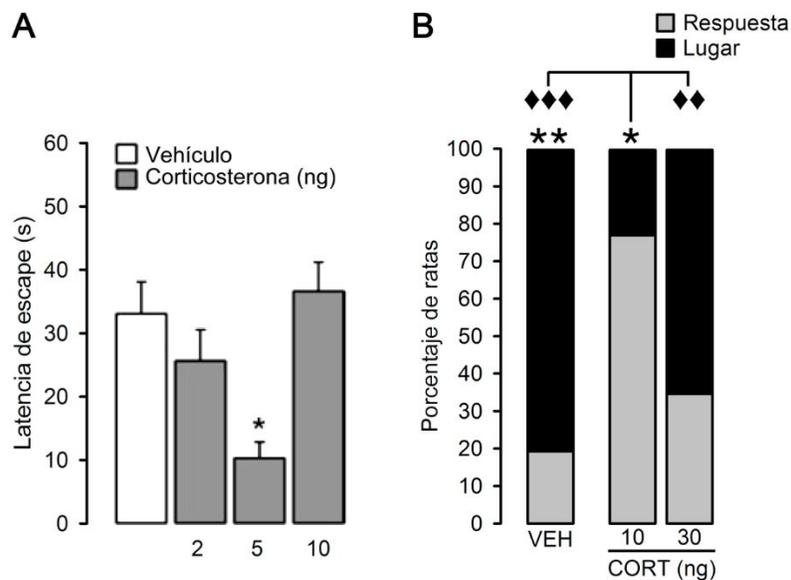


Figura 11. Efectos de la administración de corticosterona directamente en el estriado en la consolidación de la memoria de procedimiento. A) Latencia de escape de ratas entrenadas en la tarea del laberinto acuático con clave, a las que se les administró corticosterona (2, 5 o 10 ng) en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento. El grupo al que se le administró la dosis de 5 ng mostró un efecto de facilitación en la consolidación de la memoria al tener menores latencias de escape en la prueba de retención respecto con el grupo vehículo. Modificada de Quirarte et al. (2009). B) Porcentaje de ratas entrenadas en la tarea del laberinto de Tolman en su versión espacial y clave, a las que se les administró corticosterona (10 o 30 ng) en el estriado dorsolateral inmediatamente después del entrenamiento (día 3, 4 y 5). El grupo al que se le administró la dosis de 10 ng mostró un efecto de facilitación en la consolidación de la memoria de procedimiento al tener mayor porcentaje de ratas que mostraron una estrategia de respuesta en la prueba de retención con respecto al grupo vehículo. Modificada de Siller-Pérez et al. (2017).

3. JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia que el estrés cuya respuesta funcional está asociada con la liberación de hormonas como los glucocorticoides (corticosterona en roedores) pueden facilitar la consolidación de memorias de la tarea del laberinto acuático tanto en su versión espacial como de clave en las que está involucrado el estriado dorsal (Goodman et al., 2015; Lozano et al., 2013; Quirarte et al., 2009). El estriado dorsal se divide funcionalmente en el estriado dorsomedial, el cual está asociado a memorias espaciales, y el estriado dorsolateral, asociado a memorias de estímulo-respuesta. Por otro lado, se sabe que la inhibición de la síntesis de corticosterona provoca deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático versión espacial (Akirav et al., 2004; Roozendaal et al., 1996). Sin embargo, se desconoce si la inhibición de la síntesis de corticosterona podría deteriorar la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave. Por lo que en el presente trabajo nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿La inhibición de la síntesis de corticosterona producirá deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave?

4. HIPÓTESIS

H1. El efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona 90 o 60 minutos antes del entrenamiento producirá deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.

H2. El efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona 30 minutos antes del entrenamiento no producirá deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona provoca deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.

5.1. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar el efecto de la dosis (MET 7.5, 50 o 75 mg/kg) de la inhibición de la síntesis de corticosterona 90 minutos antes del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave.
2. Evaluar el efecto del tiempo de la inhibición de la síntesis de corticosterona (MET 75 mg/kg) 30 o 60 minutos antes del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave.

6. MÉTODO

Todos los experimentos fueron realizados en el Laboratorio de Aprendizaje y Memoria y se llevaron a cabo de acuerdo a los lineamientos bioéticos del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México para el uso de animales experimentales y son acordes con la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (2001) de acuerdo con las especificaciones para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio y con las normas estipuladas en la “Guide for Care and Use of Laboratory Animals del NIH” (National Research Council, 2011).

6.1. Sujetos

Se utilizaron 70 ratas macho, *Rattus norvegicus* de la cepa *Wistar* con un peso entre 250y 350 g. Los sujetos se obtuvieron de la colonia de producción del bioterio del Instituto de Neurobiología UNAM. Se alojaron individualmente en cajas de acrílico transparente (24 cm x 21 cm x 45 cm) con acceso a agua y alimento *ad libitum*. Se mantuvieron en el bioterio del Laboratorio de Aprendizaje y Memoria con un ciclo de luz-oscuridad de 12 h/12 h (iniciando el periodo de luz a las 7:00 am.) y con temperatura de 21 ± 1 °C. Las ratas ingresaron al bioterio una semana antes de ser sometidas a experimentación con la finalidad de que se adaptarán a las condiciones ambientales. Las ratas se asignaron de manera aleatoria a cada grupo y los procedimientos conductuales se realizaron durante la fase de luz del ciclo, iniciando a las 8:00 a.m. y finalizando las 3:00 p.m. que corresponde al periodo de tiempo en el que se encuentran los niveles endógenos más bajos de CORT en el ciclo circadiano de la rata (Luna et al., 1995).

6.2. Manipulación

Las ratas fueron sometidas a tres sesiones de manipulación en días consecutivos. Cada sesión consistió en tomar y acariciar a cada rata durante cinco minutos, para que se familiarizaran al trato del experimentador y los procedimientos conductuales para reducir el estrés durante los experimentos.

6.3. Aparato

El laberinto acuático de Morris consta de un tanque circular negro de plástico con un diámetro de 154 cm y altura de 60 cm, colocado sobre una base de metal que lo sostiene a una altura de 58 cm y rodeado por una cortina negra corrediza que se eleva 150 cm por encima del tanque. El tanque se llena con agua a una temperatura de 25 ± 1 °C hasta una altura de 1.5 cm por arriba de la plataforma cuadrada negra

de acrílico de 11.8 cm² por 22 cm de alto, sobre la cual se ubica una clave visible de 12 cm de altura con franjas de cinta adhesiva verde y blanco que contrasta con el fondo negro del tanque. Además, el tanque está dividido imaginariamente en 4 cuadrantes empleando como referencia los puntos cardinales. El cuarto en el que se encuentra el tanque tiene una dimensión de 236 cm x 225 cm x 242 cm, es sonoamortiguado con las paredes blancas y el techo negro. La iluminación del cuarto de experimentación es provista por lámparas con un foco de 60 W en cada esquina superior que permiten reflejar de manera indirecta la luz sobre la rata para que se pueda observar a través de una cámara que se ubica en el techo que graba la trayectoria de nado de los sujetos. Dicha cámara está conectada a una computadora y mediante el software AnyMaze se registraron los parámetros conductuales.

6.4. Entrenamiento y prueba de retención

Durante el entrenamiento en el laberinto acuático con clave se realizaron 8 ensayos, en cada uno de estos se cambió la posición de la plataforma por los cuatro cuadrantes del laberinto, así como la posición de salida de los sujetos, que siempre fue contraria a la posición de la plataforma. Cada ensayo duró un máximo de 60 segundos y consistió en colocar a la rata mirando hacia la pared del LAM, si en el primer ensayo la rata no encontró la plataforma se le guio hasta ella y permaneció en ella por 10 segundos. Cuando encontró la plataforma por sí misma, la rata fue dejada en la plataforma por el mismo intervalo de tiempo. Tuvieron un intervalo de 30 segundos de descanso entre ensayos bajo una lámpara de luz roja que emitió calor. Se midió entonces, el tiempo que les tomó a las ratas llegar hasta la plataforma, es decir, la latencia de escape de cada uno de los ensayos. La prueba de memoria se llevó a cabo 48 horas después del entrenamiento y consistió en cuatro ensayos de 60 segundos cada uno siguiendo el mismo protocolo que en el entrenamiento (Figura 12). Adicionalmente se realizó un grupo de nado en el que

cada rata se colocó en el tanque sin la plataforma ni la pista, durante el tiempo promedio que nadaron los grupos que fueron entrenados.

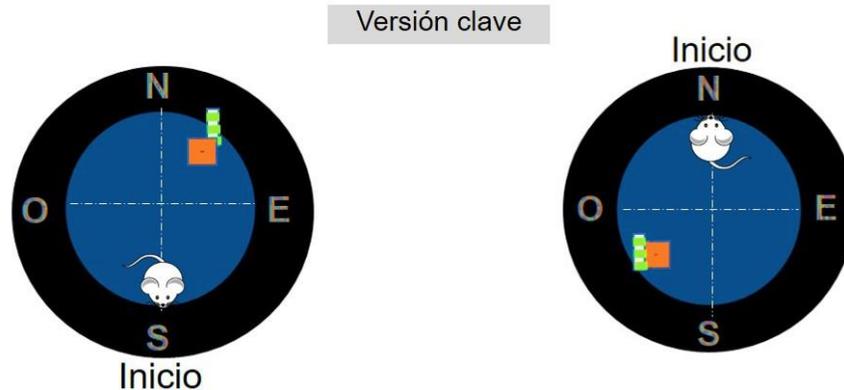


Figura 12. Tarea del laberinto acuático con clave. Las ratas se entrenaron de manera aleatoria de modo que la plataforma se colocó por uno de los cuatro cuadrantes del laberinto en cada ensayo, así como la posición de salida de las ratas, que siempre fue contraria a la posición de la plataforma.

6.4. Inhibición reversible de la síntesis de corticosterona

Se administró metirapona (MET) vía subcutánea, 90, 60 o 30 minutos antes del entrenamiento para lograr la inhibición reversible de la síntesis decorticosterona. La dosis de 7.5 (mg/kg) se utilizó como un control que posiblemente no tuviera un efecto, esto en consideración a lo encontrado por Akirav y colaboradores en 2004. La MET fue diluida en polietilenglicol, diluida a su vez a un porcentaje de 40% en solución salina. Se inyectaron tres dosis diferentes de MET: 7.5, 50 y 75 (mg/kg). Se administró el mismo volumen en cada una de las dosis (1.16 ml), preparando los fármacos a diferentes concentraciones, 0.01 M para la dosis de 7.5 (mg/kg), 0.066 M para la dosis de 50 (mg/kg) y de 0.1 M para la dosis de 75 (mg/kg). Por ejemplo, para la preparación de la dosis baja de MET (7.5 mg/kg) se hizo un stock de 4 ml a una concentración de 0.01 M, en el cual se disolvieron 0.0905 gr de MET considerando su peso molecular (226.279 g/mol). Para la equivalencia de la dosis de 7.5 mg/kg en relación con el peso de una rata de 350 gramos se calculó 0.002625 gr de MET en un volumen de inyección de 1.16 ml, considerando 0.0905 gr de MET en un volumen de 4 ml. La solución vehículo (VEH) fue solución salina y polietilenglicol.

6.5. Actividad motora espontánea en campo abierto

Se registró el tiempo de movimiento, la distancia recorrida y la velocidad en el campo abierto mediante el sistema automatizado VersaMax (AccuScanInstrument, INC., Columbus, OH), que registra la actividad de la rata a través de una red de haz de luz de rayos infrarroja en los ejes "X y Y". La cámara es de acrílico transparente y cuenta con una tapa por la cual se introduce a la rata y posee las siguientes dimensiones: 40.5 cm de largo, 40.5 cm de ancho y 25 cm de profundidad. La información del experimento se registra por medio de una computadora externa a la habitación experimental por medio del software VersaMax. Noventa minutos después de que recibieron la administración de MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg), las ratas fueron expuestas por 15 minutos a la prueba campo abierto y 48 horas después se evaluaron los mismos parámetros.

6.6. Análisis estadístico

6.6.1. Análisis conductual

Los datos obtenidos del entrenamiento y de la prueba de retención fueron analizados con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y mostraron una distribución semejante a lo normal. De acuerdo con lo anterior, se realizó un análisis paramétrico para las comparaciones estadísticas.

Se usó la prueba ANOVA de medidas repetidas para comparar las latencias de escape entre los 8 ensayos por grupo de la sesión de entrenamiento. Para comparar las latencias de escape entre grupos en el entrenamiento se usó una ANOVA de dos vías y una post-hoc de Tukey. Para analizar las diferencias entre cada ensayo se utilizó el mismo análisis.

En cuanto a la prueba de retención se utilizó una t de student o una ANOVA de una vía y una post-hoc de Tukey para comparar un solo ensayo de las latencias de

escape entre grupos. Se aplicó el mismo análisis para la distancia recorrida y la velocidad. Finalmente, para la actividad motora espontánea en campo abierto y el grupo de nado en el laberinto acuático sin plataforma se utilizó el mismo análisis. Todos los resultados fueron expresados como promedio \pm error estándar.

6.7. Diseño experimental

6.7.1. Experimento 1

Con la finalidad de conocer el efecto dependiente de la dosis en la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la tarea del laberinto acuático con clave, se formaron cuatro grupos independientes de ratas a las que se les administró VEH o MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg) vía subcutánea 90 minutos antes del entrenamiento, 48 horas después se llevó a cabo la prueba de retención y se cuantificó la latencia de escape en un solo ensayo. Adicionalmente se realizó un Ensayo 5 como probe test en el que cada rata se colocó en el tanque sin la plataforma ni la pista. En la Tabla 1 se muestra el número de ratas que se utilizaron para cada uno de los grupos experimentales del Experimento 1.

Tabla 1. Diseño experimental del entrenamiento y la prueba de retención en el laberinto acuático con clave.

ENTRENADO EN LA TAREA DE LABERINTO ACUÁTICO CON CLAVE			
VEH n = 12	MET 7.5 (mg/kg) n = 12	MET 50 (mg/kg) n = 12	MET 75 (mg/kg) n = 12

En la Figura 13 se muestra la temporalidad del experimento, las ratas de los grupos entrenados fueron manipuladas por tres días consecutivos, al día siguiente se realizó el entrenamiento y la prueba de memoria se realizó 48 horas después.

Terminado el experimento las ratas fueron sacrificadas y posteriormente se realizó en análisis estadístico.

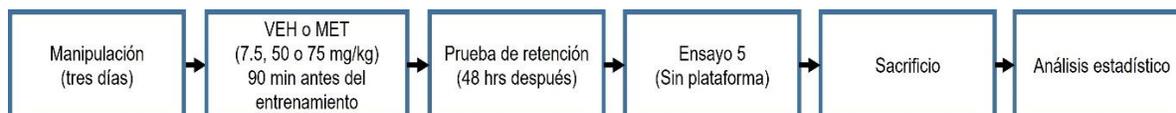


Figura 13. Temporalidad del experimento 1 del entrenamiento y la prueba de retención en el laberinto acuático con clave.

6.7.2. Experimento 2

Con la finalidad de conocer el efecto dependiente del tiempo en la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la tarea del laberinto acuático con clave, se formaron cuatro grupos independientes de ratas a las que se les administró VEH o MET 75 (mg/kg) vía subcutánea 30 o 60 minutos antes del entrenamiento, 48 horas después se llevó a cabo la prueba de retención y se cuantificó la latencia de escape en un solo ensayo. En la Tabla 2 se muestra el número de ratas que se utilizaron para cada uno de los grupos experimentales del Experimento 2.

Tabla 2. Diseño experimental del entrenamiento y la prueba de retención en el laberinto acuático con clave.

ENTRENADO EN LA TAREA DE LABERINTO ACUÁTICO CON CLAVE			
VEH 30 MINUTOS n = 6	MET 75 (mg/kg) 30 MINUTOS n = 7	VEH 60 MINUTOS n = 5	MET 75 (mg/kg) 60 MINUTOS n = 4

En la Figura 14, se muestra la temporalidad del experimento, las ratas de los grupos entrenados fueron manipuladas por tres días consecutivos, al día siguiente se realizó el entrenamiento y la prueba de memoria se realizó 48 horas después. Terminado el experimento las ratas fueron sacrificadas y posteriormente se realizó en análisis estadístico.

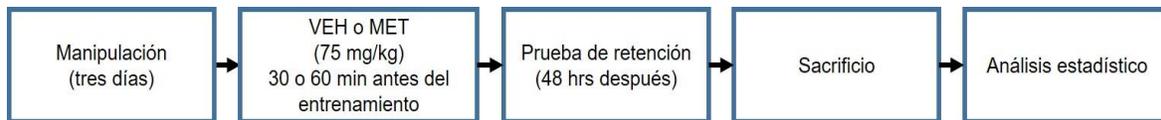


Figura 14. Temporalidad del experimento 2 del entrenamiento y la prueba de retención en el laberinto acuático con clave.

6.7.3. Experimento 3

Este experimento tuvo la finalidad de conocer el efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la velocidad de nado de la tarea del laberinto acuático y sobre la actividad motora espontánea en campo abierto. Para el grupo de nado se formaron 2 grupos independientes de ratas a las que se les administró VEH o MET 75 (mg/kg) vía subcutánea 90 minutos antes de colocarlas en el tanque sin la plataforma ni la pista, durante el tiempo promedio que nadaron los grupos que fueron entrenados. Cuarenta y ocho horas después se llevó a cabo la prueba siguiendo el mismo protocolo que en el entrenamiento. Para los grupos de actividad motora se formaron 4 grupos independientes de ratas a las que se les administró VEH o MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg) vía subcutánea 90 minutos antes de colocarlas en el campo abierto durante 15 minutos y 48 horas después se llevó a cabo la prueba de actividad motora a largo plazo. En la Tabla 3 se muestra el número de ratas que se utilizaron para cada uno de los grupos experimentales del Experimento 3.

Tabla 3. Diseño experimental del nado en el laberinto acuático y de la actividad motora espontánea en campo abierto.

NADO EN LA TAREA DE LABERINTO ACUÁTICO			
VEH n = 3		MET 75 (mg/kg) n = 3	
ACTIVIDAD MOTORA ESPONTÁNEA EN CAMPO ABIERTO			
VEH n = 5	MET 7.5 (mg/kg) n = 5	MET 50 (mg/kg) n = 5	MET 75 (mg/kg) n = 5

En la Figura 15, se muestra la temporalidad del experimento, las ratas de los grupos entrenados fueron manipuladas por tres días consecutivos, al día siguiente se realizó la evaluación del nado en el laberinto acuático y la actividad motora en campo abierto. La prueba se realizó 48 horas después. Terminado el experimento las ratas fueron sacrificadas y posteriormente se realizó el análisis estadístico.

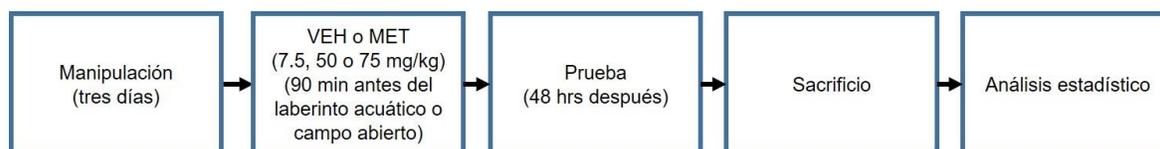


Figura 15. Temporalidad del experimento 3 del nado en el laberinto acuático y de la actividad motora espontánea en campo abierto.

7. RESULTADOS

7.1. Experimento 1. Efecto de la dosis de la inhibición de la síntesis de corticosterona 90 minutos antes del entrenamiento sobre el aprendizaje y la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave

7.1.1. Latencia de escape

Los datos obtenidos de entrenamiento tuvieron una distribución semejante a lo normal, por lo que se realizó un análisis estadístico paramétrico para las comparaciones estadísticas.

Al realizar la prueba de ANOVA se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,352)} = 42.31$; $p < 0.0001$) y en la medida repetida del ensayo entre las latencias de escape de cada grupo ($F_{(7,352)} = 29.32$; $p < 0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que en el grupo VEH el Ensayo 1 es significativamente diferente de los siete Ensayos restantes ($p < 0.0001$) (Figura 16A). En el grupo MET 7.5 (mg/kg) se encontraron diferencias significativas entre el Ensayo 1 y el Ensayo 3, el Ensayo 4 ($p < 0.05$) y de los cuatro Ensayos restantes ($p < 0.0001$). En el grupo MET 50 (mg/kg) mostró diferencias significativas entre el Ensayo 1 y el Ensayo 5 ($p < 0.05$) y de los tres Ensayos restantes ($p < 0.0001$). El grupo MET 75 mostró diferencias significativas entre el Ensayo 1 y el Ensayo 4, el Ensayo 5, el Ensayo 7 y el Ensayo 8 ($p < 0.05$). Estos resultados indican que los grupos VEH y MET 7.5 (mg/kg) presentan una disminución en las latencias de escape en la sesión de entrenamiento y por lo tanto un mejor desempeño en la ejecución de la tarea a lo largo de los ensayos. Por su parte, los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) también mostraron una disminución en las latencias de escape, pero su desempeño fue pobre en la ejecución de la tarea, es decir, aprendieron lentamente a lo largo de los ensayos.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre las latencias de escape por ensayo entre grupos ($F_{(21,352)}= 1.779$; $p=0.0194$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el Ensayo 2 de los grupos MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p<0.0001$, $p<0.05$, $p<0.0001$, respectivamente) (Figura 16A). El Ensayo 3 de los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p<0.05$). Los Ensayos 4 y 5 de los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p<0.05$). Los Ensayos 6 y 7 del grupo MET 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p<0.0001$, $p<0.05$, respectivamente). Mientras que el Ensayo 8 de los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) difirieron significativamente del grupo VEH ($p<0.05$). Conjuntamente estos hallazgos nos indican que los grupos a los que se les administraron 50 y 75 mg/kg de MET mostraron deterioro en el aprendizaje, en la mejoría lenta de su desempeño durante el entrenamiento.

La prueba de retención se analizó por medio de una ANOVA de una vía evaluando la latencia de escape en el primer ensayo de la prueba. Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,44)}= 44.88$; $p<0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que los grupos MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) son significativamente diferentes del grupo VEH ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.0001$, respectivamente) (Figura 16B). Estos resultados indican que a pesar de que la dosis baja de MET 7.5 (mg/kg) no deterioró el aprendizaje, si lo hizo en la memoria. Asimismo, los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) mostraron un efecto similar de deterioro en el primer ensayo de la prueba. Corroborando una vez más los resultados de Akirav et al. (2004) y de Roozendaal et al. (1996), en los que la dosis de 25, 50 y 75 (mg/kg) de MET provocan deterioro significativo de la memoria.

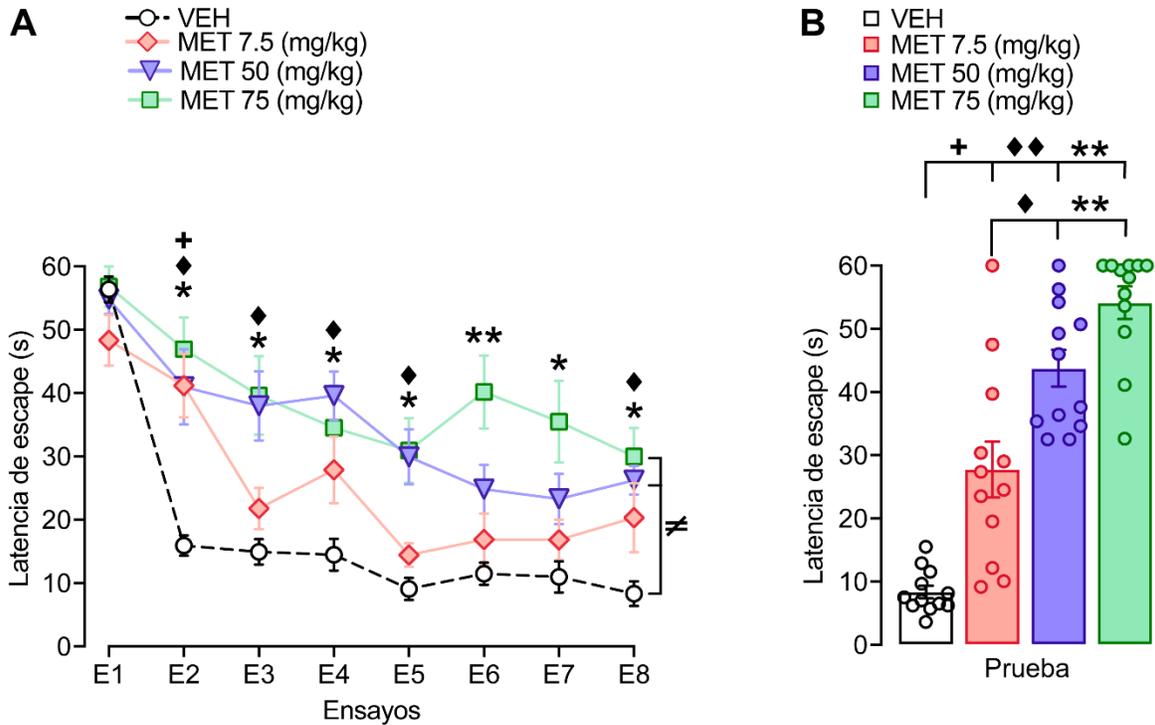


Figura 16. Latencias de escape en el entrenamiento y prueba. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la latencia de escape en segundos a lo largo de los ensayos de entrenamiento. \neq indica la interacción significativa entre grupo y ensayo. **B)** Se muestra la latencia de escape en segundos en el primer ensayo de la prueba de retención 48 horas después. $+$ $p < 0.05$, $++$ $p < 0.0001$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). \blacklozenge $p < 0.05$, $\blacklozenge\blacklozenge$ $p < 0.0001$, VEH vs MET 50 (mg/kg). $*$ $p < 0.05$, $**$ $p < 0.0001$, VEH vs MET 75 (mg/kg). VEH (vehículo, $n = 12$), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, $n = 12$), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, $n = 12$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 12$).

7.1.2. Distancia recorrida

Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,334)} = 24.50$; $p < 0.0001$) y en la medida repetida del ensayo entre las distancias recorridas de cada grupo ($F_{(7,334)} = 20.22$; $p < 0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el Ensayo 1 del grupo VEH es significativamente diferente de los siete ensayos restantes ($p < 0.0001$) (Figura 17A). En el grupo MET 7.5 (mg/kg) se encontraron diferencias significativas entre el Ensayo 1 en comparación con el Ensayo 3, 5 y de los tres Ensayos restantes ($p < 0.05$). En el grupo MET 50 (mg/kg) mostró diferencias significativas entre el Ensayo 1 en comparación con el Ensayo 5 ($p < 0.05$) y de los tres Ensayos restantes ($p < 0.0001$). En el grupo MET 75 (mg/kg) mostró diferencias

significativas entre el Ensayo 1 y el Ensayo 4 ($p < 0.05$), 5 ($p < 0.0001$) y del 7 y 8 ($p < 0.05$). Estos resultados indican que los grupos VEH y MET 7.5 (mg/kg) presentan una disminución en las distancias recorridas en la sesión de entrenamiento y por lo tanto una mejoría en la ejecución de la tarea a lo largo de los ensayos. Mientras que los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) también mostraron una disminución en las latencias de escape, pero su desempeño fue pobre en la ejecución de la tarea, es decir, aprendieron lentamente a lo largo de los ensayos. Por lo tanto, con esto podemos corroborar que los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) muestran deterioro en el aprendizaje.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre las distancias recorridas por ensayo entre grupos ($F_{(21,334)} = 0.9988$; $p = 0.4642$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que los Ensayos 2 y 3 de los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p < 0.05$) (Figura 17A). Los Ensayos 4 y 5 del grupo MET 50 (mg/kg) fueron significativamente diferentes al grupo VEH ($p < 0.05$). Mientras que los Ensayos 6, 7 y 8 del grupo MET 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p < 0.05$). Este hecho sugiere que las dosis de MET 50 y 75 (mg/kg) provocan deterioro en el aprendizaje al tener mayores distancias recorridas de forma similar al efecto visto en las latencias de escape (Figura 16).

La prueba de retención se analizó por medio de una ANOVA de una vía evaluando las distancias recorridas en el primer ensayo de la prueba. Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(4,44)} = 20.56$; $p < 0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que los grupos MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) ($p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, respectivamente) son significativamente diferentes del grupo VEH (Figura 17B). Estos resultados indican que los grupos MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) mostraron un efecto similar de deterioro en la memoria como el observado en las latencias de escape (Figura 16B).

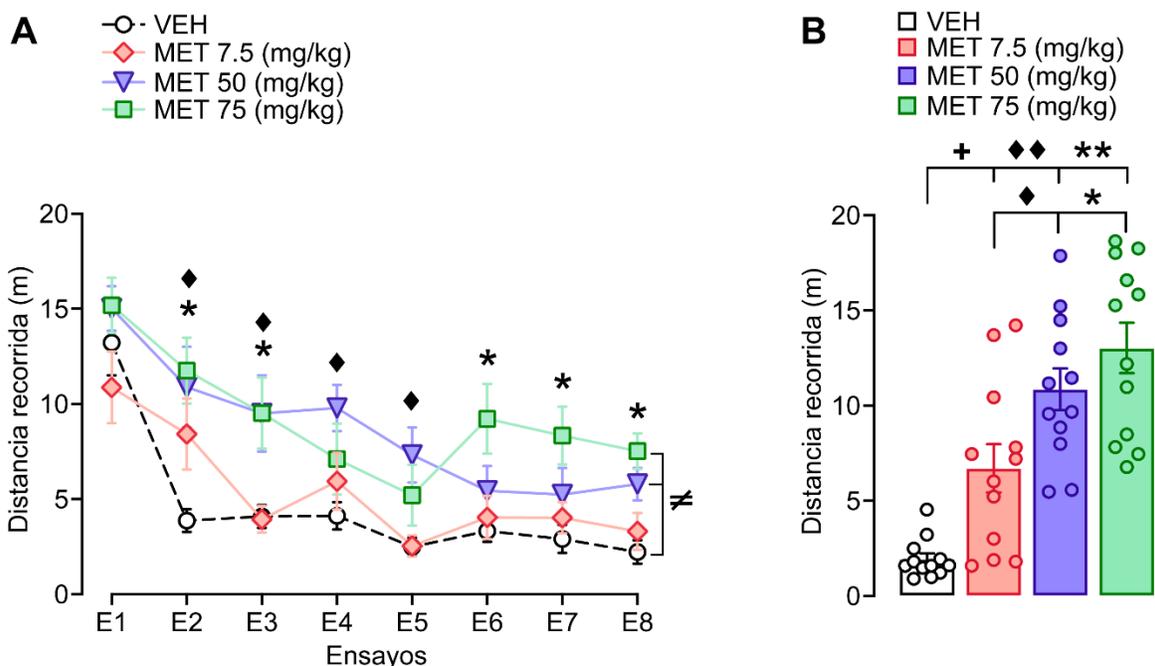


Figura 17. Distancias recorridas en el entrenamiento y prueba. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la distancia recorrida en metros a lo largo de los ensayos de entrenamiento. \neq indica la interacción significativa entre grupo y ensayo. **B)** Se muestra la distancia recorrida en metros en el primer ensayo de la prueba de retención 48 horas después. $+p<0.05$, $++p<0.0001$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). $\diamond p<0.05$, $\blacklozenge p<0.0001$, VEH vs MET 50 (mg/kg). $*p<0.05$, $**p<0.0001$, VEH vs MET 75 (mg/kg). VEH (vehículo, $n = 12$), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, $n = 12$), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, $n = 12$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 12$).

7.1.3. Velocidad

Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,345)} = 13.61$; $p<0.0001$). Sin embargo, no se encontraron en la medida repetida del ensayo entre las velocidades de cada grupo ($F_{(3,345)} = 0.8511$; $p=0.5457$). Este resultado nos indica que la velocidad de cada grupo fue constante a lo largo de los ensayos de la sesión de entrenamiento (Figura 18A).

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas en las velocidades por ensayo entre grupos ($F_{(21,345)} = 1.866$; $p=0.0125$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el Ensayo 3 del grupo MET 7.5 (mg/kg) difirió significativamente del grupo VEH ($p<0.05$). Los Ensayos 4 y 5 de los grupos MET 7.5 y 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes del grupo VEH ($p<0.05$). El Ensayo 6 los grupos MET

50 y 75 (mg/kg) fueron significativamente diferentes al grupo VEH ($p < 0.05$). Este hecho sugiere que las ratas que recibieron la administración de MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) provoca cambios en la velocidad durante el entrenamiento.

La prueba de retención se analizó por medio de una ANOVA de una vía evaluando la velocidad en el primer ensayo de la prueba y no se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,44)} = 0.3067$; $p = 0.8204$). Estos resultados indican que los grupos con MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) no presentan cambios en la velocidad a largo plazo (Figura 18B).

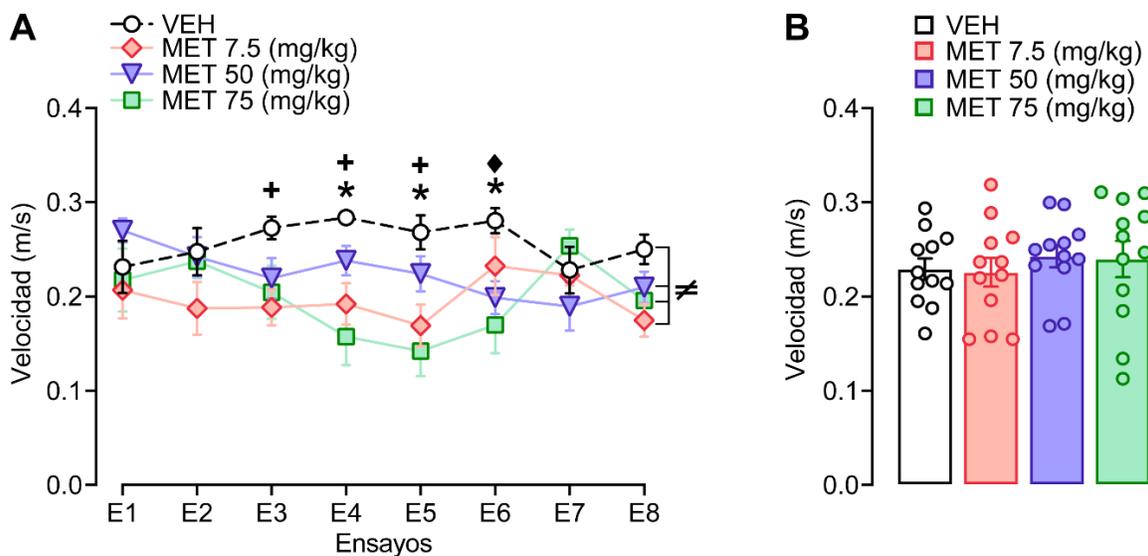


Figura 18. Velocidades en el entrenamiento y prueba. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la velocidad en metros/segundos a lo largo de los ensayos de entrenamiento. \neq indica la interacción significativa entre grupo y ensayo. **B)** Se muestra la velocidad en metros/segundos en el primer ensayo de la prueba de retención 48 horas después. $+p < 0.05$, $++p < 0.0001$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). $\blacklozenge p < 0.05$, $\blacklozenge\blacklozenge p < 0.0001$, VEH vs MET 50 (mg/kg). $*p < 0.05$, $**p < 0.0001$, VEH vs MET 75 (mg/kg). VEH (vehículo, $n = 12$), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, $n = 12$), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, $n = 12$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 12$).

7.1.4. Tiempo y distancia en el Ensayo 5 sin plataforma

Al realizar la prueba de ANOVA se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,176)} = 2.661$; $p = 0.0497$) y en la medida repetida del cuadrante entre los tiempos de cada grupo ($F_{(3,176)} = 29.30$; $p < 0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que en el grupo MET 7.5 (mg/kg) el Cuadrante 2 es significativamente diferente del Cuadrante 4 ($p < 0.05$) (Figura 19A). En el grupo MET 50 (mg/kg) se encontraron diferencias significativas entre el Cuadrante 1 y 2 en comparación con el Cuadrante 3 ($p < 0.05$) y 4 ($p < 0.0001$). El grupo MET 75 (mg/kg) mostró diferencias significativas entre el Cuadrante 2 y el Cuadrante 1 ($p < 0.05$) y entre el Cuadrante 2 ($p < 0.0001$) y 3 ($p < 0.05$) en comparación con el Cuadrante 4. Estos resultados nos indican que los grupos MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg) permanecieron más tiempo dentro del Cuadrante 1 y 2 donde se localizaba la plataforma en el Ensayo 1 y penúltimo Ensayo 4 de Prueba, respectivamente. Mientras que el grupo VEH no mostró preferencia por algún cuadrante, lo que nos indica que las ratas de este grupo estaban buscando la clave sobre la plataforma sin ubicarse por claves visuales distales del entorno.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre los tiempos por cuadrante entre grupos ($F_{(9,176)} = 2.394$; $p = 0.0139$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que en el Cuadrante 2, el grupo MET 75 (mg/kg) fue significativamente diferente del grupo VEH ($p < 0.05$) (Figura 19A). Conjuntamente estos hallazgos nos indican que el grupo MET (75 mg/kg) muestra una preferencia por el Cuadrante 2 donde se posicionaba la plataforma en el penúltimo Ensayo 3 de prueba. Estos hallazgos corroboran los experimentos previos de Schwabe et al. (2009) y Siller-Pérez et al. (2017) en donde el estrés o la administración de corticosterona vía sistémica o directamente en el estriado dorsolateral promueve una conducta de E-R. Motivo por el cual al inhibir la síntesis de corticosterona en los grupos con MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) la conducta de E-R se ve deteriorada y muestran una estrategia de tipo espacial.

Además, se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,176)}=2.927$; $p=0.0352$) y en la medida repetida del cuadrante entre las distancias recorridas de cada grupo ($F_{(3,176)}=40.40$; $p<0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que en el grupo MET 7.5 (mg/kg) el Cuadrante 1 y el Cuadrante 2 es significativamente diferente del Cuadrante 4 ($p<0.05$, $p<0.0001$, respectivamente) (Figura 19B). En el grupo MET 50 (mg/kg) se encontraron diferencias significativas entre el Cuadrante 1 y 2 con el Cuadrante 3 y 4 ($p<0.0001$). El grupo MET 75 (mg/kg) mostró diferencias significativas entre el Cuadrante 2 y el Cuadrante 1 ($p<0.05$), el Cuadrante 3 y el Cuadrante 4 ($p<0.0001$) al igual que entre el Cuadrante 1 y 3 con el Cuadrante 4 ($p<0.05$). Este parámetro nos indica de forma similar que el tiempo, donde los grupos MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg) mostraron mayores distancias recorridas dentro del Cuadrante 1 y 2 donde se localizaba la plataforma en el Ensayo 1 y penúltimo Ensayo 3 de Prueba. Mientras que el grupo VEH no mostró preferencia por algún cuadrante. Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre las distancias recorridas por cuadrante entre grupos ($F_{(9,176)}=3.357$; $p=0.0008$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que en el Cuadrante 1 y 2 el grupo MET 50 (mg/kg) fue significativamente diferente del grupo VEH ($p<0.05$). En el Cuadrante 4, se encontró que el grupo MET 75 (mg/kg) difirió significativamente del grupo VEH ($p<0.05$). Estos hallazgos nos indican que los grupos MET 50 y 75 (mg/kg) permanecen mayor tiempo y distancia recorrida dentro del Cuadrante 1 y 2 donde se localizaba la plataforma en el Ensayo 1 y 3.

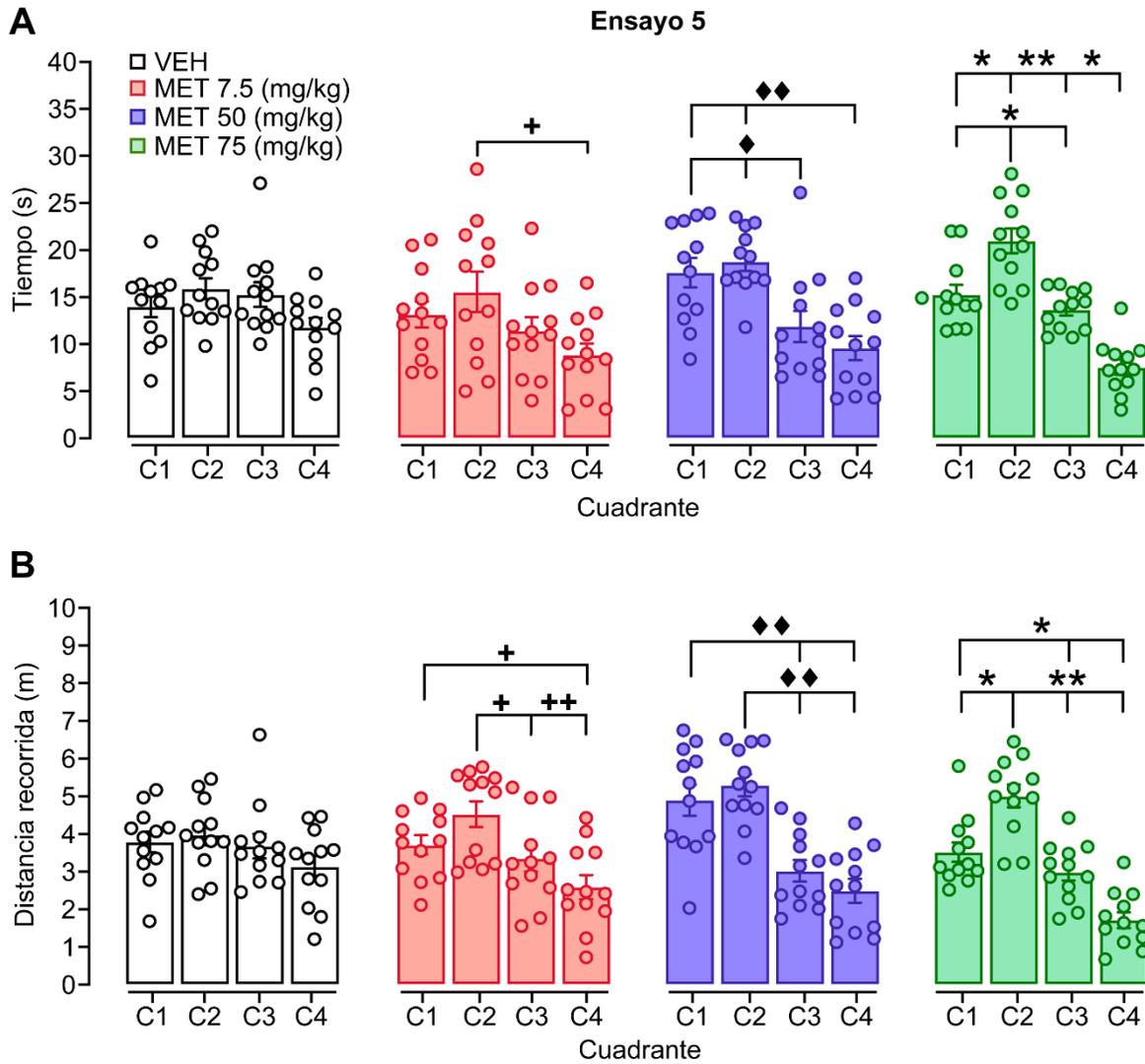


Figura 19. Ensayo cinco sin plataforma de la prueba de retención. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar del tiempo en segundos del ensayo cinco. **B)** Se muestra la distancia recorrida en metros del ensayo cinco. + $p < 0.05$, ++ $p < 0.0001$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). ♦ $p < 0.05$, ♦♦ $p < 0.0001$, VEH vs MET 50 (mg/kg). * $p < 0.05$, ** $p < 0.0001$, VEH vs MET 75 (mg/kg). VEH (vehículo, $n = 12$), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, $n = 12$), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, $n = 12$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 12$).

7.2. Experimento 2. Efecto del tiempo de la inhibición de la síntesis de corticosterona 30 o 60 minutos antes del entrenamiento sobre el aprendizaje y la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave

7.2.1. Latencia de escape

Para los grupos que recibieron VEH o MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento, al realizar la prueba de ANOVA no se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(1,88)}= 3.704$; $p=0.0575$) ni en la medida repetida del ensayo entre las latencias de escape de cada grupo ($F_{(7,88)}= 1.972$; $p=0.0679$). Estos resultados indican que tanto en el grupo VEH como en el grupo MET 7.5 (mg/kg) no se presenta una disminución significativa de las latencias de escape en la sesión de entrenamiento, por lo que no presentaron una mejoría en la ejecución de la tarea a lo largo de los ensayos (Figura 20A).

Por otro lado, tampoco se encontraron diferencias significativas entre las latencias de escape por ensayo entre grupos ($F_{(7,88)}= 0.6379$; $p=0.7233$). Conjuntamente estos hallazgos nos indican que la administración de una dosis alta de 75 (mg/kg) de MET 30 minutos antes del entrenamiento no provoca deterioro en el aprendizaje. Sin embargo, difiere de los resultados observados cuando se administra 90 minutos antes (Figura 20A), el cual muestra deterioro en el aprendizaje.

La prueba de retención se analizó por medio de una prueba t de student comparando la latencia de escape en el primer ensayo de la prueba (Figura 20B) y no se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento ($p=0.2870$). En conjunto estos datos muestran que la administración de una dosis de MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento no provoca deterioro en el aprendizaje ni en la consolidación de la memoria. Estos resultados no habían sido reportados y sugieren que el efecto inhibitor máximo de MET probablemente comienza al final del proceso de consolidación, ya que en experimentos previos de Sandi y Rose (1994) observaron que la administración de corticosterona directamente en el hipocampo intermedio lateral, 5, 30 o 60 minutos después del entrenamiento de la tarea de evitación inhibitoria provoca un efecto de facilitación en la consolidación

de la memoria. Mientras que en trabajos como el de Medina et al. (2007) los efectos de facilitación en la memoria al administrar directamente corticosterona en el estriado dorsal se encontraron solamente desde 1 minuto hasta máximo 30 minutos después del entrenamiento en esta misma tarea. Motivo por el cual, probablemente no se observa deterioro en la consolidación de la memoria en nuestros resultados. Además, el mal desempeño que mostraron los grupos VEH y MET 75 (mg/kg) se sugiere que es debido al estrés intrínseco de la inyección más el contenido aversivo de la tarea del laberinto acuático que causa un incremento en la liberación de corticosterona (Sandi et al., 1997). Sin embargo, difiere de trabajos previos donde han reportado que el estrés asociado a la aplicación de una inyección o el ingreso de las ratas a un cilindro de acrílico 30 minutos antes del entrenamiento, facilita una conducta de E-R en la tarea del laberinto de Barnes y de Tolman, los cuales tienen un componente apetitivo al aprender a localizar una recompensa, que probablemente esté asociado con una menor liberación de corticosterona y que por este motivo se haya visto un efecto de facilitación en el aprendizaje (Sadowski et al., 2009; Schwabe & Wolf, 2013).

Para los grupos que recibieron VEH o MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento, al realizar la prueba de ANOVA no se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(1,56)} = 0.3871$; $p = 0.5364$). Sin embargo, si se encontraron en la medida repetida del ensayo entre las latencias de escape de cada grupo ($F_{(7,56)} = 14.69$; $p < 0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el Ensayo 1 del grupo VEH es significativamente diferente del Ensayo 3 y del resto de los cinco Ensayos ($p < 0.05$) (Figura 20C). En el grupo MET 75 (mg/kg) mostró diferencias significativas entre el Ensayo 1 en comparación con el Ensayo 3 ($p < 0.0001$) y del resto de los cinco ensayos ($p < 0.05$). Estos resultados indican que los grupos VEH y MET 75 (mg/kg) presentan una disminución en las latencias de escape en la sesión de entrenamiento y por lo tanto una mejoría en la ejecución de la tarea a lo largo de los ensayos.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre las latencias de escape por ensayo entre grupos ($F_{(7,56)} = 0.8298$; $p = 0.5670$). En conjunto, estos hallazgos nos indican que el grupo MET 75 (mg/kg) no muestra deterioro en el

aprendizaje al tener una mejoría de su desempeño en el entrenamiento difiriendo del grupo MET 75 (mg/kg) 90 minutos (Figura 16A).

La prueba de retención se analizó por medio de una prueba t de student comparando la latencia de escape en el primer ensayo de la prueba y se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento. La prueba t de student mostró que el grupo MET 75 (mg/kg) es significativamente diferente del grupo VEH ($p=0.0001$) (Figura 20D). De tal forma, estos hallazgos nos muestran que la administración de una dosis de MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento provoca deterioro significativo en la consolidación de la memoria, pero no en el aprendizaje. Estos resultados sugieren que efectivamente el efecto inhibitor máximo de MET ocurre después de 60 minutos, momento en el cual disminuyen los niveles de respuesta antes del aprendizaje, provocando deterioro en la consolidación de la memoria. Dado lo anterior, nuestros resultados indican que el efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona deteriora la memoria 48 horas después.

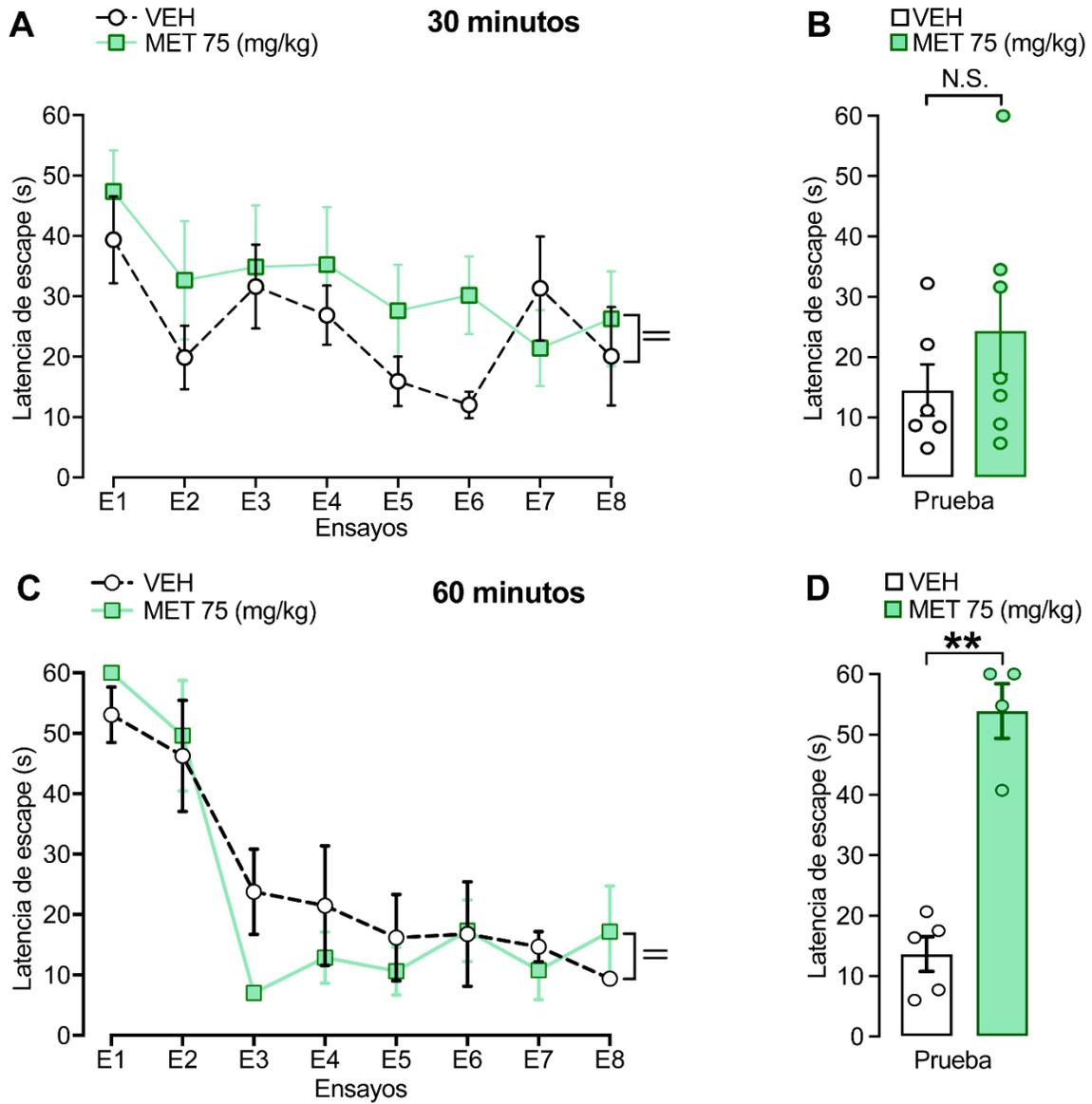


Figura 20. Latencias de escape en el entrenamiento y prueba. **A y C)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la latencia de escape en segundos a lo largo de los ensayos de entrenamiento para el grupo 30 y 60 minutos, respectivamente. = indica que no hay interacción significativa entre grupo y ensayo. **B y D)** Se muestra la latencia de escape en segundos en el primer ensayo de la prueba de retención 48 horas después. N.S. indica que no hay diferencias significativas en comparación con el grupo vehículo (VEH). ** $p < 0.0001$, VEH vs MET 75 (mg/kg). VEH (vehículo 30 minutos, $n = 6$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg 30 minutos, $n = 7$). VEH (vehículo 60 minutos, $n = 5$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg 60 minutos, $n = 4$).

7.2.2. Distancia recorrida

Para los grupos que recibieron VEH o MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento no se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(1,88)}= 5.992$; $p=0.0164$) y en la medida repetida del ensayo entre las distancias recorridas de cada grupo ($F_{(7,88)}= 1.471$; $p=0.1880$). Estos resultados indican que en los grupos VEH y MET 7.5 (mg/kg) no se presentan diferencias significativas en las distancias recorridas en la sesión de entrenamiento, por lo que no presentaron una mejoría en la ejecución de la tarea a lo largo de los ensayos (Figura 21A), similar a lo encontrado en las latencias de escape (Figura 20A).

Este hecho sugiere que la administración de MET 75 (mg/kg) no provoca deterioro en el aprendizaje al tener distancias recorridas de forma similar que el grupo VEH y de forma comparable con observado en las latencias de escape (Figura 20A).

La prueba de retención se analizó por medio de una prueba t de student comparando la distancia recorrida en el primer ensayo de la prueba y no se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento ($p=0.2062$) (Figura 21B). Este resultado nos sugiere de manera similar a lo observado en la latencia de escape, que la administración de MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento no provoca deterioro marcado en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.

Para los grupos que recibieron VEH o MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento, tampoco se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(1,56)}= 0.5161$; $p=0.4755$), pero sí en la medida repetida del ensayo entre las distancias recorridas de cada grupo ($F_{(7,56)}= 16.45$; $p<0.0001$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el Ensayo 1 del grupo VEH es significativamente diferente de los Ensayos 3, 4, 5, 6, 7 ($p<0.05$) y 8 ($p<0.0001$) (Figura 21C). En el grupo MET 75 (mg/kg) se encontraron diferencias significativas entre el Ensayo 1 y los Ensayos 3, 4, 5 ($p<0.0001$), 6 ($p<0.05$), 7 y 8 ($p<0.0001$). Estos resultados indican que los grupos VEH y MET 75 (mg/kg) presentan una disminución en las distancias recorridas en la sesión de entrenamiento y por lo tanto una mejoría en la ejecución

de la tarea a lo largo de los ensayos.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre las distancias recorridas por ensayo entre grupos ($F_{(7,56)} = 0.7753$, $p=0.6105$). Este hecho sugiere que la administración de MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento no provoca deterioro en el aprendizaje al tener distancias recorridas de manera similar al grupo VEH y de manera comparable que las latencias de escape (Figura 20C).

Los datos de la prueba de retención se analizaron con la prueba t de student comparando la distancia recorrida en el primer ensayo de la prueba y se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento. La prueba t de student mostró que el grupo MET 75 (mg/kg) es significativamente diferente del grupo VEH ($p=0.0005$) (Figura 21D). Este resultado nos sugiere que la administración de MET 75 (mg/kg) provoca deterioro marcado en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave al tener mayores distancias recorridas 48 horas después.

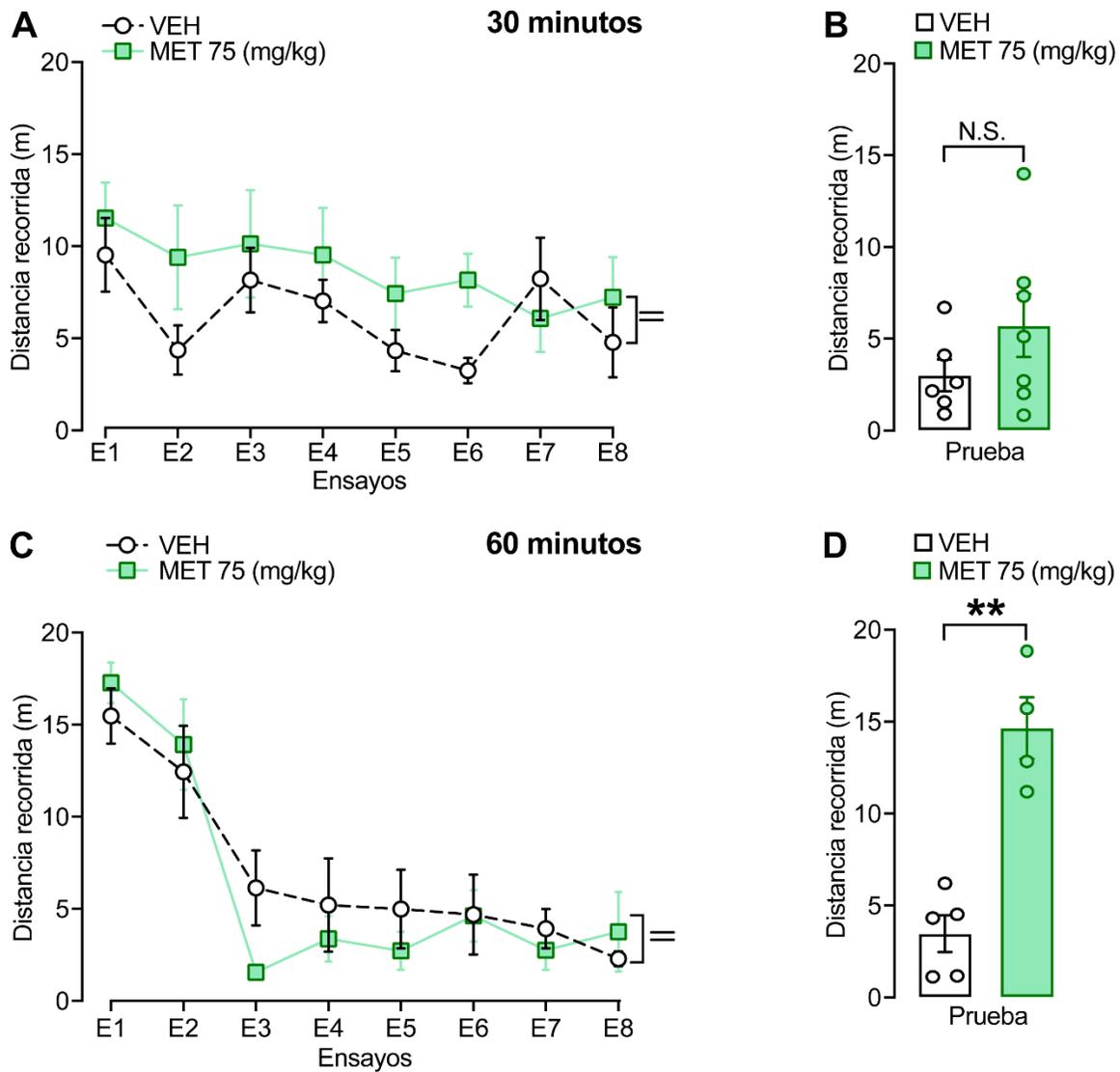


Figura 21. Distancias recorridas en el entrenamiento y prueba. **A y C)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la distancia recorrida en metros a lo largo de los ensayos de entrenamiento para el grupo 30 y 60 minutos, respectivamente. = indica que no hay interacción significativa entre grupo y ensayo. **B y D)** Se muestra la distancia recorrida en metros en el primer ensayo de la prueba de retención 48 horas después. NS indica que no hay diferencias significativas en comparación con el grupo vehículo (VEH). ** $p < 0.0001$, VEH vs MET 75 (mg/kg). VEH (vehículo 30 minutos, $n = 6$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg 30 minutos, $n = 7$). VEH (vehículo 60 minutos, $n = 5$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg 60 minutos, $n = 4$).

7.2.3. Velocidad

Para los grupos que recibieron VEH o MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento no se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(1,88)}= 8.796$; $p=0.0039$) y en la medida repetida del ensayo entre las latencias de escape de cada grupo ($F_{(7,88)}= 1.924$; $p=0.0750$). Este resultado nos indica que la velocidad de cada grupo fue constante a lo largo de los ensayos de la sesión de entrenamiento.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre velocidades por ensayo entre grupos ($F_{(7,88)}= 1.376$; $p=0.2225$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el Ensayo 2 del grupo MET 75 (mg/kg) fue significativamente diferente del grupo VEH ($p<0.05$) al tener mayor velocidad (Figura 22A). Este hecho sugiere que la administración de MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento no provoca cambios en la velocidad durante el aprendizaje, difiriendo una vez más de lo encontrado cuando se administra 90 minutos antes, donde se observó deterioro en el aprendizaje al tener menores velocidades (Figura 18A) y que no se deben a alteraciones motoras (Figura 23 y 26).

Los datos obtenidos en la prueba de retención se analizaron por medio de una prueba t de student, comparando la velocidad en el primer ensayo de la prueba y no se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento ($p=0.6205$) (Figura 22B). Estos resultados indican que los grupos VEH y MET 75 (mg/kg) no presentan cambios en la velocidad 48 horas después del entrenamiento.

Para los grupos que recibieron VEH o MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento tampoco se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(1,56)}= 0.6706$; $p=0.4163$) ni en la medida repetida del ensayo entre las latencias de escape de cada grupo ($F_{(7,57)}= 1.735$; $p=0.1195$). Este resultado nos indica que la velocidad de cada grupo fue constante a lo largo de los ensayos de la sesión de entrenamiento.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre velocidades por ensayo entre grupos ($F_{(7,57)}= 0.5447$; $p=0.7969$). Este hecho sugiere que la administración de MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento no provoca cambios en la velocidad durante el aprendizaje (Figura 22C).

Los resultados de la prueba de retención fueron analizados por una prueba t de student, comparando la velocidad en el primer ensayo de la prueba y no se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento ($p=0.3040$) (Figura 22B). Estos resultados indican que los grupos VEH y MET 75 (mg/kg) no presentan cambios en la velocidad 48 horas después del entrenamiento.

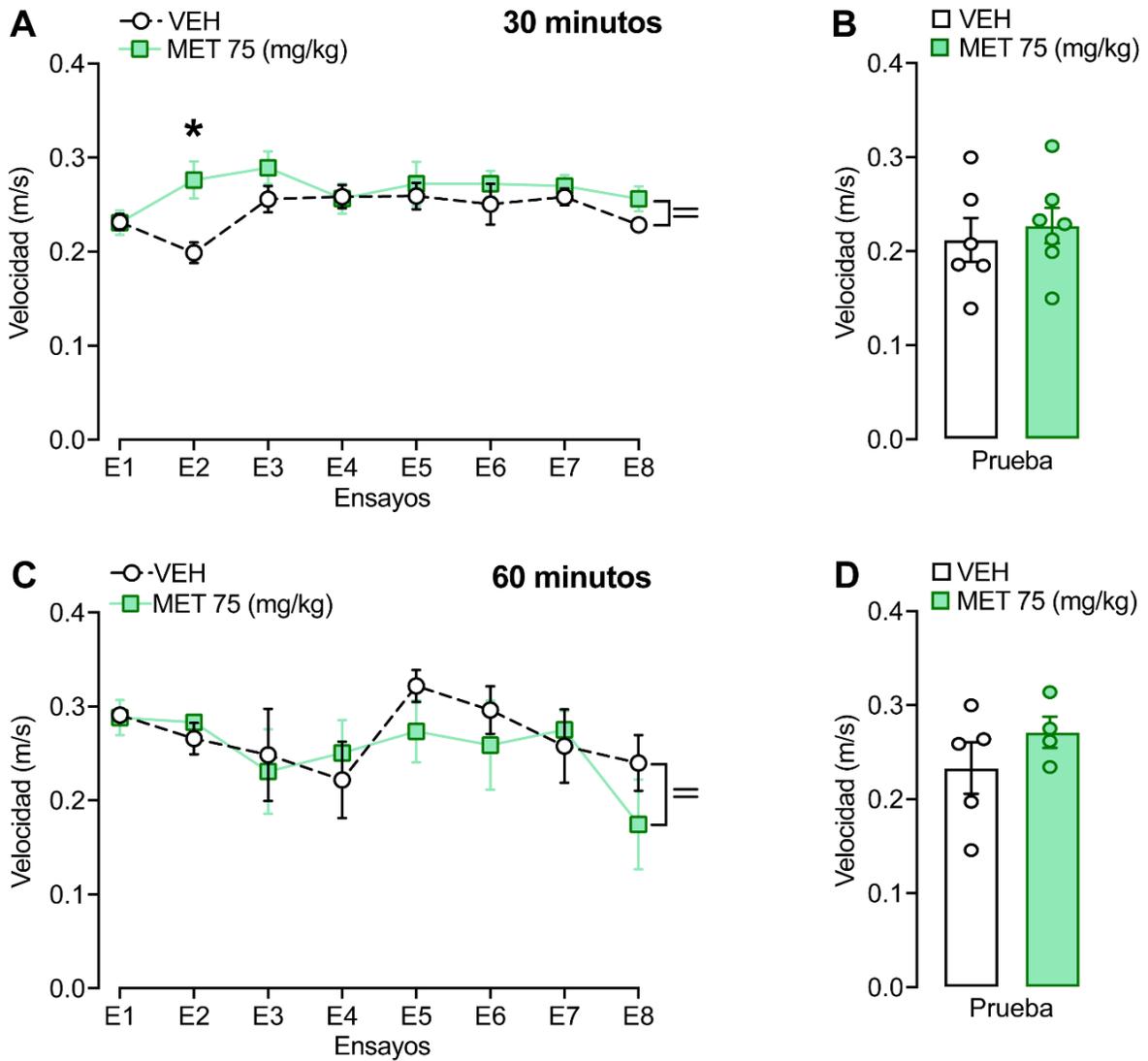


Figura 22. Velocidades en el entrenamiento y prueba. **A y C)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la velocidad en metros/segundos a lo largo de los ensayos de entrenamiento para el grupo 30 y 60 minutos, respectivamente. = indica que no hay interacción significativa entre grupo y ensayo. **B y D)** Se muestra la velocidad en metros/segundos en el primer ensayo de la prueba de retención 48 horas después. NS indica que no hay diferencias significativas en comparación con el grupo vehículo (VEH). * $p < 0.05$, MET 75 (mg/kg) vs VEH. VEH (vehículo 30 minutos, $n = 6$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg 30 minutos, $n = 7$). VEH (vehículo 60 minutos, $n = 5$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg 60 minutos, $n = 4$).

7.3. Experimento 3. Efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la velocidad de nado en la tarea del laberinto acuático

Al realizar la prueba de ANOVA no se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento ($F_{(1,32)} = 2.638$; $p = 0.1142$) ni en la medida repetida del ensayo entre las velocidades de cada grupo ($F_{(7,32)} = 0.7455$; $p = 0.6357$). Este resultado nos indica que la velocidad de cada grupo fue constante a lo largo de los ensayos de la sesión de entrenamiento (Figura 23A). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre velocidades por ensayo entre grupos ($F_{(7,32)} = 0.8087$; $p = 0.5865$). Por lo tanto, este resultado sugiere que la administración de una dosis alta de MET (75 mg/kg) no provoca cambios en la velocidad de nado al desempeñar de forma similar que el grupo VEH.

La prueba se analizó por medio de una prueba t de student evaluando la velocidad en el primer ensayo de la prueba y no se identificaron diferencias significativas debido al tratamiento ($p = 0.5962$) (Figura 23B). Estos resultados indican que en que el grupo MET 75 (mg/kg) no provoca alteraciones motoras durante el nado en el laberinto acuático al mostrar velocidades de forma similar que el grupo VEH.

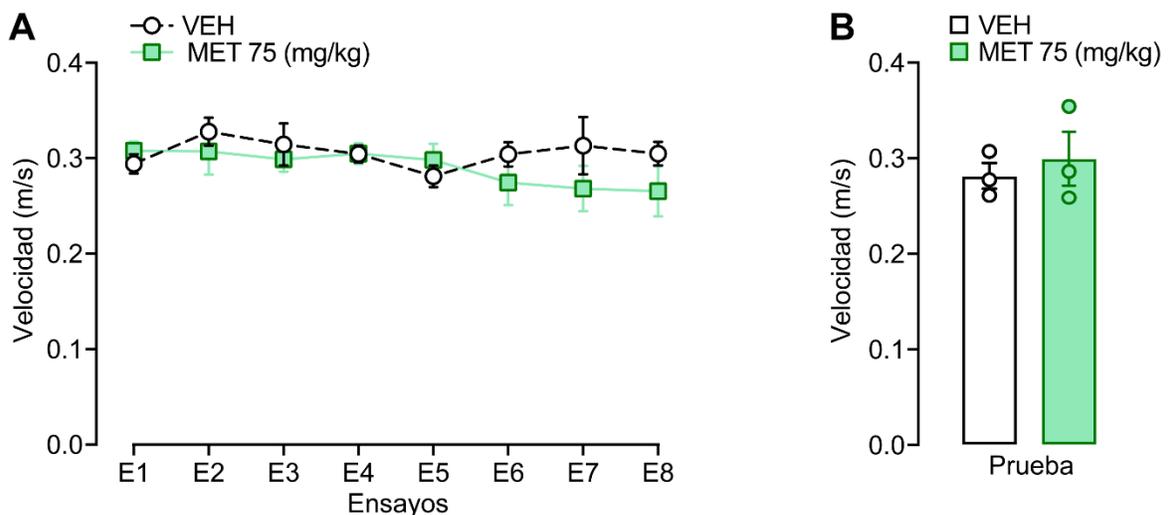


Figura 23. Velocidades de nado en el laberinto acuático. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la velocidad de nado en metros/segundos. **B)** Se muestra la velocidad de nado 48 horas después. VEH (vehículo, $n = 3$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 3$).

7.4. Experimento 3. Efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la actividad motora espontánea en campo abierto

7.4.1. Tiempo de movimiento

La actividad motora a corto plazo se analizó por medio de una ANOVA de una vía evaluando el tiempo de movimiento de los primeros 15 minutos. Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,16)}= 4.850$; $p=0.0138$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el grupo MET 7.5 (mg/kg) es significativamente diferente del grupo VEH ($p<0.05$) (Figura 24A). Estos resultados indican que a pesar de que la administración de MET 7.5 (mg/kg) disminuye la velocidad durante el entrenamiento, muestra una mayor actividad motora al tener mayor tiempo de movimiento durante los primeros 15 minutos. Estos resultados no habían sido reportados y difieren de los experimentos previos de Rotllant et al. (2002) y Rotllant y Armario (2005) donde la administración de MET 100, 150 y 200 (mg/kg) provocan deterioro en la actividad motora en campo abierto al tener menores distancias recorridas.

Para evaluar el efecto a largo plazo de la inhibición de la síntesis de corticosterona se evaluó su actividad motora 48 horas después y se analizó por medio de una ANOVA de una vía comparando el tiempo de movimiento durante el mismo intervalo para todos los tratamientos. Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,16)}= 5.053$; $p=0.0119$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el grupo MET 7.5 (mg/kg) es significativamente diferente del grupo VEH ($p<0.05$) (Figura 24B). Corroborando que la administración de una dosis baja de MET (7.5 mg/kg) facilita la actividad motora.

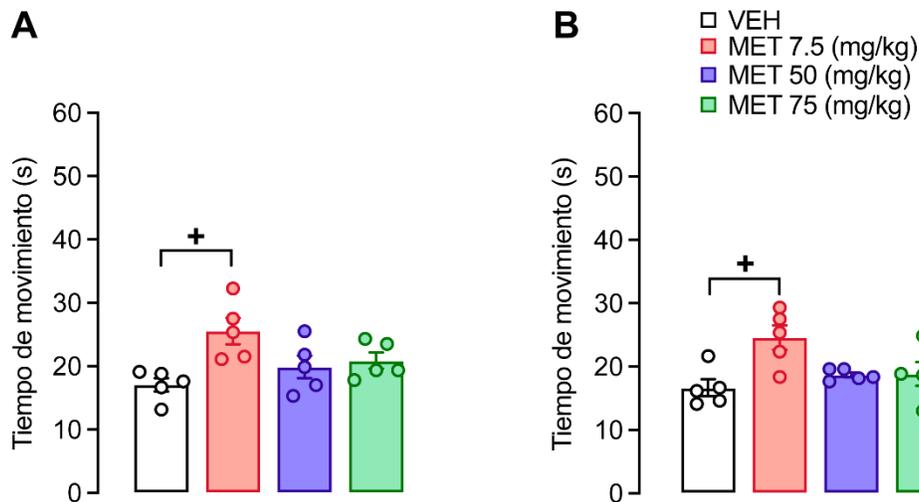


Figura 24. Tiempos de movimiento en campo abierto. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar del tiempo de movimiento en segundos de los primeros 15 minutos. **B)** Se muestra el tiempo de movimiento 48 horas después. + $p < 0.05$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). VEH (vehículo, $n = 5$), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, $n = 5$), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, $n = 5$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 5$).

7.4.2. Distancia recorrida

La actividad motora a corto plazo se analizó por medio de una ANOVA de una vía evaluando la distancia recorrida de los primeros 15 minutos. Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,16)} = 3.706$; $p = 0.0338$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el grupo MET 7.5 (mg/kg) es significativamente diferente del grupo VEH ($p < 0.05$) (Figura 25A). Este hecho sugiere que la administración de MET 7.5 (mg/kg) provoca facilitación en la actividad motora al tener mayores distancias recorridas de manera comparable con el tiempo de movimiento (Figura 24A).

Para evaluar el efecto a largo plazo de la inhibición de la síntesis de corticosterona se evaluó su actividad motora 48 horas después y se analizó por medio de una ANOVA de una vía comparando la distancia recorrida durante el mismo intervalo para todos los tratamientos. Se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,16)} = 4.956$; $p = 0.0128$). La prueba post-hoc de Tukey mostró que el grupo MET 7.5 (mg/kg) es significativamente diferente del grupo VEH ($p < 0.05$) (Figura 25B). Estos resultados nos muestran que la dosis baja de MET de 7.5 (mg/kg)

provoca facilitación del movimiento a largo plazo de forma similar que en lo visto en el tiempo de movimiento (Figura 20B).

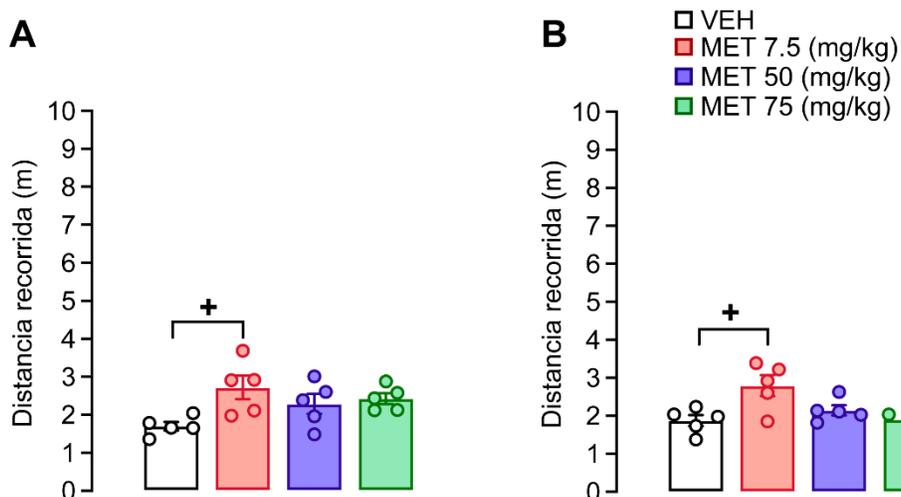


Figura 25. Distancias recorridas en campo abierto. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la distancia recorrida en metros de los primeros 15 minutos. **B)** Se muestra la distancia recorrida 48 horas después. $+p < 0.05$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). VEH (vehículo, $n = 5$), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, $n = 5$), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, $n = 5$) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, $n = 5$).

7.4.3. Velocidad

La actividad motora a corto plazo se analizó por medio de una ANOVA de una vía evaluando la velocidad de los primeros 15 minutos y no se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,16)} = 1.978$; $p = 0.1580$) (Figura 26A). Este resultado nos sugiere que la administración de MET 7.5, 50 y 75 (mg/kg) no provoca cambios en la velocidad, ya que la velocidad de cada grupo fue constante durante los 15 minutos a pesar de que la administración de MET 50 y 75 (mg/kg) provocara cambios en la velocidad durante el entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave (Figura 18A).

Para evaluar el efecto a largo plazo de la inhibición de la síntesis de corticosterona se evaluó su actividad motora 48 horas después y se analizó por medio de una ANOVA de una vía comparando la velocidad durante el mismo intervalo para todos los tratamientos. No se identificaron diferencias significativas debido a los tratamientos ($F_{(3,16)} = 2.222$; $p = 0.1251$) (Figura 26B). Este hallazgo indica que el

deterioro observado en el aprendizaje al tener mayores latencias de escape no es debido a alteraciones motoras, sino que esto está relacionado con el deterioro cognitivo.

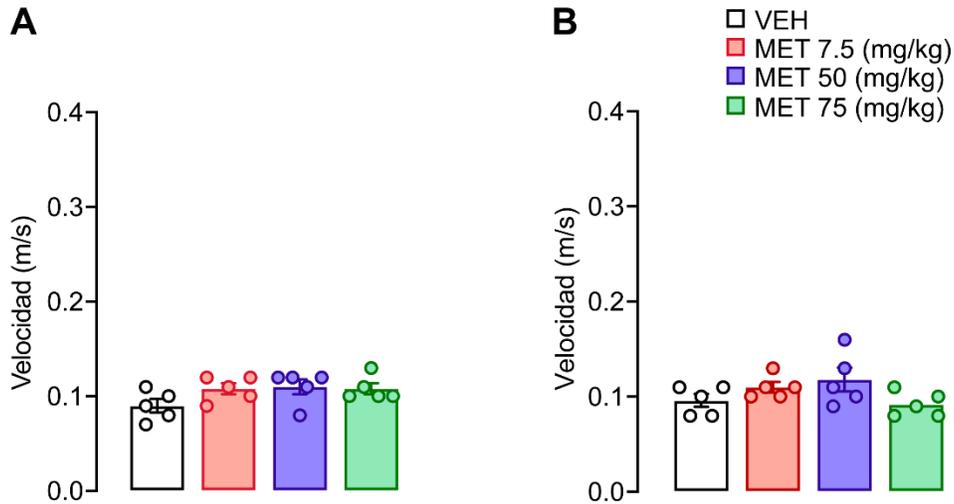


Figura 26. Velocidades en campo abierto. **A)** Se muestra el promedio \pm error estándar de la velocidad en metros/segundos de los primeros 15 minutos. **B)** Se muestra la velocidad 48 horas después. $+p<0.05$, VEH vs MET 7.5 (mg/kg). VEH (vehículo, n = 5), MET 7.5 (metirapona 7.5 mg/kg, n = 5), MET 50 (metirapona 50 mg/kg, n = 5) y MET 75 (metirapona 75 mg/kg, n = 5).

8. DISCUSIÓN

Nuestra pregunta de investigación fue si la inhibición de la síntesis de corticosterona antes del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave provocaría deterioro en la memoria. Nuestros hallazgos indicaron que ciertamente, la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg) provoca deterioro en la memoria de procedimiento.

La administración de MET produjo un efecto dependiente de la dosis, es decir, de acuerdo con la dosis administrada fue el tiempo que tardaron en llegar a la plataforma de escape. Por ejemplo, con la dosis baja de 7.5 (mg/kg) el deterioro fue menor y el producido por la dosis alta de 75 (mg/kg), donde el deterioro fue marcado. En este estudio se observó que las tres dosis de MET (7.5, 50 o 75 mg/kg) deterioraron la consolidación de la memoria en la tarea del laberinto acuático con clave. Estos efectos concuerdan con lo que se ha reportado previamente en el laberinto acuático versión espacial (Akirav et al., 2004; Roozendaal et al., 1996) y en estudios de

diversos paradigmas de memoria (Cordero et al., 2002; Roozendaal et al., 1996) donde la inhibición de la síntesis de corticosterona provoca deterioro en la consolidación de la memoria.

En este estudio se investigó si la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET deteriora la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave asociada con la participación del estriado dorsal. Hay un conjunto de evidencias amplio y consistente de que los glucocorticoides modulan experiencias de aprendizaje de múltiples sistemas de memoria como la amígdala, el hipocampo, regiones corticales y el estriado (McGaugh & Roozendaal, 2002; Ponce-Lina et al., 2020; Siller-Pérez et al., 2017). En este sentido, la memoria de procedimiento o espacial motivada por estímulos aversivos como el laberinto acuático también es sensible a la acción de los glucocorticoides. Por ejemplo, Quirarte et al. (2009) reportaron que la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal después del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave provoca un efecto de facilitación en la consolidación de la memoria. Este efecto de facilitación en la consolidación de la memoria también se ha encontrado al administrar corticosterona vía sistémica después del entrenamiento en esta misma tarea y versión (Goodman et al., 2015). Por lo tanto, esto explicaría que el efecto de deterioro marcado en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave que encontramos podría deberse a una disminución de corticosterona en el estriado dorsal.

Sin embargo, se observó que en los grupos que recibieron MET 50 o 75 (mg/kg) también se deterioró el aprendizaje. Estos resultados se han observado también en los estudios realizados por Roozendaal et al. (1996) y Akirav et al. (2004), en el que las dosis medias y altas de MET deterioran el aprendizaje de la tarea del laberinto acuático versión espacial. Por lo tanto, la administración de MET además de provocar deterioro en la consolidación de la memoria al inhibir la síntesis de corticosterona, el proceso de aprendizaje relacionado con la participación del estriado dorsal también estaría siendo modulado por la acción de la corticosterona. Oitzl y de Kloet (1992) realizaron un estudio en el que encontraron que la administración de un antagonista a los MR de antes del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático versión

espacial provocó deterioro en el aprendizaje al tener mayores latencias de escape, demostrando que el efecto es específico de los MR ya que la administración de un antagonista a los GR no provocó el mismo efecto. En este sentido, una posible explicación de nuestros resultados es que los glucocorticoides favorecen un mecanismo para la formación de la memoria mediante la activación de los MR en el estriado dorsal (Ahima & Harlan, 1990) y el cual se evita al inhibir la síntesis de corticosterona con una dosis moderada y alta de MET (50 o 75 mg/kg) pero no con una dosis baja (7.5 mg/kg).

Sin embargo, a diferencia de los hallazgos encontrados por el grupo de Akirav (2004), en los que la administración de MET 50 (mg/kg) provoca un aumento en la velocidad en la prueba de retención, en este estudio no se observaron efectos en la velocidad en la prueba de retención, pero sí en los ensayos durante la sesión de entrenamiento en el aprendizaje. Este efecto no se puede explicar por una posible deficiencia motora y por lo tanto un mal desempeño en la tarea, ya que comprobamos que la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET no produce cambios en la velocidad en campo abierto a corto y largo plazo, así como su desempeño de nado en el laberinto acuático. Sin embargo, debemos de considerar evaluar la actividad motora en la tarea del rotarod para descartar realmente esta posibilidad. Sin embargo, de modo interesante encontramos que la administración de una dosis baja de MET (7.5 mg/kg) provoca un incremento en el tiempo de movimiento y en las distancias recorridas.

Es importante destacar que la MET disminuye los niveles de corticosterona de respuesta y mantiene los basales (Akirav et al., 2004), esto podría explicar que la MET estuviera favoreciendo el incremento de otras moléculas, por ejemplo, Drouet et al. (2012) encontró que la administración de MET 150 (mg/kg) incrementa los niveles de glucosa y lactato, pero mantiene los niveles basales de corticosterona. Por otro lado, existe evidencia de que la administración de una dosis moderada de MET (50 mg/kg) no produce alteraciones a corto y largo plazo en los niveles de ACTH y de corticosterona, pero sí con dosis altas de MET (100, 150 y 200 mg/kg) además de provocar alteraciones motoras al tener mayores distancias recorridas durante los primeros 15 minutos en campo abierto (Rotllant & Armario, 2005; Rotllant et al., 2002). Las dosis que administramos no provocaron alteraciones motoras, esto

sugiere que las dosis moderadas de MET (50 y 75 mg/kg) no provocan alteraciones motoras, mientras que una dosis baja (7.5 mg/kg) facilita la actividad motora probablemente por un mecanismo que aún no se ha estudiado aún. Por lo tanto, el efecto que encontramos de deterioro en la consolidación de la memoria en los grupos que recibieron MET 50 y 75 (mg/kg) al tener mayores latencias de escape, es decir al tardar más tiempo encontrar la plataforma con clave, no es debido a alteraciones motoras que le impidan llegar hacia ella, sino más bien no están aprendiendo a localizarla probablemente por la disminución de corticosterona en el estriado dorsal.

Simultáneamente los glucocorticoides interactúan con sistemas de neurotransmisión o neuromodulación de los circuitos locales y en conjunto regulan la consolidación de la memoria, tal es el caso de la dopamina. Se ha reportado que la administración sistémica de corticosterona y un agonista a los receptores a dopamina D1 (SKF 82954) provoca un aumento en los niveles de expresión del gen de expresión temprana c-FOS en el estriado dorsolateral (Barrot et al., 2001). Mientras que la disminución de corticosterona mediante adrenalectomía atenúa este proceso. Además, otro estudio reportó que la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET 50 o 150 (mg/kg) provoca una disminución en los niveles de ARNm del receptor a dopamina D1 en el estriado dorsal (Czyrak et al., 1997). Esta evidencia sugiere que los cambios en la velocidad que encontramos en el aprendizaje pudieran estar relacionados con una disminución en los receptores a dopamina D1 debido a la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET 50 y 75 (mg/kg). Notablemente, otro estudio, ha aportado que la administración de un antagonista a los receptores a dopamina D2 (sulpirida) en el estriado dorsolateral después del entrenamiento de la tarea de nado forzado provoca deterioro en la consolidación en la memoria al tener menores latencias de inmovilidad (Campus et al., 2017). Asimismo, se ha demostrado que la lesión en las vías dopaminérgicas en el estriado dorsolateral antes del entrenamiento de la tarea del laberinto Cincinnati provoca deterioro en el aprendizaje al tener mayores latencias (Braun et al., 2015). Esta evidencia nos indica que los glucocorticoides interactúan en conjunto con el sistema dopaminérgico para modular consolidación de memorias aversivas codificadas en el estriado dorsal.

Por otro lado, el efecto que encontramos de deterioro en la consolidación de la memoria posiblemente produce cambios morfológicos en la densidad de espinas dendríticas y cambios funcionales en los patrones de activación neuronal mediados por la expresión de Arc. Existe evidencia que ha demostrado que los glucocorticoides pueden modular los cambios morfológicos en la formación, la eliminación, la estabilidad y el mantenimiento de las espinas dendríticas y que son importantes para la formación de la memoria (Liston et al., 2013; Liston & Gan, 2011). Además, se ha reportado que la administración de corticosterona incrementa los niveles de expresión de la proteína Arc asociados a la memoria (McReynolds et al., 2010; McReynolds et al., 2014). En este sentido, se ha demostrado un incremento en la expresión de Arc en el estriado dorsal después del aprendizaje y la memoria de la tarea de evitación inhibitoria y de la tarea de rotarod (Gong et al., 2020; Gonzalez-Salinas et al., 2018). Además, existen reportes donde se ha encontrado que el estriado dorsolateral presenta cambios plásticos, reflejados en un aumento en la densidad de las espinas dendríticas en las neuronas espinosas medianas después del entrenamiento de la tarea del laberinto de Tolman (Briones et al., 2018). Lo anterior sugiere que los glucocorticoides pueden modular los cambios morfológicos en las espinas dendríticas y funcionales en la expresión de Arc asociados a la consolidación de la memoria.

Por otro lado, los efectos asociados en el aprendizaje y la memoria en función con el tiempo de administración de MET están relacionados con el tiempo en cual comienza su efecto inhibitor, que comienza durante los primeros 10 minutos, alcanza su efecto inhibitor máximo de 1-1.5 horas después de su administración, su vida media es de 1.5 a 2.5 horas y se metaboliza en máximo en 24 horas (Smith-Swintosky et al., 1996). Además, se sabe que la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal, después de 1 minuto o 30 minutos del entrenamiento de la tarea de evitación inhibitoria facilita la consolidación de la memoria al tener mayores latencias de retención en la prueba, pero no produce el mismo efecto si se administra 60 minutos después (Medina et al., 2007). Lo anterior nos podría explicar que cuando se administra MET (50 y 75 mg/kg) 90 minutos antes del entrenamiento su efecto inhibitor máximo lo alcanzaría antes del entrenamiento, por este motivo observamos

deterioro en el aprendizaje y en la consolidación en la memoria. Si se administra MET 75 (mg/kg) 60 minutos antes del entrenamiento, su efecto inhibitor máximo ocurriría inmediatamente después del aprendizaje, antes de los 30 minutos que se sabe que la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal facilita la consolidación de la memoria (Medina et al., 2007). Por esta razón encontramos deterioro en la consolidación de la memoria, pero no en el aprendizaje. Mientras que si se administra MET 75 (mg/kg) 30 minutos antes del entrenamiento, su efecto inhibitor máximo lo alcanzaría después de los 30 minutos del aprendizaje, momento en el cual se sabe que la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsal no provoca efecto de facilitación en la consolidación de la memoria (Medina et al., 2007). Además de que la consolidación sináptica ocurre aproximadamente durante la primera hora después del aprendizaje (Dudai, 2004). Por este motivo, no provoca deterioro en el aprendizaje ni en la memoria.

También se reportó en este estudio que la inhibición de la síntesis de corticosterona con MET 7.5, 50 o 75 (mg/kg) promueve el uso de una estrategia espacial. Esto concuerda con diversos trabajos experimentales amplios y consistentes en tareas como el laberinto de Tolman y acuático, donde a través de lesiones directamente en regiones como el EDL se provoca deterioro en el uso de una conducta de E-R pero se promueve el uso de una estrategia espacial, mientras que lesiones en el EDM o hipocampo provoca deterioro en la memoria espacial y de manera similar favorece el uso de una estrategia de E-R (Ferbinteanu, 2016; Ferbinteanu, 2020; Miyoshi et al., 2012; Pooters et al., 2016). Por ejemplo, Rice y colaboradores en 2015, encontraron deterioro en la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave al lesionar directamente el EDL, pero favorece el uso de una estrategia espacial asociada con el hipocampo al permanecer mayor tiempo dentro del cuadrante donde se localizaba la plataforma en el último ensayo de entrenamiento. Sin embargo, se sabe que el estrés, la administración exógena de corticosterona y agonistas de los MR acelera la aparición de una memoria de procedimiento al sesgar a las ratas al uso de una estrategia de E-R asociada con el EDL (Quirarte et al., 2009; Sadowski et al., 2009; Schwabe & Wolf, 2013; Siller-Pérez et al., 2017). Esto podría explicar que los grupos que recibieron MET muestran deterioro en el uso de una estrategia de

E-R a la vez que promueve el uso de una estrategia espacial. Por lo tanto, la corticosterona favorece la formación de la memoria de procedimiento codificada en regiones como el estriado dorsolateral.

9. CONCLUSIONES

1. La corticosterona modula el aprendizaje y la consolidación de la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.
2. El efecto en el aprendizaje al inhibir la síntesis de corticosterona (MET 50 o 75 mg/kg) no es debido a alteraciones motoras.
3. La administración de MET (75 mg/kg) antes del entrenamiento mostró un efecto dependiente del tiempo sobre el aprendizaje y en la memoria de la tarea del laberinto acuático con clave.
4. El efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona deteriora la conducta de la tarea del laberinto acuático con clave, pero promueve el uso de una estrategia de tipo espacial.

10. PERSPECTIVAS

1. Evaluar los efectos de la administración de corticosterona directamente en el estriado dorsolateral después del entrenamiento de la tarea del laberinto acuático con clave para determinar si la consolidación de la memoria se deteriora o se facilita.
2. Evaluar el efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre la densidad total y tipos de las espinas dendríticas en el estriado dorsolateral de ratas entrenadas en la tarea del laberinto acuático con clave para conocer si los cambios morfológicos pueden ser modulados por los glucocorticoides.

3. Evaluar el efecto de la inhibición de la síntesis de corticosterona sobre los niveles de expresión de la proteína Arc en el estriado dorsolateral de ratas entrenadas en la tarea del laberinto acuático con clave para conocer si los cambios en la actividad neuronal pueden ser modulados por los glucocorticoides.

11. REFERENCIAS

- Ahima, R. S., & Harlan, R. E. (1990). Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience*, *39*(3), 579-604. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90244-x](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90244-x)
- 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>
- Alloway, K. D., Smith, J. B., Mowery, T. M., & Watson, G. D. R. (2017). Sensory processing in the dorsolateral striatum: The contribution of thalamostriatal pathways. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *11*, 53-53. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00053>
- 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>
- Barrot, M., Abrous, D. N., Marinelli, M., Rougé-Pont, F., Le Moal, M., & Piazza, P. V. (2001). Influence of glucocorticoids on dopaminergic transmission in the rat dorsolateral striatum. *The European Journal of Neuroscience*, *13*(4), 812-818. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.01434.x>
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A., & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, *196* (Pt 4), 527-542. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19640527.x>
- Bolam, J. P., Izzo, P. N., & Graybiel, A. M. (1988). Cellular substrate of the histochemically defined striosome/matrix system of the caudate nucleus: a combined Golgi and immunocytochemical study in cat and ferret. *Neuroscience*, *24*(3), 853-875. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90073-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90073-5)
- Braun, A. A., Amos-Kroohs, R. M., Gutierrez, A., Lundgren, K. H., Seroogy, K. B., Skelton, M. R., Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2015). Dopamine depletion in either the dorsomedial or dorsolateral striatum impairs egocentric Cincinnati water maze performance while sparing allocentric Morris water maze learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *118*, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.10.009>
- Briones, B. A., Tang, V. D., Hays, 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>
- Campus, P., Canterini, S., Orsini, C., Fiorenza, M. T., Puglisi-Allegra, S., & Cabib, S. (2017). Stress-induced reduction of dorsal striatal D2 dopamine receptors prevents retention of a newly acquired adaptive coping strategy. *Frontiers in Pharmacology*, *8*, 621. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00621>
- Cordero, M. I., Kruyt, N. D., Merino, J. J., & Sandi, C. (2002). Glucocorticoid involvement in memory formation in a rat model for traumatic memory. *Stress*, *5*(1), 73-79. <https://doi.org/10.1080/1025389029000124404>

- Czyrak, A., Wedzony, K., Michalska, B., Fijał, K., Dziedzicka-Wasylewska, M., & Maćkowiak, M. (1997). The corticosterone synthesis inhibitor metyrapone decreases dopamine D1 receptors in the rat brain. *Neuroscience*, *79*(2), 489-495. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00649-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00649-5)
- De Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Schöbitz, B. (1994). Cytokines and the brain corticosteroid receptor balance: Relevance to pathophysiology of neuroendocrine-immune communication. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(2), 121-134. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90002-7)
- de Kloet, E. R., Reul, J. M. H. M., & Sutanto, W. (1990). Corticosteroids and the brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *37*(3), 387-394. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(90\)90489-8](https://doi.org/10.1016/0960-0760(90)90489-8)
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, *394*(6695), 787-790. <https://doi.org/10.1038/29542>
- 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>
- Domjan, M. (2010). *Principios de aprendizaje y conducta* (6ª ed.). Cengage Learning Editores, S.A.
- Drouet, J. B., Fauvelle, F., Batandier, C., Peinnequin, A., Alonso, A., Fidler, N., Maury, R., Poulet, L., Buguet, A., Cespuglio, R., & Canini, F. (2012). Metyrapone effects on systemic and cerebral energy metabolism. *European Journal of Pharmacology*, *682*(1-3), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.02.025>
- 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., 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>
- Ferbinteanu, J. (2016). Contributions of hippocampus and striatum to memory-guided behavior depend on past experience. *The Journal of Neuroscience*, *36*(24), 6459-6470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0840-16.2016>
- Ferbinteanu, J. (2020). The hippocampus and dorsolateral striatum integrate distinct types of memories through time and space, respectively. *The Journal of Neuroscience*, *40*(47), 9055-9065. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1084-20.2020>
- Fibiger, H. C. (1982). The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Research*, *257*(3), 327-388. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(82\)90011-x](https://doi.org/10.1016/0165-0173(82)90011-x)
- Flores-Barrera, E., Vizcarra-Chacón, B., Bargas, J., Tapia, D., & Galarraga, E. (2011). Dopaminergic modulation of corticostriatal responses in medium spiny projection neurons from direct and indirect pathways. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *5*(15). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00015>
- Fujiyama, F., Takahashi, S., & Karube, F. (2015). Morphological elucidation of basal ganglia circuits contributing reward prediction. *Frontiers in Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00006>

- Gerfen, C. R. (1984). The neostriatal mosaic: Compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*, 311(5985), 461-464.
- Gong, W.-K., Ni, J., Yu, L.-F., Wang, L., & Huang, Z.-L. (2020). Temporal dynamics of Arc/Arg3.1 expression in the dorsal striatum during acquisition and consolidation of a motor skill in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 168, 107156. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107156>
- Gonzalez-Salinas, S., Medina, A. C., Alvarado-Ortiz, E., Antaramian, A., Quirarte, G. L., & Prado-Alcala, R. A. (2018). Retrieval of inhibitory avoidance memory induces differential transcription of arc in striatum, hippocampus, and amygdala. *Neuroscience*, 382, 48-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.04.031>
- 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., & Packard, M. G. (2017). Memory systems of the basal ganglia. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function. Handbook of Behavioral Neuroscience* (2 ed., pp. 725-740). Academic Press.
- Goodroe, S. C., Starnes, J., & Brown, T. I. (2018). The complex nature of hippocampal-striatal interactions in spatial navigation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 250-250. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00250>
- Graybiel, A. M., Baughman, R. W., & Eckenstein, F. (1986). Cholinergic neuropil of the striatum observes striosomal boundaries. *Nature*, 323(6089), 625-627. <https://doi.org/10.1038/323625a0>
- Graybiel, A. M., & Ragsdale, C. W. (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(11), 5723-5726. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5723>
- Groenewegen, H. J. (2003). The basal ganglia and motor control. *Neural Plasticity*, 10(1-2). <https://doi.org/10.1155/np.2003.107>
- Herkenham, M., & Pert, C. B. (1981). Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*, 291(5814), 415-418.
- Hilgard, E. R., & Bower, G. H. (1987). *Teorías del aprendizaje* (10^{ma} ed.). Trillas.
- Kandel, E. R. (2007). *En busca de la memoria: El nacimiento de una nueva ciencia de la mente*. Katz Editores.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 861-868. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.861>
- Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of Neuroscience*, 10(10), 3421-3438. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.10-10-03421.1990>
- Kincaid, A. E., & Wilson, C. J. (1996). Corticostriatal innervation of the patch and matrix in the rat neostriatum. *The Journal of Comparative Neurology*, 374(4), 578-592.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19961028\)374:4<AID-CNE7>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19961028)374:4<AID-CNE7>3.0.CO;2-Z)

- 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>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lightman, S. L., Birnie, M. T., & Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocrine Reviews*, *41*(3). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa002>
- Liljeholm, M., & O'Doherty, J. P. (2012). Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(9), 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.07.007>
- 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>
- Liston, C., & Gan, W.-B. (2011). Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(38), 16074-16079. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110444108>
- 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>
- Luna, M., Guzmán, G., Navarro, L., de la Peña, S. S., & Valverde-R, C. (1995). Circadian rhythm of type II 5' deiodinase activity in the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrine*, *3*(8), 597-601. <https://doi.org/10.1007/BF02953025>
- Marche, K., Martel, A. C., & Apicella, P. (2017). Differences between dorsal and ventral striatum in the sensitivity of tonically active neurons to rewarding events. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *11*, 52. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00052>
- McGaugh, J. L. (2013). Making lasting memories: remembering the significant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110 Suppl 2*, 10402-10407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301209110>
- McGaugh, J. L. (2015). Consolidating Memories. *Annual Review of Psychology*, *66*, 1-24. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-014954>
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 205-210. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00306-9)
- McReynolds, J. R., Donowho, K., Abdi, A., McGaugh, J. L., Roozendaal, B., & McIntyre, C. K. (2010). Memory-enhancing corticosterone treatment increases amygdala norepinephrine and Arc protein expression in hippocampal synaptic fractions. *Neurobiology of Learning and Memory*, *93*(3), 312-321. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.11.005>
- McReynolds, J. R., Holloway-Erickson, C. M., Parmar, T. U., & McIntyre, C. K. (2014). Corticosterone-induced enhancement of memory and synaptic Arc protein in the

- medial prefrontal cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 148-157. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.02.007>
- 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>
- Mink, J. W. (2003). The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Archives of Neurology*, 60(10), 1365-1368. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1365>
- Miyoshi, E., Wietzikoski, E. C., Bortolanza, M., Boschen, S. L., Canteras, N. S., Izquierdo, I., & Da Cunha, C. (2012). Both the dorsal hippocampus and the dorsolateral striatum are needed for rat navigation in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research*, 226(1), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.011>
- Morgado, I. (2005). Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Revista de Neurología*, 40(5), 289-297. <https://doi.org/10.33588/rn.4005.2005004>
- Myers, D. G. (2005). *Psicología* (7ª ed.). Editorial Medica Panamericana.
- National Research Council. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). 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*. SENASICA.
- 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>
- Pooters, T., Gantois, I., Vermaercke, B., & D'Hooge, R. (2016). Inability to acquire spatial information and deploy spatial search strategies in mice with lesions in dorsomedial striatum. *Behavioural Brain Research*, 298, 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.001>
- Pooters, T., Laeremans, A., Gantois, I., Vermaercke, B., Arckens, L., & D'Hooge, R. (2017). Comparison of the spatial-cognitive functions of dorsomedial striatum and anterior cingulate cortex in mice. *PLOS ONE*, 12(5), e0176295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176295>
- 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>
- Rice, J. P., Wallace, D. G., & Hamilton, D. A. (2015). Lesions of the hippocampus or dorsolateral striatum disrupt distinct aspects of spatial navigation strategies based on proximal and distal information in a cued variant of the Morris water task. *Behavioural Brain Research*, 289, 105-117. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.026>
- 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)
- Rotllant, D., & Armario, A. (2005). A single dose of metyrapone caused long-term dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroscience*, 130(2), 427-434. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.007>
- Rotllant, D., Ons, S., Carrasco, J., & Armario, A. (2002). Evidence that metyrapone can act as a stressor: effect on pituitary-adrenal hormones, plasma glucose and brain c-fos induction. *The European Journal of Neuroscience*, 16(4), 693-700. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02120.x>
- Sadowski, R. N., Jackson, G. R., Wiczorek, L., & Gold, P. E. (2009). Effects of stress, corticosterone, and epinephrine administration on learning in place and response tasks. *Behavioural Brain Research*, 205(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.027>
- Sandi, C. (2003). Implicación de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria. *Revista de Neurología*, 37(9), 843-848. <https://doi.org/10.33588/rn.3709.2003407>
- Sandi, C., Loscertales, M., & Guaza, C. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, 9(4), 637-642. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01412.x>
- Sandi, C., & Rose, S. P. (1994). 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)
- 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., 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, Y., Bevan, M. D., Shink, E., & Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, 86(2), 353-387. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00004-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00004-9)
- Smith-Swintosky, V. L., Pettigrew, L. C., Sapolsky, R. M., Phares, C., Craddock, S. D., Brooke, S. M., & Mattson, M. P. (1996). Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(4), 585-598. <https://doi.org/10.1097/00004647-199607000-00008>
- Solis, H., & López-Hernández, E. (2009). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Archivos de Neurociencias*, 14, 176-187.
- 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>
- Tepper, J. M., & Bolam, J. P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(6), 685-692. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.10.003>

- Turnbull, A. V., & Rivier, C. L. (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews*, 79(1), 1-71. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.1>
- Wall, Nicholas R., De La Parra, M., Callaway, Edward M., & Kreitzer, Anatol C. (2013). Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron*, 79(2), 347-360. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.014>
- 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>
- Wree, A., & Schmitt, O. (2015). Basal Ganglia. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping* (Vol. 2, pp. 217-227). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00215-3>
- Yang, J., & Li, P. (2012). Brain networks of explicit and implicit learning. *PLOS ONE*, 7(8), e42993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042993>