



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA



Doctorado en Ciencias Fisiológicas

**PARTICIPACIÓN DE LA NORADRENALINA Y
LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA CONSOLIDACIÓN Y
RECUPERACIÓN DE LA MEMORIA DE LAS SUBLÍNEAS
DE RATAS DE ALTO Y BAJO BOSTEZO.**

Tesis presentada para obtener el grado
de Doctora en Ciencias Fisiológicas

PRESENTA:
MCB. Lilia Díaz Espinosa

Director de Tesis:
Dr. en C. José Ramón Eguibar Cuenca

Co-Directora de Tesis:
Dra. en C. Ma. del Carmen Cortés Sánchez

Junio 2024

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por haberme otorgado la beca nacional de doctorado con número: 850282.

Este trabajo también fue parcialmente financiado por la VIEP-BUAP a través del apoyo al cuerpo académico en neuroendocrinología BUAP-CA-288.

Agradecimientos

Al Dr. José Ramón Eguibar Cuenca, por su acertada dirección y asesoría en este trabajo de doctorado, además de sus sagaces críticas que contribuyeron ampliamente al desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Carmen Cortés Sánchez por sus opiniones constructivas y meticulosas revisiones que enriquecieron enormemente este proyecto de doctorado. De ella he aprendido la importancia de los detalles en la producción científica.

Gracias a ambos porque además de transmitirme su conocimiento, aprendí sobre el funcionamiento y administración de la academia.

A la Mtra. Araceli Ugarte Rojano cuyos comentarios, ayuda experimental, y entusiasmo por el estudio de la memoria beneficiaron este proyecto.

A los integrantes del comité tutorial: Dr. Roberto Prado Alcalá; la minuciosa revisión que realizó a este trabajo fue gratamente valorada, al Dr. Gabriel Roldán Roldán; gracias por brindar su tiempo a la revisión del texto, incluso en circunstancias difíciles. Al Dr. Eduardo Monjarraz Guzmán y al Dr. Fabián Galindo Ramírez; gracias a ambos por sus revisiones y por la gestión académica que realizan en el posgrado en Ciencias Fisiológicas, la cual se refleja en el funcionamiento del mismo.

Agradecimientos

Expreso mi sincera gratitud a mis compañeros del laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor; Adriana Bravo, Juan Carlos Ahumada, Adriela Fierro, Salvador Hernández, Rubén Castillo, a los continentes: América Kuri y Europa Yáñez, a Nicolás Luna, Hallel Aquino, Karla Vázquez, Diego Martínez, Elizabeth Rojas, Norman Lima, Elizabeth López, Victoria Cruz, Ángeles Vázquez y David Quintero, la variedad en nuestras formaciones, edades y formas de ser, ha generado una convivencia inigualable, la cual nunca olvidaré.

También agradezco a miembros pasados del laboratorio; Biomédica Karely Espinoza, Dr. Juan Manuel Ibarra, Dra. Ángeles Dorantes, Dra. Ángeles Carrasco y a la Psic. Sandra Rugerio, su amistad y solidaridad también contribuyeron a alcanzar este objetivo.

A mi madre; Gumercy Espinosa, gracias por tu apoyo inquebrantable, por enviarme almuerzo todos los días que asistí al laboratorio; ahorrándome tiempo y contribuyendo a mi salud, y principalmente gracias por aguantarme todos los días de mi vida, este logro también es tuyo.

A mi sobrino Santiago Manuel, gracias por ser resiliente ante todas mis negativas al esparcimiento, usualmente por motivos de trabajo. Te quiero con todo mi sistema límbico.

A mi familia; a mi hermana Palmira, a mis tíos y tías, en particular a mi tía Lilia Díaz P., gracias por ser parte de mi vida siempre, por tu genuino interés en mi formación, y por tu voluntario y generoso mecenazgo académico.

Gracias a mis amigos: Fernando Macías, Miriam Ulloa, Fernanda González, Larissa Yáñez y Angélica Romero; platicar, viajar, y coexistir con ustedes siempre es reconfortante.

Resumen

El aprendizaje y la memoria son mecanismos adaptativos que permiten la sobrevivencia de los individuos en un ambiente en constante cambio. Por esta razón, las hormonas noradrenalina y glucocorticoides, que son secretadas ante estresores, modulan procesos de la memoria como son la consolidación y recuperación. Además, las respuestas al estrés también influyen en la estrategia que el sujeto elegirá para resolver una tarea, ya sea una opción rápida que promueva la sobrevivencia o una cognitiva que requiere más tiempo para ejecutarse.

Las sublíneas de bajo y alto bostezo (LY: low-yawning y HY: high-yawning, de sus siglas en inglés) fueron obtenidas a partir de la cepa Sprague-Dawley a través de cruzamientos endogámicos. A través de pruebas conductuales se determinó que la sublínea LY tiene un fenotipo ansioso y la HY uno resiliente a estresores, y que ambas características son innatas. En cuanto a su memoria espacial evaluada en el laberinto de Barnes, la sublínea LY expresa déficits a largo plazo respecto de la sublínea HY y su cepa de origen. La adrenalectomía realizada en ambos grupos evidenció en los sujetos HY déficits en la memoria como se ha reportado en la literatura, mientras que la sublínea LY se comportó del mismo modo que un individuo intacto. Este resultado sugirió que existe una modificación en la señalización por glucocorticoides en la sublínea LY, la cual puede tener consecuencias sobre su memoria y aprendizaje.

Considerando la función de las hormonas del estrés en la consolidación y recuperación de la memoria, así como en la elección de estrategias para la solución de tareas, el objetivo principal de este trabajo fue determinar el efecto de ambas hormonas del estrés en los procesos antes descritos, en los sujetos LY, HY y compararlos con la cepa Sprague-Dawley.

La evaluación de la memoria espacial se realizó en el laberinto de Barnes. En el primer experimento se entrenó a los sujetos en una tarea de solución dual, que se podía resolver a través de estrategias espaciales o de estímulo-respuesta. Obteniéndose que la sublínea LY

presentó indecisión para elegir entre ambas estrategias, adicionalmente, que el aprendizaje estímulo-respuesta causó más déficits en esta sublínea respecto del grupo HY.

Se realizó la administración de tres dosis de corticosterona en los tres grupos de ratas: Sprague-Dawley, LY y HY antes de la recuperación de la memoria. La sublínea HY mostró déficits en su evocación con la dosis más alta del glucocorticoide exógeno, reproduciendo los reportes en la literatura, mientras que la sublínea LY mostró el patrón opuesto, teniendo una tendencia hacia la mejora de su memoria con las dosis crecientes de corticosterona.

La administración de tres dosis de propranolol, un bloqueador β -adrenérgico, antes del aprendizaje, generó más déficits en esta etapa y en la recuperación de la memoria a largo plazo en la sublínea LY respecto de la HY. El cuarto experimento consistió en evaluar el efecto del bloqueo del receptor a glucocorticoides sobre la consolidación de la memoria, para lo cual fue administrada mifepristona, utilizando una sola dosis, inmediatamente después del aprendizaje. De este experimento se obtuvieron los efectos amnésicos esperados en las sublíneas LY y HY, siendo más sensibles al efecto, respecto de la cepa Sprague-Dawley.

Los resultados obtenidos indican que la sublínea LY podría tener una modificación en su sistema noradrenérgico central, ya que expresó mayor sensibilidad al tratamiento con propranolol, un comportamiento de indecisión en la prueba de solución dual, mecanismo que recibe regulación por noradrenalina y una mejora en la recuperación a partir de corticosterona, la cual para ejercer sus efectos también requiere activación de receptores noradrenérgicos. Mientras que la sublínea HY resiliente ejecutó ambas estrategias de solución de manera eficiente y la modulación de las hormonas del estrés sobre su aprendizaje y memoria coincide con la reportada previamente en la literatura.

Glosario

11 β -HSD	Enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMPA	Receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
AKT	Proteínas cinasas B
ATP	Adenosín trifosfato
AVP	Péptido arginina vasopresina
BLA	Amígdala basolateral
CA1, CA2 y CA3	Área del cuerno de Amon 1, 2 y 3
cAMP	Elemento de respuesta a adenosín monofosfato cíclico
CeA	Amígdala central
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CRHR	Receptor a la hormona liberadora de corticotropina
dHPC	Hipocampo dorsal
E	Ensayo en el laberinto de Barnes
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GR	Receptor a glucocorticoides
HAB	Rata de alto comportamiento ansioso
HHA	Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
HY	Sublínea de ratas high-yawning
LAB	Rata de bajo comportamiento ansioso
LC	Locus coeruleus
LTP	Potenciación a largo plazo
LY	Sublínea de ratas low-yawning
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógeno

MCP	Memoria de corto plazo
MCRs	Receptores a melanocortinas
MLP	Memoria de largo plazo
mPFC	Corteza medial prefrontal
MR	Receptor a mineralocorticoides
NCor	Correpresor del receptor nuclear
NMDAR	Receptor N-metil-D-aspartato
NOR	Reconocimiento de objetos novedosos
NTS	Núcleo del tracto solitario
PER	Corteza perririnal
PKA	Proteína cinasa A
POR	Corteza postrinal
POMC	Pro-opiomelanocortina
PVN	Núcleo paraventricular del hipotálamo
RHA	Ratas Roman de alta evitación
RHL	Ratas Roman de baja evitación
RNA	Ácido ribonucleico
SD	Cepa Sprague-Dawley
SMRT	Mediador silenciador de receptores a retinoides y tiroideos
vHPC	Hipocampo ventral

Índice

Agradecimientos	I
Resumen	III
Glosario	V
1. Introducción	1
1.1 Aprendizaje y memoria	1
1.2 Múltiples sistemas de memoria	5
1.3 Respuestas al estrés	11
1.3.1 Respuesta rápida al estrés	12
1.3.2 Respuesta lenta al estrés	14
1.4 El receptor para los glucocorticoides	19
1.5 El receptor a mineralocorticoides	22
1.6 Sistema noradrenérgico y la memoria	24
1.7 Los glucocorticoides y la consolidación de la memoria	29
1.8 Interacción de ambas respuestas al estrés y su efecto sobre la memoria	36
1.9 Las respuestas al estrés y los múltiples sistemas de memoria	38
1.10 Modelos animales de estrés innatos	40
1.11 Modelos animales de resiliencia	43
1.12 Resiliencia y memoria	46
2. Antecedentes	47
2.1 Las sublíneas de alto y bajo bostezo	47
3. Planteamiento del problema	50
4. Justificación	51
5. Hipótesis	53
6. Objetivos generales	53
6.1 Objetivos específicos	54
7. Metodología general	54
7.1 Metodología del experimento 1	56

7.1.1 Análisis estadístico	58
7.2 Resultados del experimento 1	58
7.2.1 Tiempo de exploración	58
7.2.2 Índice de exploración	60
7.3 Discusión del experimento 1	61
7.4 Conclusiones del experimento 1	64
7.5 Metodología del experimento 2	64
7.5.1 Análisis estadístico	70
7.6 Resultados del experimento 2	71
7.6.1 Latencia de escape	71
7.6.2 Latencia de escape, comparación entre protocolos de aprendizaje.....	75
7.6.3 Número de errores.....	77
7.6.4 Número de errores, comparación entre protocolos de aprendizaje	81
7.6.5 Elección de estrategia	83
7.7 Discusión del experimento 2	83
7.8 Conclusiones del experimento 2	87
7.9 Metodología del experimento 3	88
7.9.1 Análisis estadístico	90
7.10 Resultados del experimento 3	91
7.10.1 Latencia de escape y número de errores en el entrenamiento y prueba de memoria	91
7.10.2 Prueba de memoria cuando la caja de escape está presente	92
7.10.2.1 Latencia de escape	92
7.10.2.2 Número de errores.....	94
7.10.3 Prueba de flexibilidad cognitiva, en ausencia de la caja de escape	96
7.10.3.1 Tiempo en la ubicación aprendida	96
7.10.3.2 Visitas a la ubicación aprendida	99

7.11	Discusión del experimento 3	102
7.12	Conclusiones del experimento 3	106
7.13	Metodología del experimento 4	107
7.13.1	Análisis estadístico	109
7.14	Resultados del experimento 4	109
7.14.1	Latencia de escape y número de errores en el aprendizaje y pruebas de memoria	109
7.14.1.1	Latencia de escape	109
7.14.1.2	Número de errores.....	114
7.14.2	Flexibilidad cognitiva, prueba en ausencia de la caja de escape	119
7.14.2.1	Número de visitas a la ubicación aprendida	119
7.14.2.2	Tiempo de exploración en la ubicación aprendida y en el lado opuesto.....	122
7.15	Discusión del experimento 4	129
7.16	Conclusiones del experimento 4	134
7.17	Metodología del experimento 5	134
7.17.1	Análisis estadístico	135
7.18	Resultados del experimento 5	136
7.18.1	Latencia de escape y número de errores en el entrenamiento y pruebas de memoria	136
7.18.2	Evaluación de la memoria de corto y largo plazo en presencia de la caja de escape	137
7.18.2.1	Latencia de escape	137
7.18.2.2	Número de errores.....	140
7.18.3	Evaluación de la memoria de corto y largo plazo en ausencia de la caja de escape	143
7.18.3.1	Tiempo de exploración en la ubicación aprendida y opuesta.....	143
7.19	Discusión del experimento 5	150

7.20 Conclusiones del experimento 5	154
8. Discusión general	154
9. Conclusiones generales	158
10. Referencias	159

Índice de figuras

Figura 1	Clasificación de la memoria de largo plazo	3
Figura 2	Sistema de la memoria de la formación hipocampal en la rata	6
Figura 3	Anatomía y neurotransmisión de la amígdala en la rata	8
Figura 4	Anatomía del núcleo estriado de la rata	9
Figura 5	Sistema noradrenérgico del locus coeruleus	12
Figura 6	Activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ante un estímulo estresante	18
Figura 7	Activación del receptor a glucocorticoides por su agonista y antagonista	32
Figura 8	Consolidación de la memoria regulada por las hormonas del estrés	38
Figura 9	Prueba de reconocimiento de objetos para evaluar memoria de corto y largo plazo	57
Figura 10	Exploración de los objetos conocidos y novedosos realizada por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning en la prueba de reconocimiento de objetos	59
Figura 11	Índice de discriminación de los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning en la memoria de reconocimiento de objetos de corto y largo plazo	61
Figura 12	Laberinto de Barnes y disposición de señales extralaberínticas en el cuarto de experimentación	66
Figura 13	Fase de adquisición para desarrollar estrategias espaciales en el laberinto de Barnes	67
Figura 14	Fase de adquisición para desarrollar estrategias estímulo-respuesta en el laberinto de Barnes	68
Figura 15	Fase de recuperación de la memoria para determinar la elección de la estrategia en el laberinto de Barnes	69
Figura 16	Latencia de escape en el entrenamiento espacial/estimulo-respuesta de los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley	73
Figura 17	Latencia de escape en el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial en machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley	75
Figura 18	Latencia de escape comparando dos protocolos de aprendizaje en las sublíneas de alto y bajo bostezo y la cepa Sprague-Dawley	77

Figura 19	Número de errores cometidos en el entrenamiento espacial/ estímulo-respuesta de los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley	79
Figura 20	Número de errores cometidos en el entrenamiento estímulo-respuesta/ espacial por los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley	81
Figura 21	Número de errores cometidos en ambos tipos de entrenamiento por los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley	82
Figura 22	Elección de estrategia en las evaluaciones de memoria de corto y largo plazo de los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley	83
Figura 23	Evaluación de la memoria espacial en el laberinto de Barnes, entrenamiento de dos días	89
Figura 24	Efecto de la administración de corticosterona sobre la latencia de escape de los machos Sprague-Dawley, de bajo bostezo y de alto bostezo	93
Figura 25	Latencia de escape, comparación entre los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning con las diferentes dosis de corticosterona	94
Figura 26	Número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona	95
Figura 27	Comparación entre grupos del número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona	96
Figura 28	Tiempo en la ubicación aprendida de los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona	98
Figura 29	Tiempo de exploración en la ubicación aprendida de la caja de escape por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona	99
Figura 30	Número de visitas a la ubicación aprendida de los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona	101

Figura 31	Número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning que recibieron diferentes dosis de corticosterona	102
Figura 32	Entrenamiento de un día en el laberinto de Barnes	108
Figura 33	Latencia de escape en los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de propranolol	112
Figura 34	Latencia de escape entre los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con una misma dosis de propranolol	114
Figura 35	Número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de propranolol	117
Figura 36	Número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con la misma dosis de propranolol	119
Figura 37	Número de Visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape, realizadas por los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de propranolol	121
Figura 38	Número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape, entre los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con una misma dosis de propranolol	122
Figura 39	Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos Sprague-Dawley controles y administrados con propranolol durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo.	123
Figura 40	Efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos Sprague-Dawley durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo	124
Figura 41	Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos low-yawning controles y administrados con propranolol durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo	125

Figura 42	Efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos low-yawning durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo	126
Figura 43	Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de la sublínea high-yawning durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo.	127
Figura 44	Efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos high-yawning durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo.	128
Figura 45	Comparación entre grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning del efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo.....	129
Figura 46	Latencia de escape en la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona	138
Figura 47	Comparación entre grupos de la latencia de escape en la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona	139
Figura 48	Latencia de escape, comparación entre la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona	140
Figura 49	Número de errores en la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona	141
Figura 50	Número de errores en la evaluación de memoria a corto y largo plazo, comparación entre los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning, controles y administrados con mifepristona	142
Figura 51	Comparación del número de errores entre ambas evaluaciones de la memoria; a corto y largo plazo, grupos controles y administrados con mifepristona	143
Figura 52	Tiempo de exploración de la zona aprendida y opuesta	

	de la cepa Sprague-Dawley control y administrada con mifepristona, durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	144
Figura 53	Efecto de la mifepristona sobre el tiempo de exploración de la zona aprendida y opuesta realizado por la cepa Sprague-Dawley, durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	145
Figura 54	Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de la sublínea LY durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	146
Figura 55	Efecto de la administración de mifepristona en la sublínea LY sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	147
Figura 56	Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta en sujetos HY control y administrados con mifepristona durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	148
Figura 57	Efecto de la administración de mifepristona en la sublínea HY, sobre el tiempo de exploración de la zona aprendida y opuesta durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	149
Figura 58	Tiempo de exploración en las ratas Sprague-Dawley, LY y HY en el tiempo de exploración de las zonas aprendida y opuesta durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo	150

Índice de tablas

Tabla 1	Efecto de la administración de agonistas y antagonistas adrenérgicos sobre la memoria	28
Tabla 2	Distribución de los sujetos experimentales y control en los diferentes experimentos	55
Tabla 3	Comparación del número de errores y la latencia de escape en el último entrenamiento respecto del ensayo de evaluación de la memoria en los sujetos control y administrados con corticosterona	92
Tabla 4	Comparación del número de errores y la latencia de escape en el último entrenamiento respecto del ensayo de evaluación de la memoria en sujetos controles y administrados con mifepristona	137

1. Introducción.

1.1 Aprendizaje y memoria.

El aprendizaje y la memoria son dos procesos indispensables para que el individuo logre su adaptación en un ambiente en constante cambio (McGaugh, 2013). El primero se define como una modificación en el comportamiento que resulta del conocimiento adquirido (Ortega-de San Luis y Ryan, 2022). La memoria por su parte se refiere a la capacidad de adquirir conocimiento, utilizarlo para recuperar eventos del pasado y planear acciones a futuro (Morris, 2013).

La memoria se divide en dos categorías principales, de trabajo y de largo plazo (Jeneson y Squire, 2012). Una de las características de la memoria de trabajo es que permite sostener una cantidad limitada de información conscientemente manteniendo la atención durante un intervalo de tiempo que va de los segundos a algunos minutos (Cowan, 2014). Esta duración se debe a que tiene lugar un incremento en la liberación presináptica de glutamato al igual que cambios en la densidad de receptores post-sinápticos a este neurotransmisor, ambas respuestas ocurren con proteínas ya sintetizadas y en sinapsis existentes (Asok y cols., 2019).

Por el contrario, la memoria de largo plazo es la capacidad de recuperar en cualquier momento información que previamente ha sido consolidada con un rango de tiempo amplio que va de los días, meses o años (Squire, 2017). Dicha persistencia a lo largo del tiempo depende de la activación de cascadas de señalización en las que participan la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK, por sus siglas en inglés), la proteína cinasa A (PKA) y el elemento de respuesta a adenosín monofosfato cíclico (cAMP), seguido de la transcripción de genes *de novo* y la síntesis de proteínas que finalmente conducen al crecimiento sináptico, es decir ocurre un cambio estructural en el cerebro (Kandel y cols., 2014).

La memoria de largo plazo por su parte se subdivide en memoria declarativa o explícita, la cual agrupa a los recuerdos que pueden ser expresados de manera verbal o que son recuperados de manera consciente; es decir la memoria episódica, la semántica y la memoria espacial (Squire y Zola-Morgan, 1991). En este último caso en particular, la memoria espacial puede definirse como la función central encargada de reconocer, procesar y recuperar información espacial acerca del arreglo de los objetos o de rutas de navegación específicas (Paul y cols., 2009).

La navegación espacial de un sujeto depende de la actividad de grupos neuronales especializados, los cuales indican la posición de la cabeza, la velocidad de desplazamiento y la ubicación del cuerpo en el espacio; entre las neuronas que permiten dichos procesos están las células de lugar, las células de dirección de la cabeza, las células de velocidad y las células en rejilla, entre otras (Moser y cols., 2015), en conjunto la actividad de dichos grupos neuronales constituyen el mapa cognitivo de los organismos, esta hipótesis propuesta por Tolman en 1946 plantea que todos los animales forman representaciones espaciales aloécnicas del ambiente que recorren lo cual les permite sobrevivir en dicho espacio (Pilly y Grossberg, 2012). Las principales áreas del cerebro que participan en dicho mapa cognitivo son la corteza entorrinal, que provee principalmente información cortical al hipocampo, y al subículo (Mallory y Giocomo, 2018).

La otra subdivisión de la memoria de largo plazo es la de memoria no declarativa, esta se refiere a un conjunto heterogéneo de conocimientos que se recuperan a través de la ejecución, esta categoría incluye hábitos, habilidades motoras y cognitivas; así como el condicionamiento clásico y operante y la primerización (Squire y Dede, 2015; Squire y Zola-Morgan, 1991; véase Figura 1). Sin embargo, aunque la ejecución de estos comportamientos no requiere de la conciencia del sujeto, su aprendizaje y perfeccionamiento si requiere de atención, esta discrepancia ha generado un debate de si los procesos motores anteriormente mencionados deben seguir clasificándose como no declarativos (Song, 2009).

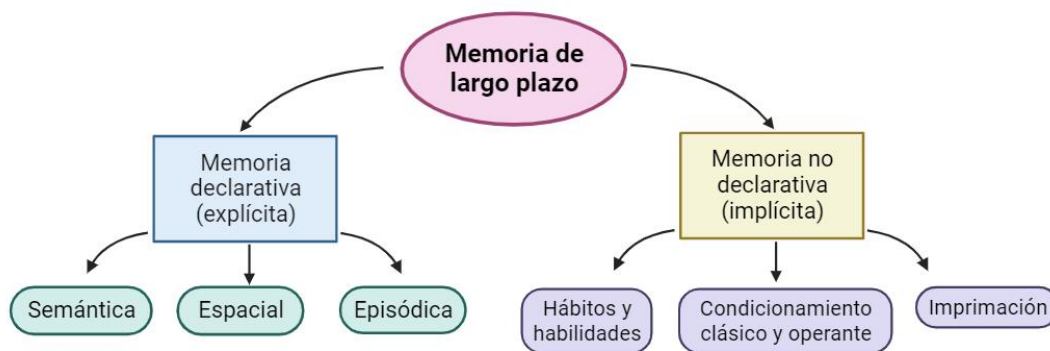


Figura 1. Clasificación de la memoria de largo plazo. La memoria declarativa se asocia con la verbalización de un recuerdo (semántica), con la ubicación de un sitio (espacial) y con tener en mente un evento (episódica). Por otro lado, la memoria no declarativa o implícita incluye los hábitos y habilidades, por ejemplo, saber leer y escribir y el condicionamiento clásico y operante, en este caso no hay una expresión verbal del recuerdo. Modificado de Morris, 2013.

La formación de cualquier tipo de memoria de largo plazo requiere de la ejecución de cuatro procesos distintos (Morris, 2013). El primero es la codificación, este consiste en la transformación de la información sensorial recibida en un patrón de actividad neuronal que pueda ser interpretado por el sistema nervioso central, esto último requiere que el sujeto evoque información previa a través de y que esté relacionada a los estímulos que recibe para que se puedan comparar (Paller y Wagner, 2002); el establecimiento del patrón de actividad neuronal conduce al siguiente proceso, el almacenamiento. Este ocurre inicialmente en el hipocampo y la corteza entorrinal, memoria a corto plazo, cuando dicho patrón de actividad es sostenido a través de procesos como la potenciación a largo plazo (LTP; de sus siglas en inglés), gradualmente es la neocorteza la estructura que se encarga de almacenar estos patrones de actividad neural y los cambios consecuentes genéticos y estructurales, albergando así la memoria de largo plazo (Kitamura y cols., 2017; Suzuki y Naya, 2011).

El almacenamiento a largo plazo depende de la ocurrencia del tercer proceso; la consolidación (Dudai, 2012). Esta ocurre a dos niveles; el sináptico y a nivel de engramas neuronales; la principal diferencia entre ambos procesos es el tiempo y el sitio de ocurrencia (Dudai y cols., 2015). La consolidación sináptica involucra una modificación en

la eficacia de las sinapsis en el lapso de una hora después de la incidencia del estímulo (Hernandez y Abel, 2008), mientras que la consolidación de sistemas implica la reorganización post-codificación de las representaciones de la memoria adquirida en circuitos cerebrales y requiere de días, meses o incluso años para que se establezca (Dudai, 2012).

El sueño de ondas lentas es un proceso que favorece la consolidación de la memoria; se ha mostrado que durante esta etapa ocurre una repetición en el patrón de disparo de las representaciones neurales que se formaron en la codificación durante la vigilia, esta repetición también está asociada a que los sujetos puedan recordar mejor lo aprendido, por el contrario, la privación de sueño perjudica la formación de la memoria (Feld y Born, 2017). Respecto de esta última condición, se ha reportado que incluso una breve privación de sueño, una hora, inmediatamente después del entrenamiento, impacta cascadas de señalización celular dependientes de cAMP-PKA, interfiere la transcripción génica, al igual que la expresión de receptores a glutamato y la estructura de la sinapsis, procesos que tienen lugar en el hipocampo (Havekes y Abel, 2017).

El último proceso de la memoria es la recuperación, este consiste en la reactivación de la información pertinente en respuesta a señales específicas (Morris, 2013; Ortega-de San Luis y Ryan, 2022). Esta respuesta requiere de la reactivación de patrones de actividad neural que están asociados con la experiencia original que los generó, sin que sean necesariamente idénticos (Ben-Yakov y cols., 2015). La recuperación o evocación es la manera en que se comprueba que se formó la memoria.

Cada uno de los procesos de formación de la memoria puede ser influenciado por mecanismos fisiológicos propios del individuo, como son los ciclos hormonales, los ritmos circadianos, el ciclo sueño vigilia, el estado reproductivo, el dimorfismo sexual, el envejecimiento y las respuestas al estrés, por citar algunos ejemplos (Born y Wilhelm, 2012; Gerstner y Yin, 2010; Joëls y Baram, 2009; Luine, 2008; Seitz y cols., 2019). En este trabajo es de particular interés el efecto que las hormonas secretadas durante las respuestas al

estrés, como los glucocorticoides y la noradrenalina, ocasionan en los procesos de consolidación y de recuperación de la memoria.

1.2 Múltiples sistemas de memoria.

Los diferentes tipos de memoria se procesan en distintas áreas del sistema nervioso central. Packard y cols. (1989) utilizaron el laberinto radial de ocho brazos donde entrenaron a ratas para resolver la tarea siguiendo dos estrategias diferentes; una espacial y una estímulo-respuesta; posteriormente realizaron lesiones electrolíticas a los sujetos en el hipocampo o el estriado dorsal, el primer tipo de lesión afectó a los sujetos que resolvieron la prueba de manera espacial, mientras que el daño en el estriado dorsal afectó la memoria de los sujetos que emplearon la estrategia estímulo-respuesta (Packard y cols., 1989). Los resultados anteriores indicaron que diferentes estructuras procesan distintos tipos de información; en este contexto se generó el modelo de los múltiples sistemas de memoria, el cual propone la existencia de tres sistemas que procesan la misma información aprendida, aunque de manera independiente debido a su organización estructural. Adicionalmente, funcionan en paralelo, la organización de cada uno consta de una estructura central que presenta conexiones aferentes y eferentes con otras áreas del cerebro (White y McDonald, 2002).

El primer sistema tiene como estructura central al hipocampo, el cual establece representaciones asociativas coherentes sobre lugares, contextos, olores, relaciones entre espacio y tiempo, es decir los elementos que conforman un episodio (Eichenbaum, 2017; McDonald y Hong, 2013). En conjunto se denomina formación hipocampal: al giro dentado, a las áreas del cuerno de Amón 1, 2 y 3 (CA1, CA2 y CA3) del hipocampo, y al área subicular, dividida en: subículo, presubículo y parasubículo (Amaral y Witter, 1989). Adicionalmente las cortezas adyacentes, como la entorrinal, perirrinal, postrinal, así como la corteza medial prefrontal, desempeñan un papel fundamental para formar y evocar memorias declarativas (Roesler y cols., 2021; véase Figura 2).

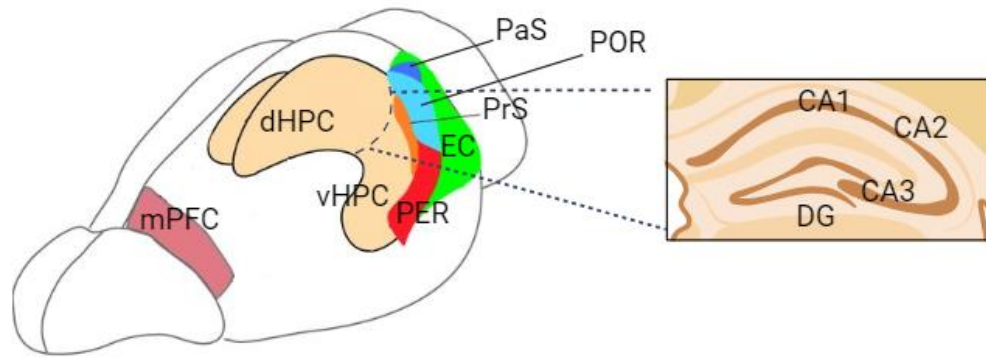


Figura 2. Sistema de la memoria de la formación hipocampal en la rata. Anatómicamente el hipocampo se divide en región dorsal y ventral (dHPC y vHPC, respectivamente), adyacentes a él se ubican la corteza entorrinal (EC), la cual es la única entrada de información aferente hacia el giro dentado a través de la vía perforante, la corteza perirrinal (PER) y postrirrinal (POR). También se muestran las regiones del presubículo (PrS) y del parasubículo (PaS).

Las varias funciones que realiza el hipocampo y las cortezas adyacentes para la codificación de diferentes tipos de memoria declarativa dependen de la comunicación anatómica entre las estructuras, así como de tipos celulares especializados (Sekeres y cols., 2018). Por mencionar algunos ejemplos, el circuito trisináptico integrado por las células estrelladas de la capa dos de la corteza entorrinal, las células granulares en el giro dentado y las neuronas piramidales de las regiones CA3 y CA1, inicia la separación de patrones, es decir el almacenamiento de representaciones similares pero sin que se superpongan, a nivel del giro dentado; ya que la comunicación de esta estructura con la región CA3 genera un patrón de disparo recurrente que por otro lado realiza la finalización del patrón (Senzai, 2019). Otro caso son las neuronas de lugar o del inglés “*place cells*”, las cuales se ubican en la región CA1 del hipocampo, estas se activan exclusivamente cuando el individuo se encuentra en determinada zona del espacio, siendo así un elemento más del mapa cognitivo antes mencionado (Jeffery, 2018).

El sistema de la amígdala adquiere y almacena asociaciones entre señales neutrales y eventos biológicamente relevantes, ya sean negativos o positivos (McDonald y Hong, 2013), es decir, determinada señal puede generar acercamiento o evitación dependiendo de la valencia biológica, positiva, reforzante, negativa o aversiva que esté asociada a ella (Tottenham y Gabard-Durnam, 2017). Estas asociaciones son posibles debido a que las

neuronas de la amígdala influyen sobre la actividad del tallo cerebral, el hipotálamo y las áreas basales del cerebro anterior, las cuales determinan las respuestas de miedo o recompensa, respectivamente (Gruber y McDonald, 2012).

En la valoración de la información recibida, la amígdala juega un rol central. Esta se compone de varios núcleos heterogéneos, el primero es el complejo basolateral de la amígdala (BLA) compuesto por los grupos celulares lateral, basal y basomedial; y el núcleo central de la amígdala (CeA) subdividido en lateral y medial (Duvarci y Pare, 2014). La amígdala basolateral se compone de neuronas glutamatérgicas e interneuronas inhibitorias, por otro lado, el núcleo central consta de neuronas GABAérgicas, y entre ambos núcleos se ubican las células intercaladas de naturaleza GABAérgica también (Janak y Tye, 2015; véase Figura 3). Es la región lateral la que recibe información visual, auditiva, somatosensorial, olfativa, del gusto y así como del tálamo (Duvarci y Pare, 2014), las conexiones de la amígdala lateral hacia el núcleo central controlan la reacción a los estímulos recibidos desde la corteza cerebral, mientras que la comunicación entre el área lateral y el complejo basolateral y de este hacia el estriado ventral, núcleo accumbens, controla el desempeño de acciones como son el escape y la evitación que son aversivas (LeDoux y Pine, 2016; Lee y cols., 2017).

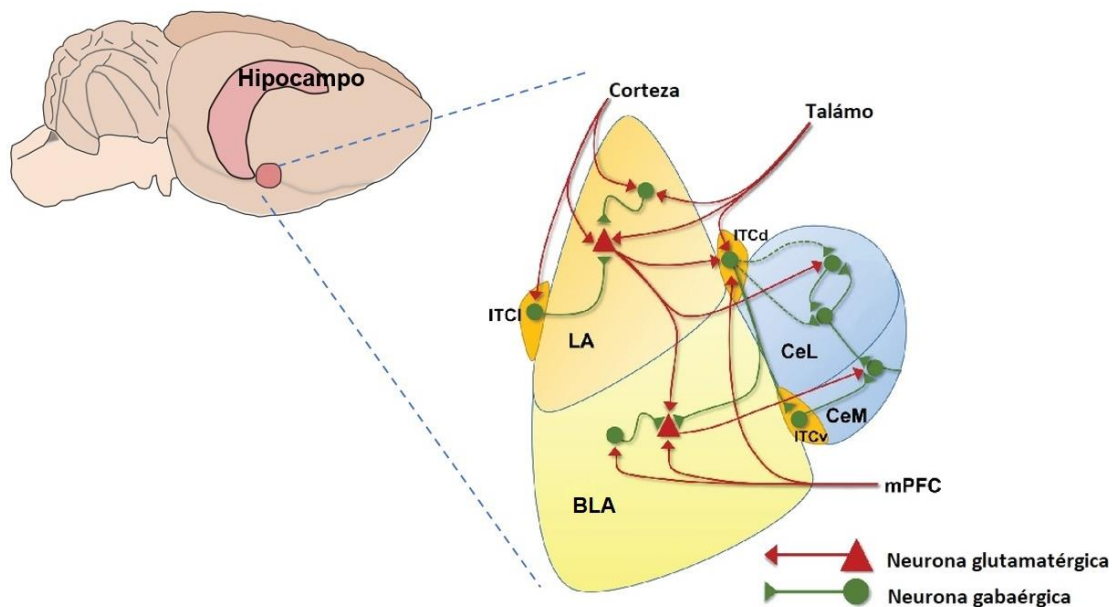


Figura 3. Anatomía y neurotransmisión de la amígdala en la rata. La amígdala se divide en las regiones lateral (LA), basolateral (BLA) y central (Ce: subdividida en lateral y medial), entre los núcleos se encuentran las células intercaladas en sus ubicaciones lateral, dorsal y ventral (ITCl, ITCd e ITCv). La región lateral recibe información excitatoria desde la corteza y el tálamo, mientras que la región basolateral recibe aferencias desde la corteza medial prefrontal (mPFC). A través de la neurotransmisión gabaérgica es como la amígdala asigna un valor emocional a la información aferente para generar respuestas condicionadas, de evitación, inmovilidad, agresión, entre otras. Modificado de Lee y cols. (2017).

El tercer sistema de memoria tiene como estructura principal al estriado dorsal, el cual es parte de los ganglios basales, en conjunto con el estriado ventral son las estructuras basales que reciben la mayor cantidad de información motora proveniente de la corteza (Goodman y Packard, 2018). Aunque en un principio se consideró que el estriado solo participaba en señalización motora, se ha reportado que es una estructura relevante para procesos de memoria y aprendizaje (Packard y Knowlton, 2002). El estriado dorsal se divide en dos regiones anatómica y funcionalmente diferentes, la región dorsolateral y la dorsomedial, la primera media asociaciones entre estímulos y respuestas; la adquisición y expresión de hábitos y la navegación egocéntrica. Por otro lado, el estriado dorsomedial establece asociaciones entre las acciones y los resultados, la navegación allocéntrica y la flexibilidad cognitiva (Goodman y Packard, 2018; Perez y cols., 2022; véase Figura 4).

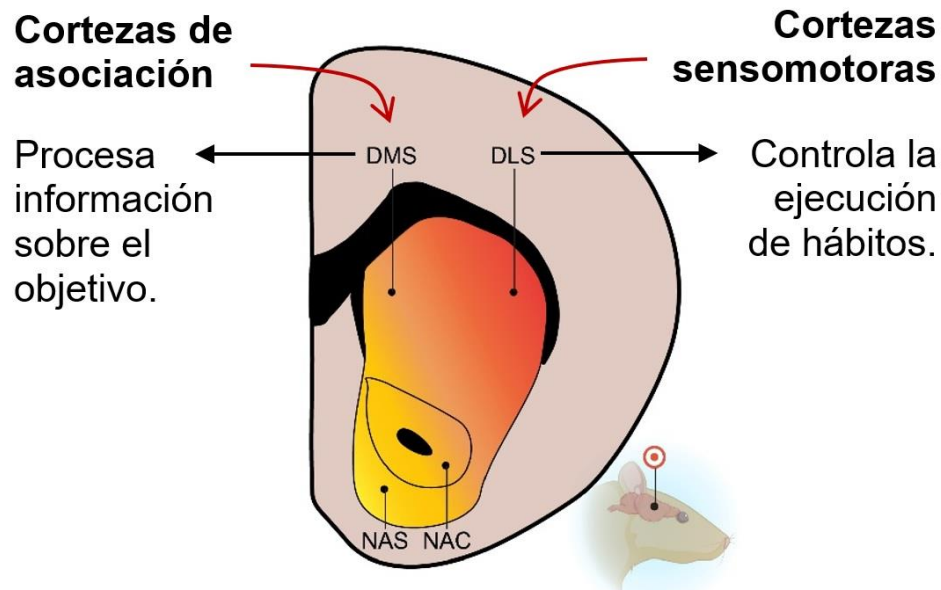


Figura 4. Anatomía de núcleo estriado de la rata. El núcleo estriado se divide en región medial (DMS) y lateral (DLS), se muestra el núcleo accumbens en sus regiones central (NAC) y externa (NAS), ambos integran la región ventral del núcleo estriado. El área medial establece las relaciones entre el objetivo y el resultado, mientras que el estriado lateral contribuye al aprendizaje de tipo estímulo-respuesta que determina el establecimiento de hábitos. Modificado de Collins y cols. (2020).

El estriado dorsolateral ha sido implicado en el aprendizaje estímulo-respuesta y el establecimiento de hábitos (Devan y cols., 2011); en este contexto dicha región establece una asociación entre un estímulo con una respuesta instrumental motora, por otro lado, la región dorsomedial procesa las asociaciones entre la acción y el resultado, es decir el reforzamiento; después de repetir dichas asociaciones varias veces el estímulo genera una respuesta automática motora de manera habitual (Knowlton y Patterson, 2018).

El procesamiento paralelo de la información por parte de los tres sistemas, indica que existen mecanismos competitivos y de cooperación entre ellos, ambos procesos son visibles cuando la lesión en determinado sistema favorece la actividad de los restantes o puede solventar su ausencia, respectivamente (Ferbinteanu, 2019). Además, cuando el procesamiento de la información recibida por parte de dos sistemas conduce al mismo comportamiento se genera una interacción cooperativa, por el contrario, si el

procesamiento produce comportamientos opuestos entonces ocurre la competencia entre sistemas (White y cols., 2013).

En el caso de la interacción cooperativa existe evidencia de que en roedores el aprendizaje temprano en pruebas de memoria depende del sistema del hipocampo y conforme el entrenamiento avanza el desempeño es controlado por el estriado dorsolateral, (Poldrack y Packard, 2003). Adicionalmente, Jacobson y colaboradores (2012) sobreentrenaron a ratas en el laberinto en cruz, una tarea que puede ser resuelta a través de estrategias espaciales o de estímulo-respuesta; posteriormente se realizaron lesiones en el hipocampo y el estriado dorsal, sus resultados mostraron que la afectación en el hipocampo perjudicó la ejecución de la estrategia espacial. Sin embargo, la lesión estriatal no solo interfirió con la estrategia estímulo-respuesta sino también con la espacial, mostrando que cuando un aprendizaje cognitivo se vuelve un hábito se requiere más que el procesamiento del sistema hipocampal, siendo necesario también el procesamiento efectuado por el estriado dorsal (Jacobson y cols., 2012).

Por su parte, la amígdala tiene la capacidad de influir en los dos sistemas restantes y viceversa, por ejemplo, los circuitos que existen entre el hipocampo y la amígdala (Yang y Wang, 2017), permiten que el hipocampo envíe información adicional del ambiente externo hacia la amígdala y así esta última asocia esta información con estados emocionales para generar respuestas autonómicas y del tipo músculo-esqueléticas (White y cols., 2013). En este contexto, la inactivación de la amígdala basolateral con muscimol, un agonista GABAérgico, afectó la consolidación de la memoria en el hipocampo en el paradigma de condicionamiento al miedo (Huff y cols., 2005). También se ha reportado que el valor emocional de un evento es procesado en la amígdala y su respuesta afecta negativamente al hipocampo, mientras que favorece al sistema del estriado dorsal (Goodman y cols., 2017).

Existen proyecciones glutamatérgicas unilaterales desde la amígdala basolateral hacia el estriado ventral; dicha comunicación favorece que la información sensorial y afectiva sea transferida desde la amígdala hacia el estriado ventral donde será asociada con una acción

y por ende con una recompensa (Fareri y Tottenham, 2016). En el caso del estriado dorsal, particularmente la región lateral, se ha mostrado que la amígdala modula la liberación de dopamina en esta estructura a través de sus proyecciones a la sustancia nigra *pars compacta*; dicha comunicación es relevante en la repetición de comportamientos que generan una recompensa significativa, como son las adicciones (Amaya y Smith, 2018).

Factores propios de las tareas que los individuos aprenden pueden determinar qué sistema de memoria obtiene el control del comportamiento del sujeto, como pueden ser: la compatibilidad de la información, la secuencia del entrenamiento, las características sensoriales del ambiente, los parámetros de reforzamiento y el estado emocional del organismo (Packard y Goodman, 2013). Este último aspecto es de particular interés para los objetivos de este trabajo, por lo que se le dará mayor énfasis en las siguientes secciones, sin embargo, al abordar este tema es necesario describir las respuestas al estrés, por lo que se hará una descripción de ellas.

1.3 Respuestas al estrés.

El estrés suele definirse como una amenaza, real o psicológica, a la homeostasis del organismo (Morilak y cols., 2005). Se denomina estresor al estímulo que es capaz de perturbar dicha homeostasis (Howell y Sanchez, 2011), y es el cerebro el órgano encargado del procesamiento de los estresores y de la activación de las respuestas adecuadas (McEwen, 2007), en las cuales ocurre la interacción de múltiples mediadores hormonales, inmunes, metabólicos y neurales; en conjunto a esta respuesta activa y adaptativa hacia los estresores se le denomina alostasis (McEwen y cols., 2015).

Entre las reacciones neurales y hormonales al estrés se encuentran la respuesta rápida dependiente del sistema nervioso simpático, el cual induce la secreción de noradrenalina a nivel central por el locus coeruleus: y de adrenalina por la médula suprarrenal, a nivel periférico (Novais y cols., 2017). Por otro lado, la respuesta lenta está mediada por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y por sus productos de secreción final: los glucocorticoides, siendo los principales el cortisol en el humano y la

corticosterona en los roedores (Joëls, 2018; Marin y cols., 2011). A continuación, se describirán las funciones del sistema nervioso central de ambas respuestas.

1.3.1 Respuesta rápida al estrés.

En la respuesta rápida al estrés el locus coeruleus desempeña una función principal, este núcleo del tallo cerebral ubicado por debajo del cerebelo y en posición lateral al cuarto ventrículo, consta de 3,000 neuronas en los roedores (Poe y cols., 2020); este núcleo extiende sus proyecciones a diversas áreas como son la corteza prefrontal, la neocorteza, el cerebro basal anterior, la amígdala y el hipocampo, entre otras (Breton-Provencher y cols., 2021). El principal neurotransmisor en el locus coeruleus es la noradrenalina; sin embargo, en este núcleo también se han identificado diferentes neuropéptidos como: vasopresina, somatostatina, neuropéptido Y, encefalina, neurotensina, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la galanina (Aston-Jones y Waterhouse, 2016). La noradrenalina liberada por el locus coeruleus participa en el mantenimiento de la atención, la motivación, la respuesta al estrés y la formación de la memoria emocional, entre otras funciones (Glennon y cols., 2019).

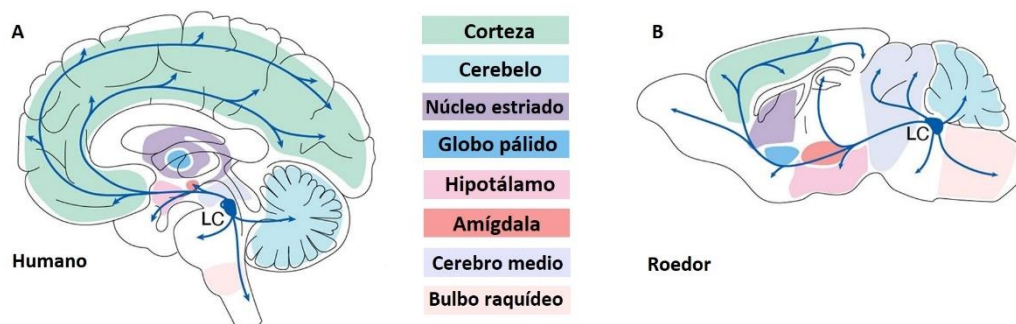


Figura 5. Sistema noradrenérgico del locus coeruleus. Se muestra el locus coeruleus (LC) y en flechas azules las proyecciones noradrenérgicas desde este hacia el resto del cerebro. La noradrenalina liberada modula la excitación y una variedad de respuestas sensoriales y motoras. Modificado de Breton-Provencher y cols., 2021.

La noradrenalina desempeña estas funciones debido a su interacción con dos familias de receptores denominados adrenérgicos, los cuales están acoplados a proteínas G

(Benarroch, 2018); estos se dividen en dos familias de acuerdo con su afinidad por la noradrenalina, los α que tienen una alta afinidad y por otro lado los receptores β de baja afinidad. Adicionalmente; la adrenalina es un agonista de ambos tipos de receptores pero genera un efecto superior en los receptores β adrenérgicos (Tank y Lee Wong, 2015). Pese a que ambos receptores tienen afinidad por ambas catecolaminas, su activación ocasiona efectos fisiológicos diferenciales (Perez, 2020).

Los receptores alfa se subdividen en α_1 y α_2 , los primeros se localizan post-sinápticamente en las sinapsis de los nervios simpáticos; por otra parte los α_2 se expresan en las terminaciones nerviosas presinápticas, donde inhiben la liberación de noradrenalina (Tank y Lee Wong, 2015). A su vez los receptores α_1 se subdividen en α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} , los tres están acoplados a proteínas $G\alpha_q$, por ende su activación ocasiona la activación de la fosfolipasa C y como consecuencia ocurre un incremento en los niveles de calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C (Bauer y Currie, 2020). Se estima que en el cerebro de los roedores la expresión de los receptores α_1 es: ~55% α_{1A} , 35% α_{1B} y 10% α_{1D} (Perez, 2020).

En el caso de los receptores α_2 se subdividen en α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} ; los tres están acoplados a una proteína $G\alpha_i$, cuya activación produce la inhibición de la enzima adenilato ciclasa (Bauer y Currie, 2020). A nivel central el receptor α_{2A} se expresa en el tallo cerebral, la corteza, el septum, hipotálamo, hipocampo y amígdala; el subtipo α_{2B} se encuentra principalmente en el tálamo, mientras que el receptor α_{2C} puede ser localizado en los ganglios basales, el tubérculo olfatorio, el hipocampo y la corteza (Gyires y cols., 2009).

Se han identificado tres subtipos de los receptores β adrenérgicos, los cuales se denominan β_1 , β_2 y β_3 (Strosberg, 1993), estos receptores se encuentran acoplados a proteínas $G\alpha_s$ y particularmente el receptor β_2 está acoplado también a la proteína $G\alpha_i$, las cuales al ser activadas promueven o inhiben la función de la enzima adenilato ciclasa, respectivamente (Bauer y Currie, 2020). En el sistema nervioso central los receptores β_1 se distribuyen en la amígdala basolateral y la corteza cerebral; el receptor β_2 se expresa en el bulbo olfatorio, el hipocampo, tálamo, la corteza piriforme y cerebelar; mientras que el

subtipo β_3 se encuentra en el área ventral tegmental, el hipocampo y la corteza prefrontal (Nicholas y cols., 1993; Wallukat, 2002).

El locus coeruleus presenta distintos patrones de actividad, uno tónico de baja frecuencia (1-2 Hz) observado en estados de reposo y alerta, y el otro de alta frecuencia (3-8 Hz) en respuesta a distintos estímulos sensoriales incluidos los estresores (Sun y cols., 2015). También existe un patrón fásico caracterizado por una baja tasa de activación inicial seguido de una respuesta de alta frecuencia (Poe y cols., 2020). Es debido a estos patrones de disparo que el locus coeruleus puede generar diferentes comportamientos en los individuos (Benarroch, 2018); en la teoría de la ganancia adaptativa se propone que la activación fásica del LC ocurre para ejecutar respuestas conductuales adaptativas, en cambio, la descarga tónica interrumpe comportamientos de baja utilidad para promover la elección de estrategias que promuevan la adaptación (Aston-Jones y Waterhouse, 2016).

Se ha reportado una estimulación tónica de 5 Hz en el locus coeruleus es capaz de generar un comportamiento ansioso usualmente producido por estresores agudos (Sun y cols., 2015); al igual que péptidos como la hormona liberadora de corticotropina, producen estimulación tónica de 5 Hz en este núcleo generando comportamientos ansiosos en los sujetos, siendo la fuente de hormona liberadora de corticotropina la amígdala central (McCall y cols., 2015). Tras la activación del locus coeruleus los efectos facilitadores de la liberación de noradrenalina siguen un patrón en forma de “U” invertida, en un inicio son modestos y dependen de los receptores α_1 , alcanzan su nivel óptimo conforme se incrementan los niveles de noradrenalina, y después disminuyen gradualmente las concentraciones del neurotransmisor, donde intervienen los receptores α_2 (Poe y cols., 2020).

1.3.2 Respuesta lenta al estrés.

Los glucocorticoides liberados al torrente sanguíneo por la activación de la respuesta lenta al estrés son producto del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, cuyos dos primeros componentes son centrales y el tercero es periférico; la glándula suprarrenal

(Uchoa y cols., 2014). El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) es el principal regulador del eje, ya que esta área es la que recibe las señales derivadas de estresores emocionales o cognitivos (Walker y cols., 2010), hay que destacar que muchas de estas señales provienen de diferentes estructuras límbicas, como son la corteza media prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal, siendo esta última el centro integrador de la información límbica que recibe el PVN (Aguilera y Liu, 2012). Dicha información emocional depende de una regulación dual de naturaleza GABAérgica y glutamatérgica; mientras que la información somatosensorial y visceral es mediada por las vías catecolaminérgicas (Kovács, 2013).

Después de la recepción del estresor, las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular secretan y sintetizan *de novo* la hormona liberadora de corticotropina, un neuropéptido de 41 aminoácidos, así como el péptido arginina vasopresina (AVP; Tsigos y Chrousos, 2002). Aunque dicho núcleo es el que presenta la mayor población de neuronas productoras de CRH, otras áreas del cerebro como son el lecho del núcleo de la estría terminal, el núcleo central de la amígdala central, el locus coeruleus, el hipocampo, el núcleo del tracto solitario, la corteza cerebral, el cerebelo y las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal expresan el RNA mensajero de CRH así como el péptido (Aguilera y Liu, 2012). Por esta razón la hormona liberadora de corticotropina también regula procesos como la recompensa, el miedo, la ansiedad, la depresión, el ciclo sueño-vigilia, las funciones cognitivas y ejecutivas (Kovács, 2013).

Los neuropéptidos CRH y AVP son secretados a la circulación portal hipotalámica-hipofisiaria a través de la cual llegan a los corticotropos de la adenohipófisis en donde interactúan con el receptor a la hormona liberadora de corticotropina uno (CRHR1) y con el receptor a vasopresina 1b (Avpr1b), respectivamente (Roper y cols., 2011; Sandi y Pinelo-Nava, 2007; Walker y cols., 2010). Esta señal produce la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) hacia el torrente sanguíneo (Spiga y cols., 2014); por otro lado, el CRH liberado en el lecho del núcleo de la estría terminal y en la región central de la amígdala promueven la actividad en el locus coeruleus el cual, a través de noradrenalina,

influye en regiones de la médula espinal en la sustancia gris lateral simpaticomimética, que se distribuye en la región toraco-lumbar, las cuales incrementan el ritmo cardiaco, la presión arterial, la actividad de la glándula adrenal y disminuyen la función inmune (Kovács, 2013).

La ACTH secretada proviene de un precursor peptídico denominado pro-opiomelanocortina (POMC), este último es una proteína de 231 aminoácidos que experimenta modificaciones postraduccionales y es hendida en siete hormonas biológicamente activas denominadas melanocortinas (Metherell y cols., 2006). Los efectos fisiológicos de estas hormonas dependen de su interacción con los receptores a melanocortinas (MCRs), de los cuales se han descrito cinco subtipos (MCR1 a MCR5), estos están acoplados a proteínas G y activan cascadas de señalización intracelulares (Markov y cols., 2023).

La ACTH tiene la capacidad de activar a los cinco receptores antes mencionados, sin embargo, el receptor a melanocortina tipo 2 (MCR2) solo puede ser activado por ACTH, el MCR2 se expresa ampliamente en la corteza de glándula adrenal, pero con mayor intensidad en la zona fasciculata de la misma (Novoselova y cols., 2019); en esta área la interacción de ACTH con el MCR2 aumenta la expresión de la proteína reguladora aguda esteroideogénica la cual importa colesterol de la membrana interna mitocondrial (Nicolaidis y cols., 2000), a su vez la ACTH activa la producción de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) así como un aumento en la concentración de calcio intracelular; este y la proteína cinasa A promueven la transcripción de factores que modulan la actividad de las enzimas reguladoras de la síntesis *de novo* de glucocorticoides a partir del colesterol que fue importado desde la mitocondria (Gallo-Payet y Payet, 2003; Spiga y cols., 2014; Veo y cols., 2011).

La glándula suprarrenal no solo sintetiza glucocorticoides, también produce otros esteroides en cada una de las zonas en las que se divide su corteza, la región más externa y adyacente a la cápsula se denomina glomerulosa, las células de esta área almacenan pequeñas cantidades de lípidos y producen mineralocorticoides como la aldosterona; la

siguiente zona y la más extensa es la fasciculata, la cual alberga grandes cantidades de colesterol y se subdivide en zona interna y externa, aquí es donde se sintetizan los glucocorticoides, posteriormente se ubica una zona de demarcación que no expresa enzimas esteroideas y por último está la zona reticularis, en la cual se producen los andrógenos (Gallo-Payet y Battista, 2014).

La segunda región de la glándula suprarrenal es la médula, esta se encuentra en el centro y rodeada por la corteza. Ante el miedo intenso, el estrés metabólico o el ejercicio las células cromafines que conforma a la médula secretan adrenalina (70%) y noradrenalina (30%), hormonas necesarias para la respuesta de “*lucha o escape*” (Lymperopoulos y cols., 2016). Esta respuesta secretora depende de una rápida elevación en el calcio intracelular, lo cual ocurre a través de canales de calcio-dependientes de voltaje que se abren por despolarizaciones de la membrana producidas por acetilcolina (Carbone y cols., 2019). Las catecolaminas que serán secretadas, así como ATP, GABA, opioides y otros péptidos se encuentran almacenados en gránulos secretores (Fung y cols., 2008).

Los glucocorticoides secretados por la señalización de la ACTH tienen efecto en todos los órganos del cuerpo, donde promueven funciones metabólicas, proinflamatorias, cardiovasculares y antiinflamatorias; particularmente en el cerebro los glucocorticoides ejercen efectos cognitivos, emocionales y en el comportamiento (den Boon y Sarabdjitsingh, 2017). En el eje HHA los glucocorticoides tienen la capacidad de inhibir su propia secreción, a través de asas de retroalimentación negativa (Spiga y cols., 2014). Al ingresar al cerebro los glucocorticoides, cortisol en el humano y corticosterona en la rata, disminuyen la expresión de CRHR1 y de Avpr1 en la adenohipófisis, como resultado se inhibe la liberación de ACTH, este mecanismo se denomina asa corta de retroalimentación negativa (Tasker y cols., 2006). A nivel del núcleo paraventricular estas hormonas inhiben la secreción de CRH (Uchoa y cols., 2014; véase la Figura 6). Adicionalmente, áreas como el hipocampo y la amígdala pueden regular de manera positiva o negativa la actividad del eje HHA (Reul y cols., 2015).

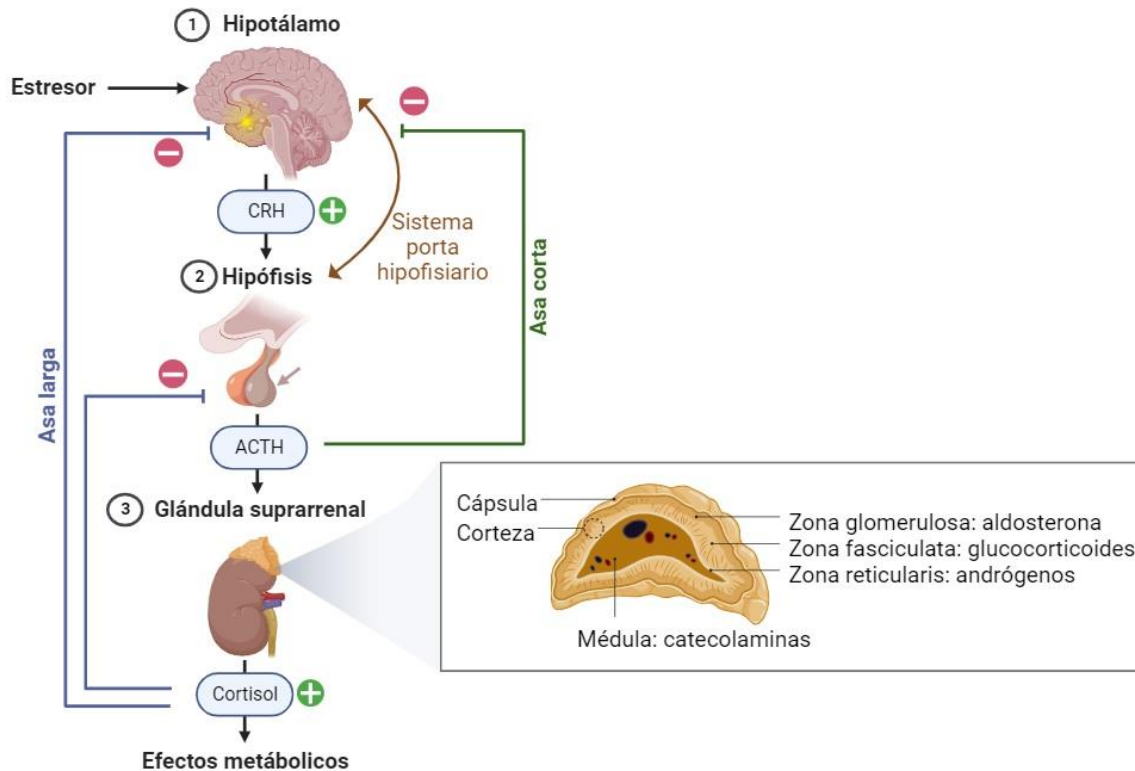


Figura 6. Activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ante un estímulo estresante. Al percibir un estresor, el núcleo paraventricular del hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH), esta actúa en la hipófisis anterior para liberar a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) la cual se transporta en el torrente sanguíneo y llega a las glándulas adrenales donde estimula a la corteza para la liberación de glucocorticoides. El eje se autorregula a través de asas de retroalimentación negativa que detienen la secreción de CRH y de ACTH. Modificado de Spiga y cols. (2011).

Adicionalmente, de la secreción de glucocorticoides producida por estresores estas hormonas tienen liberación pulsátil a lo largo del día, caracterizada por un pico de secreción justo antes del inicio de la fase activa a las 07:00, además de otros dos picos, aunque de menor amplitud, a las 13:00 y 18:00 horas, posteriormente los niveles circundantes de glucocorticoides van disminuyendo hasta alcanzar su punto más bajo justo antes del inicio de la fase inactiva a las 21:00 horas (Chan y Debono, 2010; Joëls, 2018). Se ha descrito que este ritmo alberga a su vez actividad ultradiana, ya que existen pulsos rápidos de secreción con frecuencia de casi una hora cuyas amplitudes van incrementando cerca del inicio de la fase activa (den Boon y Sarabdjitsingh, 2017). Se considera que dicha secreción ultradiana tiene que ver con el tiempo que tarda la síntesis *de novo* de los glucocorticoides, después de la señal por ACTH los niveles de estas

hormonas alcanzan su pico de secreción luego de 15 a 30 minutos y regresan a su estado basal una hora después (de Kloet, 2014).

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo es el responsable de controlar el ritmo circadiano de producción de glucocorticoides, al modular la liberación de CRH y subsecuentemente de ACTH (Spiga y cols., 2014). A nivel de la glándula suprarrenal la expresión de los genes reloj determina la expresión del receptor MCR2 y de la proteína reguladora aguda esteroidogénica, elementos necesarios para que ocurran los efectos del ACTH. Además, el núcleo supraquiasmático puede controlar este ritmo independientemente del eje HHA, a través del nervio esplácnico el cual comunica a las neuronas de la columna intermedio-lateral de la médula espinal con las glándulas suprarrenales, recibiendo así información del PVN que a su vez está regulado por el núcleo supraquiasmático (den Boon y Sarabdjitsingh, 2017).

Las funciones de los glucocorticoides dependen de la interacción con sus receptores. El receptor a glucocorticoides (GR) y el receptor a mineralocorticoides (MR) pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares (Reul y de Kloet, 1985; Spiga y cols., 2014), por lo cual ejercen sus acciones a nivel genómico (Sapolsky y cols., 2000). Ambos son afines a la corticosterona, pero de manera diferencial, el MR tiene una afinidad 10 veces mayor con una constante de afinidad K_d de 0.5 nM, respecto del GR con una afinidad: K_d 5.0 nM; (Oitzl y cols., 2010). Dada la afinidad de cada uno de los receptores hacia la corticosterona su función también es diferencial, por lo que lo describiré a continuación de manera separada.

1.4 El receptor para los glucocorticoides.

En condiciones basales el GR reside principalmente en el citoplasma, como parte de un complejo integrado por las proteínas de choque térmico 90 y 70, la chaperona p23 y las inmunofilinas FKBP51 y 52 (Cruz-Topete y Cidlowski, 2015). Al unirse a su ligando el receptor a glucocorticoides experimenta un cambio conformacional, separándose del complejo de proteínas chaperonas y se transloca al núcleo, se dimeriza y entonces

promueve o reprime la transcripción de genes a través de tres mecanismos: uniéndose a elementos de respuesta a glucocorticoides en el ADN, acoplándose a otros factores de transcripción, o bien a través de la regulación compuesta en la que se une directamente al ADN y a la vez interactúa con factores de transcripción adyacentes (Viho y cols., 2019).

Los efectos genómicos clásicos de la activación del receptor a glucocorticoides ocurren en un lapso que va de minutos a horas, sin embargo, existe evidencia que indica que el GR también activa mecanismos no genómicos que generan respuestas celulares más rápidas y que no requieren cambios en la expresión génica, ya que ocurre la expresión de GR a nivel membranal (Oakley y Cidlowski, 2013). Dichos mecanismos consisten en intervenir en las vías de señalización de las cinasas activadas por mitógenos o de las proteínas cinasas B (AKT), entre otros (Tasker y Herman, 2011).

El receptor a glucocorticoides está codificado en un solo gen formado por 9 exones, el empalme alternativo del último exón origina dos isoformas del GR, denominadas GR α y GR β ; la diferencia entre ambos es la longitud de una secuencia de aminoácidos en el extremo N-terminal de la proteína, siendo de 50 residuos en el caso del GR α , y de 15 aminoácidos en el GR β (Oakley y Cidlowski, 2013). Esta diferencia le otorga propiedades muy particulares a cada isoforma, la activación de GR α conduce a todos los efectos conocidos de los glucocorticoides; mientras que el GR β no se une a estas hormonas, incluso se desconoce a la fecha su ligando endógeno, reside exclusivamente en el núcleo celular donde no activa la transcripción y ante la expresión de GR α inhibe la actividad génica de este último (Ramamoorthy y Cidlowski, 2016).

En el humano se han descrito 14 isoformas del receptor a glucocorticoides, generadas a partir de dos mecanismos diferentes, primero a través de empalme alternativo: las ya mencionadas GR α y GR β además de GR γ , GR-P, GR-A y GR-10. Por otro lado, la iniciación alternativa de la traducción del ARN mensajero del GR genera las isoformas GR α -A, GR α -B, GR α -C1, GR α -C2, GR α -C3, GR α -D1, GR α -D2 y GR α -D3 (Deploey y cols., 2023). La expresión de cada uno de estos receptores es tejido-específica, presentando afinidad diferencial por

el cortisol y así como activación de genes particulares, algunos siendo pro-apoptóticos y otros anti-apoptóticos. Adicionalmente, en algunos tipos de cáncer resistentes a tratamiento con glucocorticoides se ha mostrado alteraciones en la expresión de algunas de estas isoformas (Meduri y Chrousos, 2020); por ejemplo, en el mieloma múltiple los niveles de GR α disminuyen mientras que la expresión de la isoforma GR-P aumenta, dicho patrón otorga resistencia a la dexametasona a los pacientes con esta enfermedad (Sánchez-Vega y cols., 2006).

En el caso de la rata y el ratón durante mucho tiempo solo se identificó la expresión del receptor GR α , sin embargo, el grupo de Hinds (2010) mostró la presencia del ARNm y de la proteína del receptor a glucocorticoides β en el bazo, hígado y riñón del ratón, teniendo este receptor características bastante similares al GR β humano (Hinds y cols., 2010). Posteriormente se identificó el receptor GR β en la rata, expresado en los mismos órganos antes mencionados, agregándose: el timo, el pulmón, músculo esquelético, corazón y tejido adiposo (DuBois y cols., 2013).

La expresión de los receptores a glucocorticoides en varias zonas del cerebro de la rata, tanto en neuronas, como en las células gliales ha sido reportada previamente, siendo más abundantes en las neuronas secretoras de CRH del hipotálamo, en los corticotropos de la hipófisis, el sistema límbico y en neuronas monoaminérgicas del tallo cerebral (De Kloet y cols., 1998). Algunos de los efectos de la activación del receptor a glucocorticoides en el cerebro son: incrementar la disponibilidad de los canales de calcio tipo “L” en la membrana celular de neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo (Joëls y cols., 2013), en esta misma región el GR promueve la potenciación a largo plazo al aumentar la expresión de subunidades del receptor a glutamato (Joëls y Krugers, 2007). Además, la hiperpolarización de la membrana dependiente de serotonina, al igual que los efectos excitatorios de los receptores β adrenérgicos, se ven aumentados al activarse el GR (de Kloet y cols., 2018).

1.5 El receptor a mineralocorticoides.

En el citoplasma celular el receptor a mineralocorticoides se encuentra asociado a la proteína de choque térmico 90 y a otras proteínas chaperonas, al unirse con su ligando el MR experimenta un cambio conformacional y se transloca al núcleo donde interactúa con los elementos de respuesta a hormonas en el ADN, mediando la activación o represión transcripcional en conjunto con otros cofactores transcripcionales (Yang y cols., 2023).

El receptor a mineralocorticoides se expresa en tejidos epiteliales del hígado, el colon distal, las glándulas salivales, el oído interno y regiones distales del riñón, donde su ligando principal es la aldosterona, esta interacción permite el control del transporte epitelial de sodio y potasio (de Kloet y Joëls, 2017). Además, el MR se expresa también en tejidos no epiteliales como son el corazón, la piel, placenta, ovarios, tejido adiposo y en los testículos (Yang y cols., 2023). En el cerebro la presencia del receptor a mineralocorticoides está restringida a las áreas límbicas como el hipocampo y la amígdala además de la corteza prefrontal y el núcleo del tracto solitario, en estas zonas el receptor tiene afinidad por la corticosterona o cortisol (ter Heegde y cols., 2015).

La afinidad del MR por aldosterona o corticosterona depende de la expresión de la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa (11β -HSD), de esta existen dos isoenzimas la 11β -HSD1 y la 11β -HSD2, la primera convierte a la 11-dehidrocorticosterona a corticosterona activa, y la segunda realiza la reacción inversa, inactivando a la corticosterona (Woods y Tomlinson, 2015). Los tejidos epiteliales del riñón expresan la 11β -HSD2, lo cual permite que ocurra la unión de aldosterona con el receptor a mineralocorticoides; por otro lado, en el cerebro particularmente en el hipocampo se expresa la isoforma 11β -HSD1, ocasionando que el MR sea solo afín a la corticosterona (de Kloet y Joëls, 2017). Adicionalmente, a nivel central la concentración de este último glucocorticoide es 100 veces superior a la aldosterona (Yang y cols., 2023).

En la rata se han reportado cinco isoformas del receptor a mineralocorticoides, tres de ellas denominadas α , β y γ provienen del empalme alternativo del primer exón del gen del

receptor; existen otras dos designadas como rMRln12 y rMRdel10 que son generadas a partir de la inserción o deleción de pares de bases, respectivamente (Gaudenzi y cols., 2023). La isoforma más abundante en el hipocampo adulto es la MR α , mientras que la expresión del MR β y el MR γ es dependiente de la etapa del desarrollo en la que se encuentre el sujeto (Vázquez y cols., 1998).

Dada la mayor afinidad del receptor a mineralocorticoides por la corticosterona, en comparación al GR, se ha descrito que el MR se encuentra ocupado cuando los niveles de corticosterona son basales y durante los picos de secreción ultradiana de esta hormona (Fitzsimons y cols., 2016). Lo anterior indica que en ausencia de estresores, el receptor a mineralocorticoides se localiza principalmente en el núcleo, además la administración de su antagonista específico el RU28318 genera que el pico de secreción de corticosterona que antecede al inicio de la fase activa sea de mayor amplitud, lo cual confirma la función del MR como un regulador del eje HHA (Joëls y de Kloet, 2017).

Las funciones no genómicas que han sido reportadas para el receptor a mineralocorticoides son: la administración de corticosterona conjugada con albúmina en neuronas de la región CA1 del hipocampo incrementó rápidamente las corrientes miniatura postsinápticas excitatorias, las cuales generaron la liberación de vesículas que contienen glutamato; este efecto fue independiente de la síntesis de proteínas y se ocasionó con una dosis de 10nM de corticosterona, superior a la que activa el receptor MR nuclear (Karst y cols., 2005). Este receptor membranal activado por corticosterona presinápticamente activa la vía de señalización de las cinasas activadas por señales extracelulares (ERK 1/2) y en la postsinápsis las vías reguladas por proteínas G (Joëls y de Kloet, 2017).

Las funciones rápidas antes descritas y que requieren una mayor concentración de corticosterona indican que el receptor a mineralocorticoides también tiene funciones en la respuesta al estrés, por lo que se ha sugerido que este receptor está involucrado en incrementar la vigilancia y la atención, además de promover el uso de estrategias cognitivas menos demandantes, es decir el MR optimiza el comportamiento en respuesta

al estrés (Vogel y cols., 2016). En las siguientes secciones se abordará el efecto de las respuestas al estrés sobre el aprendizaje y la memoria (McGaugh, 2013).

1.6 Sistema noradrenérgico y la memoria.

Las funciones cognitivas como la atención, la percepción, la memoria de trabajo y la toma de decisiones tienden a fluctuar en un ambiente en constante cambio, por ejemplo: el foco a donde se dirige la atención puede modificarse repentinamente al activarse una alarma o iniciar una emergencia (Totah y cols., 2019). El sistema noradrenérgico central integrado por el locus coeruleus y la noradrenalina se encarga de regular dichas funciones facilitando las respuestas conductuales rápidas ante cambios ambientales, estas acciones tienen efectos a corto y a largo plazo (Berridge y cols., 2012).

Previamente se ha reportado que la noradrenalina actúa a través de los receptores noradrenérgicos α_1 , α_2 y β , los cuales se expresan en la corteza prefrontal, un área involucrada en las funciones cognitivas como son la memoria de trabajo, la toma de decisiones y los procesos motivacionales (Cerpa y cols., 2021). La activación de dichos receptores en esa región tiene efectos diferenciales; en condiciones de estrés incrementa la liberación de noradrenalina lo que ocasiona que los receptores α_1 supriman el disparo neuronal afectando a la memoria de trabajo. Por otro lado, la alta afinidad por NE del receptor α_2 facilita este tipo de memoria, en el caso de la familia β , el bloqueo del receptor β_1 o la estimulación del β_2 mejoran dicho proceso, el cual depende principalmente del nivel de atención del sujeto (Berridge y Spencer, 2016).

Existen abundantes proyecciones del locus coeruleus hacia el hipocampo, aunado a esto se ha mostrado que la administración de noradrenalina en esta estructura mejora la memoria espacial de los sujetos (Mello-Carpes y cols., 2016). La activación de los receptores beta adrenérgicos en el hipocampo favorece la potenciación a largo plazo de diferentes maneras, lo que a su vez provoca una disminución en el umbral que se requiere para la inducción del proceso, facilita la permeabilidad de los receptores a glutamato NMDAR así como la despolarización de la membrana y la fosforilación de los receptores

AMPA; esta activación es crucial para que ocurra la potenciación a largo plazo (O'Dell y cols., 2015).

La consolidación de la memoria emocional se asocia con la activación del sistema noradrenérgico en la amígdala (McGaugh y cols., 2002). Este tipo de memoria constantemente es evaluada en la prueba de evitación inhibitoria, la cual se realiza en un dispositivo con dos compartimentos conectados por una puerta, uno iluminado y otro oscuro. Al introducir al sujeto al compartimento iluminado este ingresa al espacio oscuro, dado que tiene aversión por la luz; al acceder al compartimento oscuro se cierra el acceso y el sujeto recibe un choque eléctrico en las patas y, 24 horas después se vuelve a ingresar al sujeto al espacio iluminado; mientras más tiempo tarde en ingresar al espacio oscuro se considera que tiene mejor memoria (Kryptos y cols., 2015).

En la prueba de evitación inhibitoria el choque eléctrico en las patas que se aplica al sujeto incrementa los niveles de noradrenalina en la amígdala y los mantiene elevados hasta dos horas después de haber concluido el entrenamiento, además dicho incremento se asocia con una alta retención de la información aprendida 24 horas después (Roosendaal y Hermans, 2017). De manera similar en la prueba de discriminación por evitación inhibitoria, la infusión bilateral en la amígdala basolateral de 1 μg de noradrenalina inmediatamente después del entrenamiento produjo un incremento en la retención, respecto del control que recibió solución salina, cuando la memoria se evaluó 2 y 28 días después del entrenamiento (Atucha y cols., 2017).

La amígdala también expresa receptores α adrenérgicos, en particular el subtipo α_2 está involucrado con la liberación de noradrenalina en dicha estructura. Al bloquearlos con diferentes dosis (0.2, 0.3 y 0.4 μg) del antagonista selectivo idazoxan antes y después del entrenamiento de la prueba de evitación inhibitoria se obtuvo que la dosis de 0.3 μg fue la que incrementó la latencia de retención 48 horas después, y esta dosis fue aún más efectiva cuando se administró post-entrenamiento, lo cual demuestra que se requiere noradrenalina para consolidar la memoria (Ferry y McGaugh, 2008). Al contrario, el bloqueo de los receptores α_1 adrenérgicos en la amígdala basolateral con diferentes dosis (0.1, 0.3 y

1.0 μg) de prazosin después del entrenamiento disminuyó la latencia de retención en la prueba de evitación inhibitoria, respecto de sus controles (Ferry y cols., 1999a).

La activación post-entrenamiento de los receptores α_1 adrenérgicos en la BLA con 0.1, 1.0 y 10 μg de fenilefrina o de 0.2 μg de yohimbina, mejoró la memoria en la prueba de evitación inhibitoria. Sin embargo, al administrar estos fármacos en conjunto con 1.0 μg de atenolol, un antagonista selectivo de los receptores beta adrenérgicos, ocurrió un efecto amnésico en los sujetos tratados respecto del control (Ferry y cols., 1999a). Además, la administración de 0.2 nmol de un análogo sintético de la adenosín monofosfato cíclico (cAMP), el producto de la activación de los receptores beta adrenérgicos, en la amígdala basolateral después del entrenamiento en la prueba de evitación inhibitoria incrementó la latencia de retención aun cuando fue coadministrado con prazosina, un alfa bloqueador (Ferry y cols., 1999b). Estos resultados muestran que la activación de los receptores β adrenérgicos es el principal modulador de la consolidación de la memoria (McGaugh y Roozendaal, 2002).

El propranolol es un bloqueador no selectivo de los receptores β adrenérgicos, se absorbe completamente en el intestino delgado, se metaboliza en el hígado y tiene una alta solubilidad en lípidos, esta última característica permite que cruce la barrera hematoencefálica por lo que su administración periférica también tiene efectos centrales (Cojocariu y cols., 2021). Este fármaco también es ampliamente usado para evitar la consolidación y reconsolidación de la información traumática, ya que funciona como un inhibidor de la síntesis de proteínas (Lonergan y cols., 2013).

El bloqueo de los receptores β adrenérgicos en la amígdala disminuye la retención de la información con componentes emocionales, es por esto que Introini-Collinson y cols., (1996) realizaron la infusión post-entrenamiento de propranolol con una dosis de 3 μg en la amígdala a un grupo de ratas, posteriormente en la prueba de evitación inhibitoria, los sujetos tratados tuvieron menor latencia de retención respecto a sus controles (Introini-Collinson y cols., 1996). En la prueba de reconocimiento de objetos en contexto, la cual es considerada poco aversiva, la infusión post-entrenamiento de propranolol en la amígdala

basolateral con las dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 μg , produjo una disminución dosis dependiente del índice de exploración (Barsegyan y cols., 2014); resultados similares fueron obtenidos con el mismo tratamiento en la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (Roosendaal y cols., 2008).

Utilizando la prueba de memoria anterior, la administración sistémica de 2 mg/Kg de propranolol antes del entrenamiento también disminuyó el índice de reconocimiento de los sujetos cuando la memoria se evaluó 24 horas después del aprendizaje (Dornelles y cols., 2007). Esta evidencia muestra que en una prueba de memoria que involucra estrés moderado también participan los receptores β adrenérgicos.

En pruebas de memoria espacial como es el laberinto acuático de Morris la administración sistémica de 5 mg/Kg de propranolol a ratas después del entrenamiento incrementó la latencia de escape 24 horas después durante la recuperación de la memoria. Adicionalmente, de acuerdo a su desempeño en la prueba se clasificaron los sujetos en las categorías de alto y bajo aprendizaje; en el primer grupo los efectos de propranolol fueron más intensos respecto a los sujetos del segundo grupo (Cahill y cols., 2000). En la misma prueba de memoria espacial la administración sistémica de 1 y 3 mg/Kg de propranolol a ratas antes del entrenamiento causó una disminución del tiempo que los sujetos pasaron en el cuadrante donde se ubicó la plataforma durante el entrenamiento 24 horas después, (Murchison y cols., 2004). Los resultados anteriores indican que el bloqueo de los receptores β adrenérgicos antes del entrenamiento o previo a la recuperación de la memoria generan déficits.

La administración sistémica de 0.5 mg/Kg de propranolol fue suficiente para incrementar el número de errores cometidos en una prueba de discriminación espacial, en ratas que previamente habían recibido estimulación del locus coeruleus (Devauges y Sara, 1991). Una afectación en la memoria también fue obtenida aplicando el mismo protocolo de administración de propranolol en la prueba de evitación inhibitoria (Gold y van Buskirk, 1978). En la Tabla 1 se resumen los efectos de algunos agonistas y antagonistas adrenérgicos, así como sus efectos en diferentes pruebas de memoria.

Tabla 1. Efecto de la administración de agonistas y antagonistas adrenérgicos sobre la memoria.

Receptor	Agonista	Antagonista	Dosis mg/Kg	Administración	Cepa	Prueba	Efectos	Referencia
α_1 α_2 $\alpha_{1,2}$ β_1 β_2		Prazosina Yohimbina Fentolamina Atenolol Zinterol Propranolol	0.5 1 5 5 1 0.5	30 min antes de las pruebas. Vía subcutánea.	Sprague-Dawley	Evitación inhibitoria	Disminuyó la latencia de retención, es decir se afectó la memoria.	Sternberg y cols., 1985
β_1	Clembuterol		3 pmol	Inmediatamente después de finalizado el entrenamiento. Infusión en la BLA.	Sprague-Dawley	Evitación inhibitoria	Aumentó la latencia de retención respecto del vehículo, mejoró la memoria.	Ferry y cols., 1999a
α (no selectivo)	Fenilefrina		10 μg	Inmediatamente después de finalizado el entrenamiento. Infusión en la BLA.	Sprague-Dawley	Evitación inhibitoria	Aumentó la latencia de retención respecto del vehículo, mejoró la memoria.	Ferry y cols., 1999b
β_2		Propranolol	5	Inmediatamente después de finalizado el entrenamiento. Vía subcutánea.	Sprague-Dawley	Laberinto acuático de Morris	El tratamiento aumentó la latencia de escape, afectando la memoria de largo plazo.	Cahill y cols., 2000
α_2		Idazoxan	0.2, 0.3 y 0.4 μg	20 minutos antes e inmediatamente después de finalizado el entrenamiento. Infusión en BLA.	Sprague-Dawley	Evitación inhibitoria	El fármaco mejoró la memoria de manera dosis dependiente al ser administrado después del entrenamiento.	Ferry y McGaugh, 2008
β_2 β (no selectivo) β_1		Propranolol Sotalol Betaxolol	0.3, 1 y 3 3 1	30 minutos antes de la prueba.	Hembras Fisher 344	Condicionamiento al miedo.	El fármaco afectó la memoria de manera dosis-dependiente. No hubo efectos sobre la memoria respecto del control. Generó afectación en la memoria respecto del control.	Muchirson y cols., 2008

BLA= amígdala basolateral.

Las experiencias con componentes emotivos también generan la liberación de adrenalina a nivel periférico, esta hormona no cruza la barrera hematoencefálica, aun así, influye en la consolidación de la memoria. A través las fibras ascendentes del nervio vago, la adrenalina

periférica estimula al núcleo del tracto solitario, este se comunica con el locus coeruleus cuyas proyecciones generarán la liberación de noradrenalina en la amígdala (McIntyre y cols., 2012). En la siguiente sección se abordará la influencia de otra hormona de secreción periférica sobre los procesos de memoria y aprendizaje, como son los glucocorticoides.

1.7 Los glucocorticoides y la consolidación de la memoria.

La activación de la respuesta lenta al estrés mediada por glucocorticoides, también influye en la consolidación de la memoria (Roosendaal y McGaugh, 2011). Parte de la evidencia que sustenta lo anterior proviene del efecto de la adrenalectomía sobre el desempeño de los sujetos en pruebas de memoria espacial. Conrad y Roy (1993) extrajeron las glándulas adrenales de ratas macho, y 7 y 22 semanas después las evaluaron en el laberinto acuático de Morris y en el laberinto radial de ocho brazos, respectivamente; en la primera de las pruebas los sujetos tuvieron un aprendizaje más lento, asociado a una reducción en el tamaño del giro dentado del hipocampo hasta de un 80 %; en el caso del laberinto radial no se obtuvieron resultados significativos (Conrad y Roy, 1993).

Los periodos post-adrenalectomía para evaluar la memoria de los sujetos van desde los cuatro días, cuando las ratas entrenadas en el laberinto radial de ocho brazos mostraron déficits en su memoria de largo plazo, lo cual estuvo relacionado con niveles bajos de corticosterona en el suero (Vaher y cols., 1994). Aunado a esto, Oitzl y de Kloet (1992) probaron a ratas macho en el laberinto acuático de Morris tres días después de la adrenalectomía y, obtuvieron un aumento en el tiempo que tardaron los sujetos en aprender la prueba, así como la ejecución de un patrón de nado al azar para resolverla (Oitzl y de Kloet, 1992).

La ablación de las glándulas suprarrenales provoca una aceleración en la apoptosis, así como un incremento en la proliferación neuronal en el giro dentado, particularmente de las neuronas granulares (Krugers y cols., 2007). Se ha mostrado que en dichas células la ausencia de glucocorticoides endógenos ocasiona una reducción en la longitud del árbol dendrítico, así como en el número de sus ramificaciones (Wossink y cols., 2001). También

ocurren modificaciones eléctricas en esta capa granular del giro dentado, como son una disminución de la potenciación a largo plazo y un aumento en la amplitud de las corrientes de calcio, en conjunto estas modificaciones en esta área son las que generan los déficits en la memoria espacial (Karst y Joëls, 2001; Krugers y cols., 2007).

Un método diferente al quirúrgico y reversible, para bloquear la secreción de glucocorticoides es la administración de metirapona, este fármaco es un inhibidor selectivo de la enzima 11β -hidroxilasa, la cual convierte la desoxicorticosterona a corticosterona (Murata y cols., 2016). Tras la administración de este fármaco la disminución de corticosterona en el suero activa al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ocurre la liberación de ACTH pero esta no genera la síntesis de los glucocorticoides en la corteza suprarrenal dado que la 11β -hidroxilasa está bloqueada, el precursor desoxicorticosterona comienza entonces a acumularse en la sangre y en la orina donde puede ser cuantificado fácilmente (Toro y cols., 2009). El efecto de la metirapona es tiempo dependiente, ya que, diez minutos después de su administración ocurre una disminución del 10 % en los niveles de corticosterona, pero 3 horas después se obtienen reducciones de hasta un 75% (Jenkins y cols., 1958).

En el aprendizaje y la memoria la metirapona tiene efectos dosis-dependientes. Roozendaal y cols., en 1996, administraron a ratas 25 y 50 mg/Kg de este fármaco por vía subcutánea 90 minutos antes del entrenamiento en el laberinto acuático de Morris; solo con la dosis más alta obtuvieron un incremento en la latencia de escape, respecto del control. En la prueba de condicionamiento al miedo de contexto, la administración subcutánea de 50 y 100 mg/Kg de metirapona 90 minutos antes del entrenamiento, disminuyó de manera dosis-dependiente la inmovilidad que los sujetos 24 horas y 7 días después del entrenamiento (Cordero y cols., 2002). Cuando se administraron dosis mayores de metirapona se activaron las respuestas al estrés, así con 200 mg/Kg de este fármaco, administrados sistémicamente, se exacerbó la secreción de ACTH incluso ocho días después de la administración, a la par que disminuyó la expresión del receptor a

glucocorticoides en el giro dentado y en la región CA1 del hipocampo (Rotllant y Armario, 2005).

Otra estrategia farmacológica para evaluar el efecto de la señalización por glucocorticoides sobre los procesos de memoria y aprendizaje es la utilización de agonistas y antagonistas selectivos. La infusión en la amígdala basolateral de RU 28362, un androstano sintético y agonista de los receptores a glucocorticoides, inmediatamente después del entrenamiento en la prueba de evitación inhibitoria mejoró la memoria de los sujetos 48 horas después (Rooszendaal y McGaugh, 1997a). En pruebas de memoria no aversivas como la de reconocimiento de objetos novedosos la administración de 3 y 10 ng de RU 28362 en la corteza prelímbica aumentó el índice de exploración cuando la memoria se evaluó 24 horas después (Barsegyan y cols., 2019).

El antagonista del receptor a glucocorticoides más usado es el RU-486 conocido también como mifepristona, desarrollado en 1980, este esteroide sintético también tiene actividad anti progestágena. Es por este efecto que al ser administrado en conjunto con prostaglandinas genera una efectividad del 97 % en la interrupción del embarazo temprano (Ulmann y cols., 1990). La mifepristona antagoniza al receptor a glucocorticoides de manera parcial pasiva, al evitar el reclutamiento de su coactivador, que es necesario para la activación del GR (Kauppi y cols., 2003). Sin embargo, este complejo del antagonista unido al GR puede translocarse al núcleo donde interactúa con el correpressor del receptor nuclear (NCoR) y el mediador silenciador de receptores a retinoides y tiroideos (SMRT), ambas proteínas reprimen la transcripción de genes, dicho efecto se denomina antagonismo activo (Schoch y cols., 2010; Véase la Figura 7).

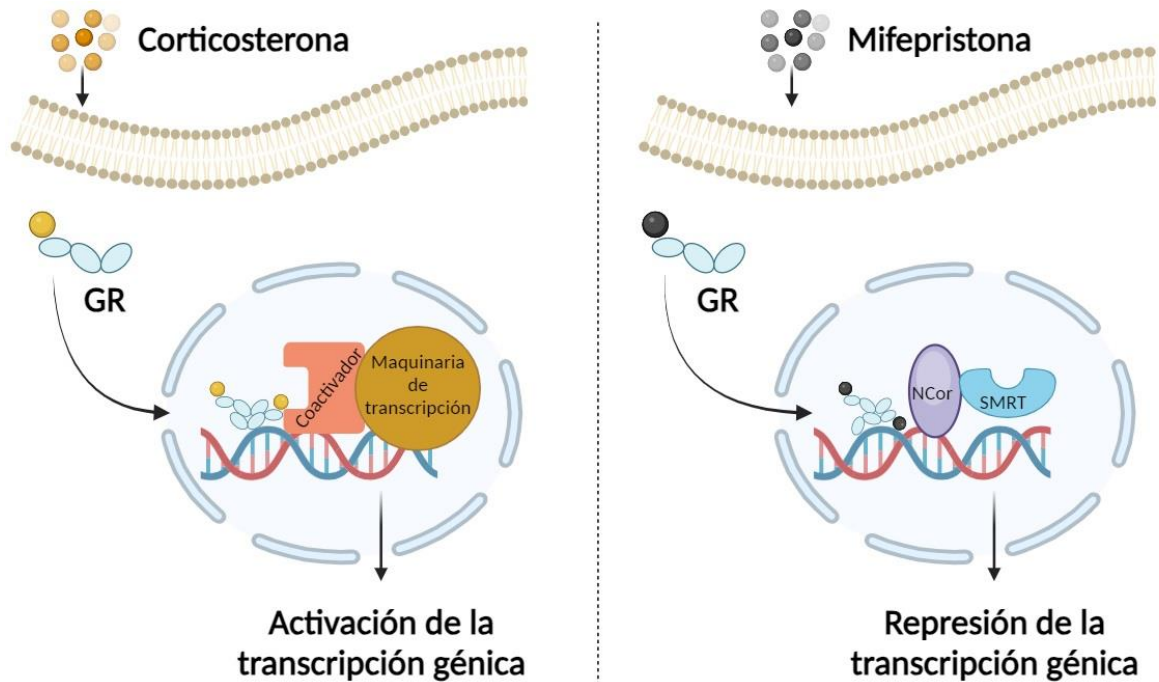


Figura 7. Activación del receptor a glucocorticoides por su agonista y antagonista. La unión de la corticosterona con el receptor a glucocorticoides (GR) produce la traslocación de este al núcleo celular para su posterior dimerización, este complejo se une al ADN y entonces se reclutan los coactivadores y la maquinaria de transcripción lo cual inicia la transcripción de genes. Cuando el receptor se une su antagonista: la mifepristona, el complejo también es traslocado al núcleo donde recluta al correpresor nuclear (NCoR) y mediador silenciador de receptores a retinoides y tiroideos (SMRT), lo cual reprime la transcripción génica. Schoch y cols., 2010

El efecto de la mifepristona sobre los diferentes procesos de la memoria y del aprendizaje depende del momento en que es administrada. La infusión de 3 y 10 ng de mifepristona en el hipocampo dorsal antes del entrenamiento en el laberinto acuático de Morris incrementó la latencia de escape, respecto al control, cuando se evaluó la memoria 48 horas después del entrenamiento (Rozenaal y McGaugh, 1997b). En la misma prueba, la administración intracerebroventricular de 100 ng de mifepristona administrados inmediatamente antes o después del primer entrenamiento, afectó el desempeño de los sujetos en el siguiente ensayo, pero no tuvo consecuencias en la evaluación final de memoria. Ambos resultados indican que el antagonista a GR debe de ser administrado en el contexto del aprendizaje para evitar que la corticosterona ejerza sus efectos en la consolidación de la información (Oitzl y cols., 1998).

En el condicionamiento al miedo contextual, la administración intracerebroventricular de 150 ng de mifepristona antes del entrenamiento disminuyó la inmovilidad de los sujetos 24 horas después y, en este mismo estudio la infusión de este antagonista en la amígdala basolateral y en el hipocampo ventral generó una afectación similar en la memoria (Donley y cols., 2005). Sin embargo, dicha dosis y vía de administración no produjo efectos en la recuperación de la memoria cuando fue administrada 60 minutos antes de evaluar a sujetos entrenados en el laberinto acuático de Morris (Khaksari y cols., 2007).

La administración periférica de mifepristona también genera efectos a nivel central; se ha mostrado que una hora y media después de la administración los niveles de este antagonista son detectables en la corteza prefrontal de ratas (Dalm y cols., 2019). Adicionalmente, se ha determinado que la dosis periférica umbral en ratas para que mifepristona interactúe con el receptor a glucocorticoides central es de 10 mg/Kg (Peeters y cols., 2004).

En la prueba de reconocimiento de objetos novedosos la administración subcutánea de 10 mg/Kg de mifepristona a ratas ansiosas, aumentó el índice de discriminación respecto del control, es decir mejoró la memoria de los sujetos (Aisa y cols., 2007). Mientras que la administración de 20 mg/Kg de este agonista aplicados por vía intraperitoneal después de la recuperación de la memoria en la prueba de evitación inhibitoria, disminuyó la inmovilidad de los sujetos cuando volvieron a ser evaluados 48 horas después, lo cual implica que hubo una afectación en la reconsolidación de la memoria (Nikzad y cols., 2011). Resultados similares se obtuvieron con la dosis de 30 mg/Kg administrada por vía subcutánea en la prueba de condicionamiento al miedo contextual (Flavell y cols., 2020).

La administración sistémica de 10 mg/Kg de mifepristona, una hora antes del entrenamiento disminuyó la inmovilidad de los sujetos en la prueba de memoria del condicionamiento al miedo contextual, respecto del control (Pugh y cols., 1997). Por otro lado, con la dosis de 40 mg/Kg de este antagonista aplicado por vía subcutánea una hora antes del entrenamiento en la prueba de evitación inhibitoria no tuvo efectos amnésicos (Atucha y cols., 2015).

El receptor para mineralocorticoides también tiene funciones en los procesos de memoria y aprendizaje, un antagonista de este receptor es la espironolactona (Carone y cols., 2017). Los efectos cognitivos de este fármaco han sido evaluados en diferentes pruebas, en el laberinto acuático de Morris, la dosis de 100 ng de espironolactona administrada en el ventrículo 30 minutos antes del entrenamiento produjo que los sujetos desarrollaran estrategias al azar en lugar de aquellas que son dirigidas hacia la plataforma de escape (Oitzl y de Kloet, 1992). Administrando dosis de 37, 75 y 150 ng de este agonista 60 minutos antes de evaluar la memoria y utilizando la misma prueba se obtuvieron efectos amnésicos, lo cual indica que el receptor MR también participa en la recuperación de la memoria (Khaksari y cols., 2007).

La administración periférica de 30 mg/Kg de espironolactona antes de la recuperación de la memoria condicionada no produjo efectos sobre la reconsolidación de los sujetos (Achterberg y cols., 2014). Sin embargo, en ratones la administración de 50 mg/Kg de este antagonista antes de evaluar la memoria en la prueba de condicionamiento al miedo contextual afectó la recuperación de la misma ya que disminuyó el tiempo de inmovilidad de los sujetos (Zhou y cols., 2011). Además, la activación del MR también tiene funciones en pruebas de memoria no aversivas y, la sobreexpresión de este receptor en las células granulares del giro dentado mejoró el desempeño de los sujetos, respecto del control, en la prueba de reconocimiento de objetos (Ferguson y Sapolsky, 2007).

La administración de corticosterona, el agonista endógeno de ambos receptores también genera modificaciones en los procesos específicos de la memoria (Finsterwald y Alberini, 2014). En la prueba de condicionamiento al miedo la aplicación de 3 mg/Kg de corticosterona inmediatamente después del entrenamiento mejoró la consolidación de la memoria de los sujetos al ser evaluados 24 horas después, también se administró una dosis menor de 1 mg/Kg, pero esta no generó los efectos respecto de los obtenidos en las ratas control (Hui y cols., 2004). En la misma prueba, pero utilizando un choque eléctrico de baja intensidad, la administración de 5 mg/Kg de corticosterona post-entrenamiento, mejoró la consolidación de la memoria evaluado 24 horas y 7 días después (Cordero y

Sandi, 1998). El efecto contrario se obtiene cuando se administra la corticosterona antes de la recuperación de la memoria, ya que la dosis de 3 mg/Kg administrada una hora antes de la evaluación disminuyó el porcentaje de inmovilidad en la prueba de condicionamiento al miedo (Atsak y cols., 2012).

La administración crónica de 7.5 mg de corticosterona diaria durante 80 días afectó la memoria de ratas machos cuando fueron evaluadas en el laberinto de Barnes, ya que este tratamiento aumentó significativamente el número de errores y la latencia de escape de los sujetos tratados respecto del control (McLay y cols., 1998). En animales entrenados en el laberinto acuático de Morris, la administración sistémica de 1 y 3 mg/Kg de corticosterona, 30 minutos antes de recuperación de la memoria, produjo un efecto amnésico en los sujetos (de Quervain y cols., 1998).

La administración sistémica de corticosterona en dosis de 0.3, 1 y 3 mg/Kg después del entrenamiento en la prueba de reconocimiento de objetos produjo un incremento dosis dependiente del índice de reconocimiento en ratas tratadas respecto al control, siendo la dosis de 1 mg/Kg, la que mejoró la memoria de los sujetos 24 horas después del entrenamiento; sin embargo esta dosis afectó la memoria de dichos sujetos al ser probados tan solo una hora después de concluida la fase de aprendizaje (Okuda y cols., 2004).

En conjunto los estudios anteriores muestran que la mejora en la memoria por efecto de la corticosterona depende de la dosis administrada y del momento de su aplicación. Estos efectos siguen una curva dosis-respuesta en forma de "U" invertida, ya que las dosis bajas o altas inducen afectaciones en la memoria, y solo una cantidad intermedia puede favorecer la consolidación de la misma (Salehi y cols., 2010). Algunos procesos neurofisiológicos que se ven influenciados por dicha curva dosis-respuesta son el efecto excitatorio de los receptores β adrenérgicos, la repuesta hiperpolarizante mediada por el receptor a serotonina 1A, la activación de canales dependientes de calcio y la potenciación a largo plazo. Todos estos mecanismos ocurren específicamente en la región CA1 del hipocampo,

la cual participa activamente en los mecanismos de memoria y aprendizaje declarativos, en particular los espaciales (Joëls, 2006).

1.8 Interacción de ambas respuestas al estrés y su efecto sobre la memoria.

Hasta ahora se ha descrito que los recuerdos fuertemente consolidados son resultado de eventos con una alta emocionalidad, este efecto es producto de la convergencia de las señales producidas por la noradrenalina y los glucocorticoides (Schwabe, 2017). Anatómicamente, existen proyecciones densas desde la amígdala basolateral hacia las áreas CA1 y CA3 del hipocampo, lo cual permite que ambas regiones actúen de manera coordinada ante la señalización noradrenérgica y por glucocorticoides durante el procesamiento de la información emocional (Roozendaal y McGaugh, 1997a; Pikkarainen y cols., 1999).

Es la activación de los receptores β adrenérgicos la que modula la consolidación de la memoria por glucocorticoides, de tal forma que la administración subcutánea de 0.3 mg/Kg de dexametasona, después del entrenamiento en la prueba de evitación inhibitoria incrementó la latencia de retención de los sujetos tratados, es decir mejoró la memoria de los sujetos. Sin embargo, al administrar los antagonistas β adrenérgicos propranolol, atenolol y zinterol, la latencia disminuyó significativamente (Quirarte y cols., 1997). Dichos receptores β también se expresan en el hipocampo, pero la infusión de propranolol en esta estructura a sujetos pretratados con corticosterona no causó déficits en la memoria, obteniéndose el resultado contrario cuando se repitió el mismo protocolo pero en la amígdala basolateral (Roozendaal y cols., 2008), lo cual indica que son los receptores β adrenérgicos expresados específicamente en la amígdala basolateral los que modulan los efectos de los glucocorticoides sobre la memoria.

En este contexto la infusión en el hipocampo de RU-28382, un agonista del GR, una hora antes de la recuperación de la memoria en el laberinto acuático de Morris, generó efectos amnésicos en los sujetos al disminuir el tiempo que nadaron en el cuadrante objetivo; por

otra parte, la administración a estos sujetos de propanolol de manera sistémica, o al realizarles infusiones de atenolol en la amígdala basolateral, el efecto amnésico inducido desaparece. Por otro lado, la infusión de RU-28362 antes del entrenamiento genera efectos amnésicos, pero al lesionar la amígdala basolateral la memoria mejora (Roosendaal, 2003).

El modelo que integra la información antes presentada fue propuesto por el Dr. McGaugh en el año 2000; de acuerdo a esta propuesta durante una experiencia de aprendizaje, cuando se presenta un incremento de la emocionalidad, ocurre la liberación de adrenalina y glucocorticoides de la glándula suprarrenal. La adrenalina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, pero a través de la activación de los receptores β adrenérgicos en aferencias del nervio vago las cuales proyectan al núcleo del tracto solitario, lo estimulan y este a su vez promueve la liberación de noradrenalina en el locus coeruleus, la cual a su vez activa a receptores β y α_1 adrenérgicos en la región basolateral de la amígdala (McGaugh, 2000). La amígdala basolateral a través de sus proyecciones glutamatérgicas hacia la corteza prefrontal, el núcleo estriado y el hipocampo estimula estas áreas para que ocurra el proceso de consolidación de la información (Atucha y cols., 2017; McGaugh y cols., 2002).

Los glucocorticoides, por su parte, debido a su naturaleza liposoluble pueden atravesar la barrera hematoencefálica, activan a sus receptores GR en el núcleo del tracto solitario y este a su vez promueve la liberación de noradrenalina en el locus coeruleus, el cual también posee receptores GR (McGaugh y cols., 2002). Los glucocorticoides interactúan con sus receptores GR en la amígdala basolateral la cual, nuevamente, promueve la consolidación de la memoria en el hipocampo, el núcleo estriado y la neocorteza, entre otras áreas cerebrales (McGaugh, 2000; véase la Figura 8).

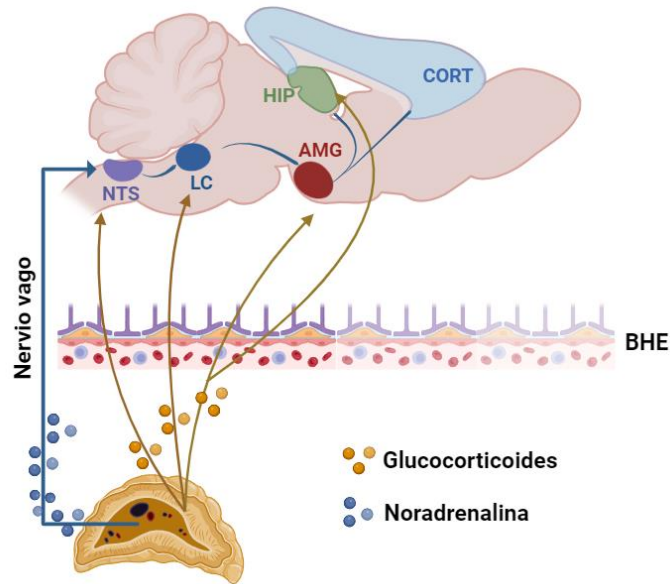


Figura 8. Consolidación de la memoria regulada por las hormonas del estrés. La noradrenalina (líneas azules) estimula a la amígdala basolateral (AMG) a través del núcleo del tracto solitario (NTS) y del locus coeruleus (LC), lo que a su vez modula a los sitios de almacenamiento temporal para la consolidación de la memoria, por ejemplo, el hipocampo (HIP) y la corteza (CORT), entre otras áreas. Los glucocorticoides (líneas amarillas) modulan el efecto de la noradrenalina en la amígdala y también en las regiones de almacenamiento temporal para consolidar la memoria (Modificado de McGaugh y Roozendaal, 2002).

Recapitulando los datos experimentales obtenidos a la fecha muestran que, las respuestas al estrés mejoran la consolidación de información adquirida en el contexto del estresor, cuando las señales de los glucocorticoides, las adrenérgicas y las de neuropéptidos como el CRH se encuentran sincronizadas (Schwabe y cols., 2022). Hasta ahora se ha abordado el efecto de las hormonas del estrés sobre dos sistemas de memoria, el del hipocampo y la amígdala, sin embargo, se han reportado efectos de los glucocorticoides y la noradrenalina sobre el sistema del núcleo estriado, lo que se describirá a continuación.

1.9 Las respuestas al estrés y los múltiples sistemas de memoria.

El procesamiento de la información emocional por parte de la amígdala influye diferencialmente sobre el hipocampo y el estriado dorsal, ya que niveles elevados de estrés o ansiedad afectan al primero y por el contrario mejoran la memoria en el segundo (Goodman y cols., 2017). Goodman y McIntyre (2017) aplicaron a ratas el protocolo de

exposición al estrés en una sola exhibición, el cual consiste en la incidencia de tres estresores continuos, los cuales son: restricción de movimiento por 2 horas, nado forzado por 20 minutos y administración de vapor de éter hasta alcanzar la anestesia. Una semana después entrenaron a los animales en el laberinto en cruz, una tarea de solución dual; en esta prueba los sujetos que la resolvieron a través de la estrategia espacial presentaron el mayor déficit respecto de aquellos que emplearon la estrategia estímulo-respuesta (Goodman y McIntyre, 2017).

El laberinto en cruz sumergido también es una prueba de solución dual cuyo objetivo es encontrar una plataforma oculta bajo el agua (Packard, 2009), al exponer a los sujetos al olor de un depredador, trimetil tiazolina, antes del entrenamiento se obtuvo que durante la recuperación de la memoria los sujetos emplearon con mayor frecuencia la estrategia estímulo-respuesta por encima de la espacial para resolver la tarea, en comparación a los controles (Leong y Packard, 2014). De manera similar, la aplicación de un protocolo de condicionamiento al miedo en ratas y su posterior entrenamiento en el laberinto en cruz sumergido indujo a que los sujetos condicionados ejercieran más la estrategia estímulo-respuesta en comparación a la de lugar (Goode y cols., 2016).

La administración de corticosterona sistémica o 10 minutos de restricción del movimiento a ratones antes del entrenamiento en el laberinto circular con agujeros de solución dual, ocasionó que la mitad de estos sujetos estresados desarrollaran la estrategia estímulo-respuesta, para solucionar la tarea respecto de los controles que siempre eligieron la opción espacial. Adicionalmente, la administración del antagonista al receptor a mineralocorticoides RU28318 produjo que los sujetos no optaran por la estrategia estímulo-respuesta en los sujetos estresados (Schwabe y cols., 2010). De manera complementaria, la lesión en el estriado dorsolateral afectó la ejecución de las estrategias estímulo-respuesta en el laberinto acuático de Morris, favoreciendo la solución espacial de la tarea (Kosaki y cols., 2015).

En estudios farmacológicos la administración 2, 5 y 10 ng de corticosterona en el estriado dorsal de ratas, y su posterior entrenamiento en dos versiones del laberinto acuático de

Morris; la espacial y la estímulo-respuesta, produjo que en el día de recuperación de la memoria fuera la dosis de 5 ng la que redujo la latencia de escape, respecto de las otras dosis (Quirarte y cols., 2009). Adicionalmente, la administración de 10 ng de corticosterona en las áreas dorsomedial y dorsolateral del estriado en sujetos entrenados en el laberinto en cruz de solución dual, generó una aceleración en la consolidación de la memoria de tipo estímulo-respuesta solamente cuando el tratamiento se administró en el estriado dorsolateral, respecto de la espacial en los sujetos tratados respecto del control (Siller-Pérez y cols., 2017).

Recapitulando, las respuestas al estrés afectan los sistemas de memoria dependientes del hipocampo y del núcleo estriado de tres maneras diferentes: al mejorar el primero y afectar el segundo sistema, generando déficits de memoria en ambos, o bien al no producir alteraciones en la información procesada en el hipocampo, pero favoreciendo su procesamiento estriatal (Goldfarb y Phelps, 2017). Sobre el primer caso se ha propuesto que los glucocorticoides y la noradrenalina reducen la inhibición del hipocampo sobre el núcleo estriado, por lo que este último sistema de memoria realiza la acción opuesta, reduciendo la participación del hipocampo para resolver la tarea; además de que sería el receptor a mineralocorticoides membranal, el responsable de dicho cambio en el procesamiento, ya que esta modificación ocurre poco tiempo después de la incidencia del estresor (Schwabe, 2013).

Los sujetos experimentales utilizados en estas tareas de solución dual fueron estresados previamente al entrenamiento, sin embargo, existen modelos animales que de manera innata expresan respuestas incrementadas al estrés o en caso contrario son resilientes a este. En las siguientes secciones se presentará evidencia de cómo son los procesos de aprendizaje y memoria en estos modelos animales.

1.10 Modelos animales de estrés innato.

Las ratas Roman de alta y baja evitación (RHA y RLA de sus siglas en inglés, respectivamente) fueron seleccionadas con base a su comportamiento en el paradigma de

evitación activa. A partir de esta prueba se obtuvo que las ratas de alta evitación son menos emocionales respecto a las de baja evitación (Bignami, 1965). Posteriormente, en el campo abierto y en el laberinto en cruz elevado, pruebas que evalúan el estrés y la ansiedad, se mostró que las ratas RLA son más emocionales respecto de las RHA (Escorihuela y cols., 1999). El mismo resultado se obtuvo para la caja luz-oscuridad, además de que se observó una mayor secreción de corticosterona en los sujetos RLA respecto de los RHA (Steimer y Driscoll, 2003).

Con relación al desempeño de las ratas Roman de alta y baja evitación en pruebas de memoria, se ha demostrado que en el laberinto acuático de Morris (Escorihuela y cols., 1995), el paradigma de alternancia espontánea, el reconocimiento de objetos y el laberinto radial de ocho brazos los sujetos RLA tienen un desempeño superior respecto de los sujetos RHA (Willig y cols., 1991). Al realizar infusiones de noradrenalina en la amígdala en las ratas RHA, se mejoró su retención ante un estímulo aversivo, durante la prueba del enterramiento defensivo (Roozendaal y cols., 1993). Estos resultados permiten establecer una relación entre el perfil ansioso innato de los sujetos RLA y una mejor consolidación de su memoria.

Las ratas de alto y bajo comportamiento ansioso (HAB y LAB, respectivamente, de sus siglas en inglés) fueron seleccionadas en función de su comportamiento en el laberinto de cruz elevado (Liebsch y cols., 1998). Después de exponer a los sujetos HAB al brazo abierto del laberinto en cruz elevado, el área ansiogénica, estos presentaron una mayor secreción de ACTH y corticosterona respecto a las ratas LAB (Landgraf y cols., 1999). La memoria declarativa y de trabajo de ambos grupos de ratas fueron evaluadas en la prueba del tablero, en la cual los sujetos HAB tuvieron un mejor desempeño respecto de LAB (Ohl y cols., 2002). Adicionalmente, en una prueba de condicionamiento al miedo los sujetos HAB consolidaron mejor la información de las señales de amenaza respecto de las ratas LAB (Muigg y cols., 2008). En estos grupos de ratas aún no se han establecido una relación entre sus respuestas endocrinas al estrés y la consolidación de su memoria, pese a que la evidencia sugiere dicha relación.

Las ratas Fischer 344 y las Lewis son un modelo genético para el estudio de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, debido a su diferente respuesta ante estresores (Cadoni, 2016). Después de aplicar restricción del movimiento a machos de ambos grupos durante dos horas, los sujetos Fischer 344 son quienes presentaron una mayor concentración de ACTH y corticosterona respecto de los niveles obtenidos en las ratas Lewis (Moncek y cols., 2001). Al introducir a las ratas Fischer 344 en el laberinto acuático de Morris se obtuvo que estos sujetos tienen deficiencias en la adquisición de la tarea, pero no así en la recuperación, en comparación al grupo de ratas Lewis (van der Staay y cols., 2009). En las pruebas de memoria del laberinto en "Y" y el laberinto radial de ocho brazos, los sujetos Fischer 344 también han presentado déficits cognitivos respecto a las ratas Lewis, razón por la cual fueron propuestas para el estudio de los efectos negativos de la ansiedad sobre la memoria (Fole y cols., 2017).

Respecto a la activación de las respuestas al estrés y su influencia sobre la memoria de los sujetos Fischer 344, Camp y Johnson (2015) aplicaron a estas ratas un protocolo de estrés crónico moderado, el cual consistió en exponerlas a distintos estresores durante cuatro días consecutivos, posteriormente les administraron por vía sistémica propanolol a una dosis de 2 mg/Kg antes del entrenamiento en una prueba de condicionamiento al miedo y otra de evitación activa; sus resultados mostraron que los sujetos Fischer 344 estresados tuvieron el mayor porcentaje de inmovilidad en el condicionamiento al miedo, y en la evitación activa mostraron la menor latencia de escape, por lo que el propanolol disminuyó ambas variables respecto de los resultados obtenidos en el grupo control (Camp y Johnson, 2015). La administración de este fármaco, en dosis de 5 y 10 mg/Kg por vía sistémica, también afectó la adquisición del aprendizaje de parpadeo del ojo en los machos Fischer 344, respecto del vehículo (Cartford y cols., 2002).

En hembras Fischer 344 la administración sistémica de 0.5, 1, 2 y 3 mg/Kg de corticosterona disminuyó la latencia, así como la inmovilidad en el condicionamiento al miedo Pavloviano e instrumental, respectivamente; cuando se realizó la infusión de corticosterona en el hipocampo dorsal con la dosis de 10, 20, 50 y 100 ng, se obtuvo el mismo efecto para

ambas pruebas respecto del grupo control. La administración en conjunto del agonista β_1 adrenérgico procaterol mantuvo el efecto negativo sobre la memoria, pero cuando se coadministró 1 mg/Kg del antagonista β_2 adrenérgico ICI 118,551 a una dosis de 1 mg/Kg de corticosterona por vía sistémica, se evitó el efecto amnésico antes mencionado (Schutsky y cols., 2011).

1.11 Modelos animales de resiliencia.

Contrario a la respuesta incrementada a los estresores que expresan los sujetos Roman de baja evitación, la ratas de alto comportamiento ansioso y el modelo Fischer 344, existen individuos con la capacidad de responder adaptativamente a la incidencia de estresores agudos, dicha característica se denomina resiliencia (Pfau y Russo, 2015), los sujetos que la expresan son llamados resilientes; en ocasiones estos sujetos se han expuesto de manera repetitiva a múltiples estresores y sin embargo continúan mostrando un mantenimiento eficiente de la alostasis (Macrì y cols., 2011).

Inicialmente la resiliencia fue descrita y estudiada en niños criados en condiciones adversas; violencia familiar, disfunción del hogar causada por el abuso de sustancias, coexistencia con enfermedades mentales, abuso psicológico, físico, sexual y pobreza, entre otras circunstancias (Felitti y cols., 2019). En este contexto algunos infantes expresan dificultades escolares, relaciones disfuncionales con sus cuidadores y problemas sociales. El Dr. Cicchetti (2010) mostró que al crecer dichos sujetos tienen mayores probabilidades de incidir en el consumo ilícito de drogas, el abuso de alcohol, así como el padecimiento de depresión, ansiedad, enfermedades cardíacas, cáncer y una mayor probabilidad de cometer suicidio (Austin, 2018); no obstante, pese a estar expuestos a estos estresores algunos niños no expresan dichas psicopatologías durante su desarrollo o en la adultez, es decir expresan resiliencia (Hornor, 2017; Masten y Tellegen, 2012).

Un caso de adversidad temprana severa y que está ampliamente documentado tuvo lugar en Rumania de 1967 a 1989 durante la dictadura de Nicolae Ceausescu, quien estableció políticas pronatales; como la prohibición del aborto, la restricción en el acceso a los

anticonceptivos y la exigencia de que las mujeres tuvieran al menos 5 hijos, estas medidas tuvieron el objetivo de aumentar la población de Rumania de 23 a 30 millones de personas (Johnson y cols., 1993). Los niños nacidos durante esta época fueron enviados a orfanatos, y, en 1989 se estimó una población infantil de 100 000 a 300 000 individuos en dichos espacios, donde la proporción cuidador-infante era de 1:10 o incluso 1:35 (Johnson y cols., 1992).

En dicha situación de hacinamiento, los niños experimentaban desnutrición, maltrato físico y sexual, las enfermedades como la hepatitis B y el parasitismo proliferaban, ausencia de interacción social y nula estimulación cognitiva (Kaler y Freeman, 1994). Un factor decisivo en la vida de un porcentaje de estos infantes fue su adopción, ocurrida a partir de 1990, ya sea por familias canadienses e inglesas o dentro de Rumania (Groze e Ileana, 1996). A partir del seguimiento que se les dio a estas adopciones durante décadas, se determinó que las consecuencias negativas de la privación temprana dependen de cuánto tiempo estuvieron los infantes expuestos, estancias superiores a los seis meses desde el nacimiento se correlacionaron con un aumento en la incidencia del trastorno del espectro autista, así como dificultades en las interacciones sociales, mientras que una estadía menor a los seis meses, no afectó el desarrollo del individuo cuando creció en un ambiente con cuidado parental, en algunos casos pese a estancias prolongadas en el orfanato los sujetos adoptados mostraron resiliencia en la adultez (Sonuga-Barke y cols., 2017).

Ante los reportes paradójicos previamente descritos, disciplinas como la psicobiología, la biología y la neurociencia han llegado al consenso de que la vulnerabilidad o la resiliencia de cualquier individuo está determinada por una combinación compleja de predisposición genética, el contexto y la naturaleza de los eventos adversos incluyendo su frecuencia, intensidad y persistencia (Herrman y cols., 2011; Oken y cols., 2015; Zannas y Binder, 2014), siendo de especial importancia aquellos que ocurren en una etapa temprana (McEwen y cols., 2015).

Debido a las restricciones metodológicas y éticas involucradas en los estudios de las respuestas al estrés en humanos, el análisis de la resiliencia se ha extendido hacia los

modelos animales (Ashokan y cols., 2016), a partir de los cuales se han podido delimitar algunos de los mecanismos neurobiológicos de la misma. El grupo de Levine, en 1956, mostró que las ratas macho que fueron separadas de su madre por tres minutos y a la par recibieron choques eléctricos en las patas diariamente durante la lactancia, en la adultez presentaron un mejor desempeño en la prueba de evitación activa respecto de los sujetos que no fueron expuestos a los estresores (Levine y cols., 1956). El trabajo anterior mostró que en modelos animales las manipulaciones tempranas del ambiente tienen la capacidad de generar en los individuos su vulnerabilidad o resiliencia hacia los estresores.

La inoculación al estrés ha probado ser una estrategia eficiente para propiciar los fenotipos resilientes (Pfau y Russo, 2015). Esta se define como la exposición a una cantidad de estrés moderada en una etapa crucial de la vida, lo cual atenúa la respuesta al estrés en la adultez (Ashokan y cols., 2016). Algunos tipos de inoculación al estrés comprenden; breves periodos de separación materna, comportamiento materno alterado o la administración pre- o post-natal de glucocorticoides a la madre, aunque estas manipulaciones involucran a la madre, la evaluación de sus consecuencias se identifican en la adultez de sus crías (Macrì y cols., 2011).

En lo que respecta a la separación materna en roedores, un protocolo ampliamente utilizado, y más eficiente en ratas en comparación a los ratones (Wang y cols., 2020), consiste en separar diariamente a la camada de la madre por periodos breves de 3 a 15 minutos durante los primeros 10 días postnatales (Liu y cols., 1997). Los individuos adultos que experimentaron este estresor temprano activan una respuesta moderada de su eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que liberan una menor cantidad de CRH (Plotsky y Meaney, 1993) y expresan mayor densidad de receptores a glucocorticoides en el hipocampo, lo cual les permite generar la retroalimentación negativa del eje HHA más rápido (Meaney, 2001).

En el aspecto conductual se ha mostrado que las ratas adultas que experimentaron breve separación materna incrementan su actividad defensiva y exploratoria en pruebas como el laberinto en cruz elevado y el campo abierto (Wang y cols., 2020). Otros modelos para

delimitar un fenotipo vulnerable o resiliente en la vida adulta son el estrés crónico impredecible (Ricon y cols., 2012), el estrés crónico por derrota social (Pfau y Russo, 2015), la desesperanza aprendida (Muneoka y cols., 2013) y la prueba de preferencia a la sacarosa (Franklin y cols., 2012). Estos modelos se emplean para determinar la incidencia natural de la resiliencia, es decir sin que el sujeto haya estado expuesto en algún momento de su desarrollo a algún estresor moderado (Russo y cols., 2012).

1.12 Resiliencia y memoria

La manipulación temprana del ambiente donde se desarrolla un sujeto no solo genera consecuencias en su respuesta al estrés, sino también en su desempeño cognitivo. La evidencia actual ha mostrado que los estresores tempranos tienen la capacidad de mejorar la memoria emocional y afectar el desempeño en pruebas de memoria espacial (Krugers y Joëls, 2014). En este sentido Oomen y cols., 2010 realizaron en ratas privación materna durante 24 horas en el día postnatal tres, al llegar a la adultez y comparados con el control, los sujetos con privación materna presentaron un desempeño deficiente en el laberinto acuático de Morris ya que recorrieron una mayor distancia para encontrar la plataforma, no obstante, tuvieron un mejor desempeño en la prueba de condicionamiento al miedo contextual e indirecto, ya que expresaron un mayor índice de inmovilidad (Oomen y cols., 2010).

Al analizar las variaciones naturales en el cuidado materno y empleando la prueba de condicionamiento al miedo contextual, Champagne y cols. (2008) mostraron que las ratas adultas criadas por madres con bajo lamido y aseo tuvieron una mayor incidencia de inmovilidad en dicha prueba, es decir, recordaron más en comparación a los sujetos criados por madres con alto lamido y aseo, sus resultados muestran que una disminución del cuidado materno puede promover un fenotipo resiliente, y este a su vez permite al sujeto superar estímulos estresantes, como lo es el choque eléctrico que requiere la prueba de condicionamiento (Champagne y cols., 2008).

Las variaciones naturales de vulnerabilidad y resiliencia al estrés así como su efecto sobre la cognición también han sido reportadas por el grupo de Sweis y cols. (2013), quienes entrenaron a ratas macho adultas en el laberinto radial de ocho brazos, posteriormente a través del laberinto en cruz elevado y su actividad locomotora en un campo abierto determinaron el perfil resiliente o vulnerable al estrés de cada sujeto; finalmente les aplicaron restricción del movimiento dos horas diarias durante 10 días consecutivos y, sus resultados mostraron que fueron los sujetos resilientes quienes pese al estresor mantuvieron su memoria espacial similar a la medición basal, previo al estresor, e igual al control no estresado (Sweis y cols., 2013).

El modelo de material limitado para la construcción del nido ha mostrado ser una estrategia para modificar el cuidado materno de la madre e influir sobre la conducta de las crías (Walker y cols., 2017); siguiendo este modelo Ivy y cols. (2010) expusieron a ratas a esta manipulación a partir del día postnatal dos y durante una semana; al evaluar la memoria espacial de las crías adultas en el laberinto acuático de Morris y la memoria no espacial en la prueba de reconocimiento de objetos novedosos, obtuvieron que los sujetos estresados tuvieron un desempeño deficiente en ambas pruebas respecto de los controles que no experimentaron el estresor temprano (Ivy y cols., 2010).

Además de la manipulación temprana del ambiente también es posible modificar la conducta del individuo a través de retos hormonales. Con base a esto Roskoden y cols. (2005) administraron diariamente corticosterona durante los primeros 12 días postnatales a un grupo de ratas, a la edad de tres meses estos sujetos fueron evaluados en el laberinto radial de ocho brazos en el cual tuvieron una mejor adquisición inicial de la prueba, más no mostraron diferencias en su memoria de largo plazo, respecto de los controles (Roskoden y cols., 2005). Estos resultados sugieren que la resiliencia también puede influir en los mecanismos de aprendizaje.

2. Antecedentes.

2.1 Las sublíneas de alto y bajo bostezo.

En el laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla se seleccionaron mediante cruzamientos endogámicos estrictos (hermano con hermana) dos sublíneas de ratas provenientes de la cepa Sprague-Dawley (SD). El criterio de selección empleado fue su frecuencia de bostezo espontáneo, este se mide introduciendo al sujeto en un cristalizador de vidrio con diámetro de 19 cm y se evalúa su comportamiento durante una hora. En dicho procedimiento la sublínea de alto bostezo (HY del inglés: high-yawning) bosteza en promedio 20 veces por hora, mientras que la sublínea de bajo bostezo (LY del inglés: low-yawning) tiene una frecuencia de tan solo 2 bostezos por hora (Urbá-Holmgren y cols., 1990).

Las sublíneas HY y LY no solo difieren en su frecuencia de bostezo espontáneo, sino que previamente se ha mostrado que al ser expuestas a un campo abierto, una prueba que evalúa la reactividad emocional, las ratas HY deambulan más y tienen una mayor exploración vertical respecto de los sujetos LY, por lo cual se determinó que las ratas HY son menos reactivas emocionalmente (Moyaho y cols., 1995). En el laberinto en cruz elevado los sujetos HY permanecen más tiempo en los brazos abiertos, el área ansiogénica, entran un menor número de veces a los brazos cerrados y permanecen menos tiempo en ellos, que es considerado el espacio ansiolítico, mientras que; la sublínea LY muestra las respuestas opuestas. Estos resultados indican que las ratas HY son resilientes a estresores, mientras que las LY son más susceptibles a la ansiedad (Eguibar y cols., sometido a consideración editorial).

En la caja luz-oscuridad, una prueba que evalúa la ansiedad como un rasgo, se obtuvo que los machos LY permanecen más tiempo en el compartimento oscuro, que es el seguro, respecto del iluminado, y presentó un mayor grado de indecisión para cruzar del espacio ansiolítico al aversivo respecto de la sublínea HY y la cepa Sprague-Dawley (Díaz, 2019). Este último resultado es relevante ya que se ha establecido una relación directamente proporcional entre la indecisión y el fenotipo ansioso (Grewal y cols., 1997). En conjunto, los resultados del laberinto en cruz elevado, el campo abierto y la caja luz-oscuridad

confirman el fenotipo ansioso de la sublínea LY y uno resiliente en los sujetos HY, características que además son innatas, ya que no se aplicaron estresores adicionales al efectuar dichas pruebas.

Considerando una relación entre el fenotipo ansioso de los sujetos LY, el resiliente de la sublínea HY y los efectos de las hormonas del estrés sobre la consolidación de la memoria hemos evaluado la memoria espacial de largo plazo en los sujetos LY, HY y SD en el laberinto de Barnes (Díaz, 2019). Este laberinto consiste en una plataforma elevada con orificios en la periferia y, uno de ellos conduce a una caja de escape que representa un lugar seguro para los sujetos (Gawel y cols., 2019).

Cuando los sujetos ingresaron al laberinto de Barnes por primera vez, la cepa Sprague-Dawley tuvo un mejor desempeño respecto de HY y LY; después todos los sujetos aprenden homogéneamente, pero el día de evaluación de la memoria de largo plazo los machos HY y SD tuvieron una memoria intacta respecto de LY ya que, estos últimos presentaron un número de errores y latencia de escape similar a la primera ocasión que ingresaron al laberinto, es decir una memoria de largo plazo deficiente (Díaz, 2019).

En el estudio anterior también se evaluó el efecto de la adrenalectomía sobre la memoria espacial de los sujetos LY, HY y SD. En el caso de los grupos SD y HY se obtuvo que la adrenalectomía generó un retraso en el aprendizaje, además de un incremento de la latencia de escape y el número de errores el día de recuperación de la memoria, resultados que coinciden con lo reportado en la literatura (Spanswick y cols., 2007). En el caso de la sublínea LY la adrenalectomía generó el mismo retardo en el aprendizaje que presentaron los grupos HY y SD, pero el día de recuperación de la memoria el grupo LY intacto y el LY con adrenalectomía presentaron un comportamiento idéntico (Díaz, 2019).

La concentración de corticosterona después de la recuperación de la memoria espacial de largo plazo de los sujetos HY, LY y SD fue evaluada a través del ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), tanto en los sujetos intactos como en los adrenalectomizados. Se obtuvo que los machos LY secretaron significativamente más

corticosterona respecto de los grupos SD y HY después de la recuperación de la memoria (LY: 18684 pg/mL vs. SD: 10311.63 y HY: 889.6 pg/mL). Este resultado sugiere que el laberinto de Barnes activó una respuesta al estrés exagerada en los sujetos LY, de acuerdo con el efecto dosis respuesta en forma de U invertida de los glucocorticoides sobre la memoria (Sapolsky, 2015); este incremento pudo ocasionar efectos negativos sobre la memoria de los machos LY. Por otro lado, la adrenalectomía disminuyó significativamente la concentración de corticosterona en todos los grupos en comparación con los sujetos intactos (Díaz, 2019).

3. Planteamiento del problema.

Se ha mostrado que los efectos del estrés sobre la memoria pueden evaluarse en distintas pruebas, tanto emocionales, como espaciales y no espaciales; en este último caso, en la prueba de reconocimiento de objetos novedosos se han reportado que cuando la emocionalidad de los sujetos está elevada, ocurre un aumento en la consolidación de la memoria y aunado a que las líneas de ratas con incrementada respuesta al estrés expresan un mejor memoria respecto de sujetos resistentes a estresores, surge la pregunta: ¿Cuál sería el desempeño de las sublíneas HY y LY en la prueba de reconocimiento de objetos?

La incidencia del estrés durante el aprendizaje espacial, además de influir sobre el procesamiento de la información también puede generar cambios en la estrategia elegida por los sujetos para solucionar la tarea (Schwabe, 2017). En el caso de las sublíneas HY y LY, estas fueron probadas en una versión del laberinto de Barnes que evaluó únicamente el uso de la estrategia espacial, en la cual la memoria de largo plazo de los sujetos LY fue deficiente respecto a los grupos HY y SD (Díaz, 2019). Por lo que surgen las siguientes preguntas: ¿Cuál sería el desempeño de ambas sublíneas en una prueba de memoria que puede ser resuelta a través de dos estrategias: de estímulo-respuesta y espacial? Y ¿La sublínea LY, debido a su fenotipo ansioso innato, aplicaría con mayor frecuencia la estrategia estímulo respuesta?

La ablación completa de la glándula adrenal realizada en sujetos HY y SD permitió determinar que los glucocorticoides y la noradrenalina participan en la consolidación de su memoria espacial (Díaz, 2019). Adicionalmente, la administración periférica de propranolol, un antagonista de los receptores β adrenérgicos con actividad central, genera efectos negativos sobre la memoria de los sujetos que aprenden en medios estresantes (McGaugh, 2013). Es entonces que surge la pregunta ¿Qué efecto tendrá la administración periférica de propranolol previo a la fase de adquisición de los sujetos LY y HY en el laberinto de Barnes?

Los déficits en la memoria espacial de largo plazo de los sujetos LY son producto de la ansiedad innata de la sublínea (Díaz, 2019), aunado a que existen reportes sobre el bloqueo del receptor a glucocorticoides dentro del contexto del aprendizaje y sus consecuencias sobre la memoria, surge la pregunta: ¿Qué consecuencias tendrá la administración periférica de mifepristona sobre la consolidación de la memoria de las sublíneas LY, HY y la cepa Sprague-Dawley?

En este contexto de la señalización por glucocorticoides, se ha mostrado que la administración de corticosterona periférica después de la fase de adquisición de pruebas espaciales ha mostrado mejorar el desempeño de los sujetos en dichas tareas (Sandi y cols., 1997) y considerando la curva dosis-respuesta en forma de “U” invertida de los glucocorticoides sobre la consolidación de la memoria, así como la memoria espacial de largo plazo de ambas sublíneas, se genera la siguiente pregunta: ¿Qué efectos tendrá la administración sistémica de corticosterona sobre la recuperación de la memoria de las sublíneas HY y LY?

4. Justificación.

La respuesta al estrés es intrínseca a la vida, su funcionamiento permite la sobrevivencia de los sujetos ante diferentes ambientes (Monaghan y Hausmann, 2015). Unos de los mecanismos que permiten lograr esa sobrevivencia son los procesos de aprendizaje y memoria (McGaugh, 2013), por lo cual es probable que no sea una coincidencia que las hormonas del estrés, glucocorticoides y noradrenalina sean las mismas que,

principalmente, participan en los procesos de consolidación de la información derivada de la experiencia.

Por otro lado, una excesiva activación de las respuestas al estrés genera una carga alostática la cual a nivel psicológico puede derivar en enfermedades mentales, siendo la ansiedad y depresión las más comunes (McEwen, 2003). Datos de la Organización Mundial de la Salud indican que en 2019 en el mundo vivían 301 millones de personas con ansiedad y 298 millones con depresión, siendo el continente americano el que albergó al mayor número de individuos con un 15.6% (OMS, 2022). Tan solo un año después de la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 en 2020, ocurrió un incremento del 25.6 y 27.6 % para cada una de estas enfermedades (OMS, 2022).

La ansiedad es un trastorno que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinales, cáncer, al dolor crónico, así como a alteraciones cognitivas (Szuhany y Simon, 2022). Considerando la prevalencia de esta psicopatología a nivel global, así como la amplia variedad de consecuencias que tiene sobre la salud de los individuos, el desarrollo de modelos animales con ansiedad incrementada, al igual que su contraparte, individuos que expresen resiliencia, permitirá ahondar sobre los mecanismos neurofisiológicos de la patología, diseñar tratamientos para contrarrestar sus síntomas y poder explorar los efectos deletéreos sobre la memoria y el aprendizaje.

La ansiedad innata e incrementada de la sublínea LY ofrece una ventaja para el estudio de dicha patología sobre distintos procesos biológicos, en particular los déficits de esta sublínea en pruebas de memoria y las modificaciones que expresa en su secreción de corticosterona, lo que a su vez permite analizar detalladamente el extremo derecho de la curva en forma de U invertida del efecto de las hormonas del estrés sobre la consolidación de la memoria. Dicho análisis permitirá comprender la neurofisiología de los problemas de aprendizaje que expresan individuos con una constante carga alostática o con niveles altos de respuesta a estresores.

Por otro lado, la sublínea HY expresa un comportamiento resiliente en diferentes pruebas conductuales, es decir prefiere explorar el área ansiogénica de los laberintos; dicho comportamiento es opuesto al que en general expresan los roedores. Por lo que es un nicho de oportunidades el poder determinar cuáles son los mecanismos neurofisiológicos que le permiten a un sujeto sobreponerse a estímulos aversivos y determinar si existe una relación de este rasgo con la eficiencia de sus procesos de memoria y aprendizaje.

5. Hipótesis.

1. El fenotipo ansioso y resiliente de la sublíneas LY y HY, respectivamente, determinará la elección de la estrategia que emplean para resolver una tarea de solución dual, así como su desempeño en una prueba de memoria no espacial.
2. La disminución de la señalización por los glucocorticoides en la sublínea LY reducirá los déficits en su memoria espacial de largo plazo.
3. El antagonismo de la señalización por glucocorticoides o noradrenalina inducirá efectos negativos sobre la consolidación de la memoria de los sujetos HY.
4. El antagonismo de la señalización por glucocorticoides o noradrenalina inducirá efectos negativos sobre la consolidación de la memoria de los sujetos LY.

6. Objetivos Generales

1. Determinar el efecto del fenotipo ansioso y resiliente innato sobre la elección de una estrategia para la solución de una tarea dual y de reconocimiento de objetos en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.
2. Determinar el efecto del antagonismo y el agonismo de la señalización por glucocorticoides y noradrenalina sobre la consolidación y recuperación de la memoria espacial de los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.

6.1. Objetivos Específicos.

1. Evaluar la memoria de reconocimiento de objetos en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo y la cepa Sprague-Dawley.
2. Evaluar la elección de estrategia para resolver una tarea espacial en el laberinto de Barnes en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.
3. Determinar el efecto de la administración periférica de corticosterona durante la fase de recuperación de la memoria en el laberinto de Barnes en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.
4. Determinar el efecto de la administración sistémica de propranolol sobre el aprendizaje y la memoria espacial en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.
5. Evaluar el efecto de la administración sistémica de un antagonista a los receptores a glucocorticoides, mifepristona, en la consolidación de la memoria en el laberinto de Barnes en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.

7. Metodología general

Primero se describirá la metodología general que fue aplicada a cada uno de los sujetos Sprague-Dawley, LY y HY. Posteriormente se explicará la metodología específica de cada uno de los cinco experimentos realizados.

Se emplearon sujetos macho de la cepa Sprague-Dawley como controles y como sujetos experimentales a las sublíneas de alto y bajo bostezo. Todos los sujetos fueron obtenidos del bioterio de investigación del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor, del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Todos los sujetos se recibieron a la edad de 65 ± 2 días y se mantuvieron en un cuarto de experimentación dentro del laboratorio antes mencionado hasta alcanzar la edad de 75 ± 2 días, en la cual se realizaron los experimentos.

Las condiciones del cuarto de experimentación fueron una temperatura ambiente de 22 °C \pm 2, humedad relativa de 35-45%, el ciclo luz-oscuridad fue 12:12 con encendido de las luces a las 07:00 horas. Los sujetos experimentales tuvieron acceso a agua purificada Ciel™, (Coca-Cola Co., México) y alimento balanceado (LabDiet 5008, Purina Mills, Estados Unidos de América) *ad libitum*. El manejo y cuidado de los animales se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la NOM-062-ZOO-1999 y los emanados de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América 2019. El protocolo fue aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio de la BUAP. Se emplearon un total de 240 sujetos, de los cuales se formaron de manera aleatoria los grupos experimentales para cada experimento, totalmente independientes. Los detalles de cada grupo experimental se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los sujetos experimentales y control en los diferentes experimentos.

Experimento	Categoría de agrupación	Grupos y "n" por grupo											
		SD				LY				HY			
1	Reconocimiento de objetos	8				8				8			
2	Estrategia: estímulo-respuesta o espacial	E-R	Espacial			E-R	Espacial			E-R	Espacial		
		6	6			6	6			6	6		
3	Corticosterona / vehículo	C _{0.3}	C ₁	C ₃	V _C	C _{0.3}	C ₁	C ₃	V _C	C _{0.3}	C ₁	C ₃	V _C
		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	Propranolol / vehículo	P _{0.5}	P ₁	P ₂	V _P	P _{0.5}	P ₁	P ₂	V _P	P _{0.5}	P ₁	P ₂	V _P
		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
5	Antagonista a GR / vehículo	aGR ₁₀		V _{aGR}		aGR ₁₀		V _{aGR}		aGR ₁₀		V _{aGR}	
		6		6		6		6		6		6	

SD= Sprague-Dawley, LY=low-yawning, HY= high-yawning, E-R= estímulo respuesta, C: corticosterona, V= vehículo, P= propranolol, aGR= antagonista al receptor GR y los subíndices numéricos indican las dosis de los fármacos en mg/Kg.

7.1 Metodología del experimento 1.

Objetivo específico

El objetivo fue evaluar la memoria de reconocimiento de objetos en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo y la cepa Sprague-Dawley.

Se formaron de manera aleatoria dos grupos experimentales con sujetos macho adultos de 75 ± 2 días de edad LY, HY y un grupo control: SD, cada uno de ellos con una n de 8 sujetos por grupo. Para determinar si el fenotipo ansioso de la sublínea LY y el resiliente de la sublínea HY influyen sobre su memoria no espacial, evaluada en la prueba de reconocimiento de objetos.

Se evaluó la memoria de corto y largo plazo a través de la prueba de reconocimiento de objetos (NOR) propuesta por Ennaceur y Delacour (1988). Se realizó de la siguiente manera: dos días previos a la realización de la prueba los sujetos fueron habituados a un campo abierto de forma cuboidal (60X60X50 cm) de madera, cuyas paredes y fondo estaban pintados de negro y una de las paredes era de cristal oscuro para la observación conductual. La habituación del animal se realizó en el campo abierto vacío, por dos días consecutivos durante 10 min cada día, se permitió que el sujeto explorara libremente el área.

Concluida la habituación, al tercer día se realizó la prueba de NOR, dividida en tres fases una de adquisición (Ensayo 1: E1), la de recuperación de la memoria de corto plazo (Ensayo 2: E2) y de largo plazo (Ensayo 3: E3), entre ellos hubo un periodo de pausa de 30 min y 6 horas, respectivamente y, cada ensayo tuvo una duración de 5 min. Los objetos utilizados fueron un prisma rectangular, una pirámide cuadrangular y un cilindro (8 cm de lado en base y/o diámetro y 15 cm de altura) de ónix blanco (Tepexi de Rodríguez, Pue., México), todas las figuras contaron con un duplicado. Se eligió este material para evitar variaciones en la textura y temperatura de los objetos, y que la única diferencia entre ellos fuera la forma.

Se consideró como exploración del objeto cuando el sujeto colocó su nariz a una distancia igual o menor a 2 cm de él (Ennaceur y Delacour, 1988), interacciones con cualquiera de los objetos como lo es apoyarse, moverlo o escalarlo, fueron descartadas como exploración. En el ensayo uno se colocaron dos objetos idénticos (i.e. pirámide A1/ pirámide A2), 30 minutos después en el ensayo dos se colocó un objeto conocido y uno novedoso (i.e. pirámide A3 / prisma B) y 6 horas después en el ensayo tres se colocó un objeto conocido y uno totalmente novedoso (i.e. pirámide A4 / cilindro C; véase Figura 9). El orden en el que se presentaron los objetos fue balanceado para cada uno de los sujetos. Todas las fases fueron video grabadas (Sony Handycam HDR-PJ260V) y el comportamiento de cada sujeto fue analizado utilizando el programa The Observer XT v.12.0 (Noldus, Países Bajos), bajo el programa Windows.

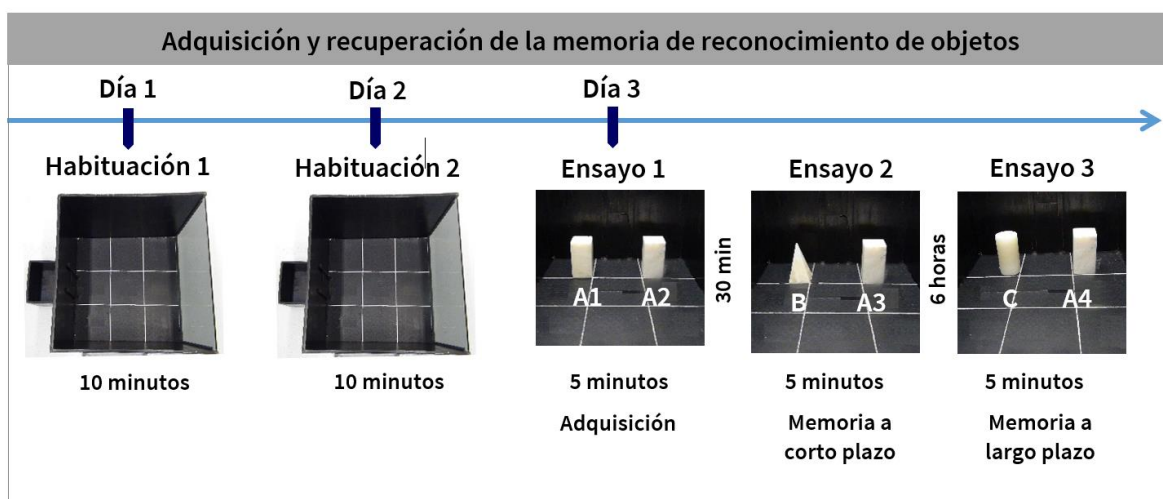


Figura 9. Prueba de reconocimiento de objetos para evaluar memoria de corto y largo plazo. La prueba consta de dos habituaciones al campo abierto vacío, una por día, consecutivas con 10 minutos de duración cada una. En el tercer día se realiza el ensayo uno de adquisición, en el cual se colocan dos objetos idénticos (A1, A2), se introduce al sujeto y este los explora a través del olfato durante cinco minutos. Al término del ensayo el sujeto es retirado del campo abierto y 30 minutos después se coloca un objeto conocido y uno novedoso (B, A3), nuevamente el sujeto los explora durante 5 minutos y al término de este tiempo es retirado del campo abierto, evaluándose así la memoria a corto plazo. Seis horas después se reintroduce al sujeto a la arena donde se ubican un objeto novedoso y uno conocido, nuevamente el sujeto los explora durante 5 minutos, siendo esta la recuperación de la memoria a corto plazo.

A partir de los tres primeros minutos de cada ensayo se cuantificó el tiempo de exploración en cada uno de los objetos, además se obtuvo el índice de discriminación para ambas

pruebas de memoria, calculado a partir de las fórmulas $DI = \text{tiempo}_B / (\text{tiempo}_B + \text{tiempo}_{A3})$ para la evaluación a corto plazo y $DI = \text{tiempo}_C / (\text{tiempo}_C + \text{tiempo}_{A4})$ para la prueba a largo plazo, ambos expresados como porcentaje (Antunes y Biala, 2012).

7.1.1 Análisis estadístico.

El tiempo de exploración en cada objeto y los índices de discriminación obtenidos no cumplieron con los criterios de las pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas por ende fueron analizados con estadística no paramétrica. El tiempo de exploración en cada objeto de cada grupo fue comparado a través de un análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis seguido de la prueba de Tukey. Para determinar diferencias por efecto del fenotipo ansioso o resiliente de los grupos LY y HY, respectivamente, se compararon los índices de discriminación a través de un análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis seguido de la prueba de Tukey, para cada prueba de memoria. Se consideraron diferencias significativas cuando $P \leq 0.05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron por medio del paquete estadístico Sigma-Plot versión 11 (Systat Software Inc, CA, EUA) bajo el programa Windows.

7.2 Resultados del experimento 1.

7.2.1 Tiempo de exploración.

Los machos Sprague-Dawley exploraron significativamente menos el objeto novedoso en ambas evaluaciones de la memoria, a corto plazo (A3 vs. B: prueba de la U de Mann-Whitney, $U=8$, $t= 92$, $P<0.01$, véase Figura 10A) y largo plazo (A4 vs. C: prueba de la U de Mann-Whitney, $U=7$, $t= 93$, $P<0.01$, véase Figura 10A). Los machos LY exploraron más el objeto novedoso respecto del conocido en ambas pruebas, a corto plazo (A3 vs. B: prueba de la U de Mann-Whitney, $U=13$, $t= 49$, $P<0.05$, véase Figura 10B) y largo plazo (A4 vs. C: prueba de la U de Mann-Whitney, $U=3$, $t= 39$, $P<0.001$, véase Figura 10B). Los machos HY también invirtieron más tiempo explorando el objeto novedoso respecto del conocido en ambas evaluaciones de la memoria, a corto plazo (A3 vs. B: prueba de la U de Mann-

Whitney, $U=12$, $t= 58$, $P<0.05$, véase Figura 10C) y largo plazo (A3 vs. B: prueba de la U de Mann-Whitney, $U=18$, $t= 54$, $P<0.05$, véase Figura 10C).

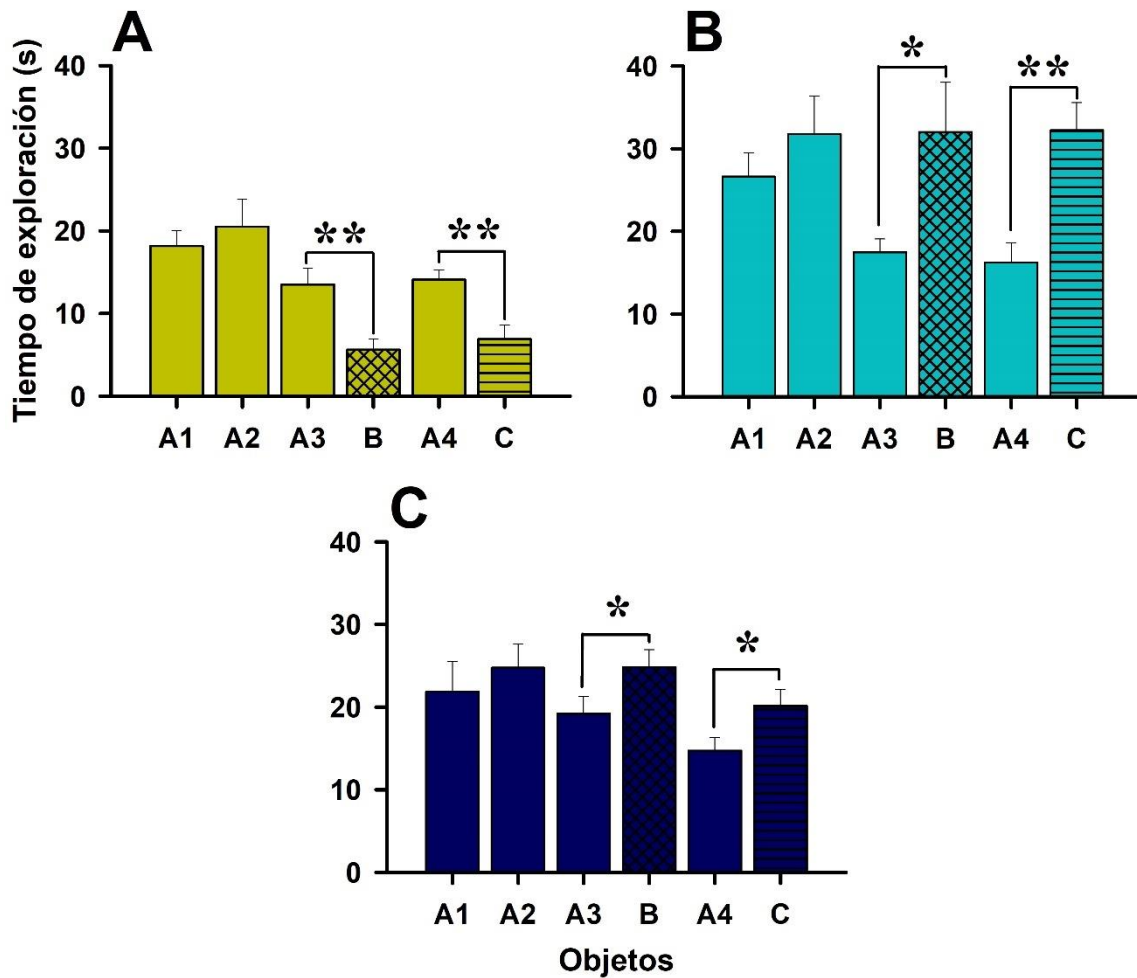


Figura 10. Exploración de los objetos conocidos y novedosos realizada por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning en la prueba de reconocimiento de objetos. A) Los machos SD exploraron significativamente menos el objeto conocido (A3) en la prueba de memoria de corto plazo (** $P<0.01$) respecto del novedoso (B), en la evaluación a largo plazo se obtuvo la misma disminución en la exploración del objeto novedoso respecto del conocido (A4 vs. C; ** $P<0.01$). B) Los machos LY exploraron significativamente más el objeto novedoso respecto del conocido a corto plazo (A3 vs. B; * $P<0.05$), y este resultado se repitió en la memoria de largo plazo (A4 vs. C; ** $P<0.01$). C) Los machos de la sublínea HY recordaron mejor el objeto novedoso, respecto del conocido, en ambas evaluaciones de la memoria (corto plazo; * $P<0.05$; largo plazo; * $P<0.05$). A1-A4= objetos idénticos, B= objeto novedoso en prueba a corto plazo, C= objeto novedoso en prueba a largo plazo. Cada barra representa la media \pm E. E. M. de ocho sujetos por grupo.

7.2.2 Índice de exploración

En el índice de discriminación al comparar entre las ratas Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning se obtuvo un efecto del grupo a corto plazo, ya que los machos LY y HY exploraron significativamente más el objeto novedoso respecto del grupo Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $H=11.84$, $gl= 2$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. SD $P<0.01$, y HY vs. SD $P<0.05$; véase Figura 11). En la evaluación de la memoria a largo plazo se obtuvo el mismo resultado, los machos de ambas sublíneas expresaron una mejor memoria respecto de su cepa de origen Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $H=18.33$, $gl= 2$, $P<0.001$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. SD $P<0.001$, y HY vs. SD $P<0.05$; véase Figura 11).

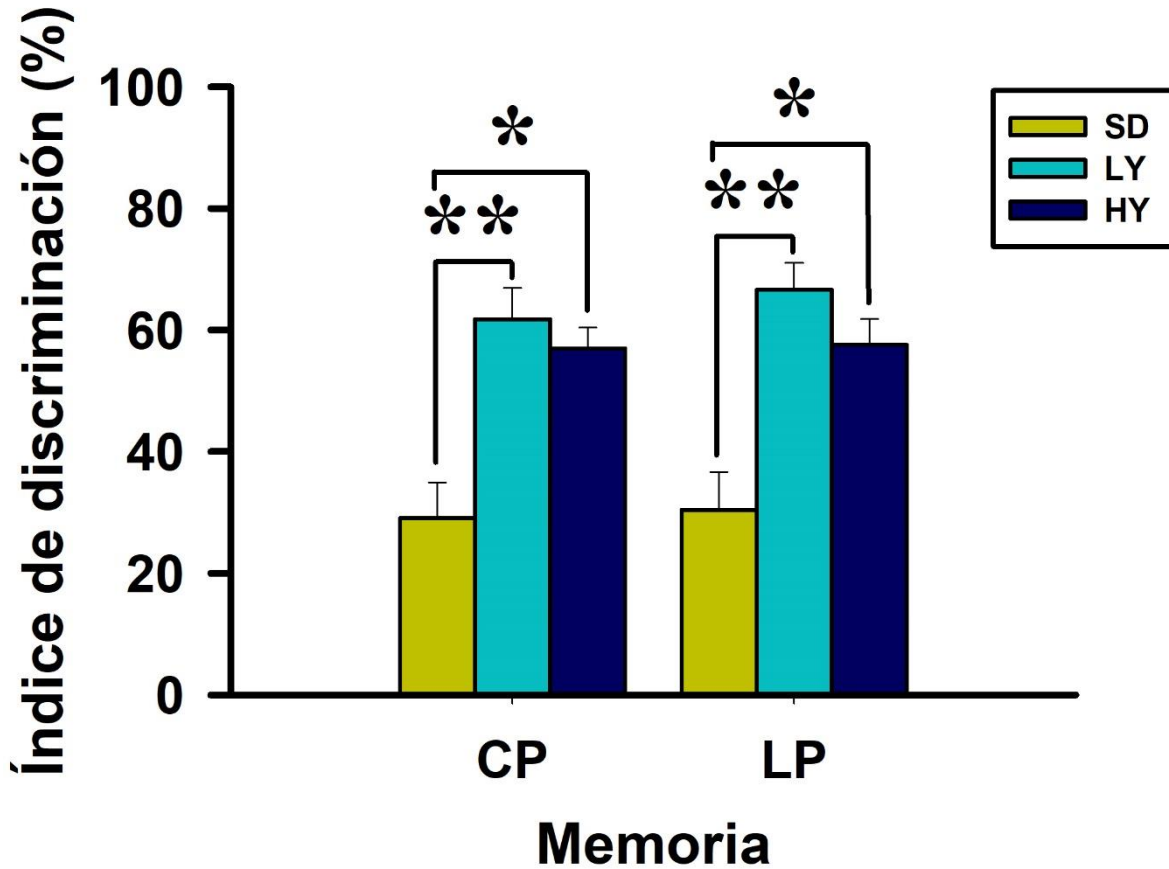


Figura 11. Índice de discriminación de los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning en la memoria de reconocimiento de objetos de corto y largo plazo. Las sublíneas low-yawning y high-yawning expresaron índices de reconocimientos significativamente más altos respecto de las ratas Sprague-Dawley, en ambas pruebas de memoria, a corto plazo (CP; LY vs. SD $**P<0.01$ y HY vs. SD $*P<0.05$) y también en la evaluación de la memoria a largo plazo (LP; LY vs. SD $**P<0.01$ y HY vs. SD $*P<0.05$). Cada barra representa la media \pm E. E. M. de ocho sujetos por grupo.

7.3 Discusión del experimento 1.

En la prueba de reconocimiento de objetos novedosos la memoria de corto plazo y largo plazo fue mejor en las sublíneas low-yawning y high-yawning respecto de las ratas Sprague-Dawley. En el caso de la sublínea LY este resultado podría estar asociado a la incrementada respuesta al estrés que expresan estos sujetos de manera innata, Okuda y cols., (2004) mostraron que en un grupo de ratas Sprague-Dawley que no fueron habituadas al campo abierto vacío, durante la fase de adquisición de la prueba de reconocimiento tuvieron una incrementada emocionalidad, y esta condición favoreció que

exploraran más los objetos aumentando así la consolidación de su memoria (Okuda y cols., 2004), ya que se ha descrito que la liberación moderada de hormonas del estrés durante el aprendizaje favorece este proceso cognitivo (McGaugh, 2000), a este respecto, 15 minutos después de la etapa de adquisición aumentan los niveles de noradrenalina en el hipocampo, lo cual influye en el procesamiento de la información recién adquirida (Mello-Carpes y., 2016).

En individuos con respuestas al estrés promedio se ha mostrado el efecto anterior, Bivrio y cols., (2020) sometieron a restricción del movimiento por una hora a ratas Sprague-Dawley, una hora después del estresor aplicaron la prueba de reconocimiento de objetos, obteniendo un índice de reconocimiento significativamente mayor, a la par que aumentó la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza prefrontal, respecto del grupo no estresado (Brivio y., 2020). No obstante, existe amplia evidencia de que la administración de este tipo de estresor antes de la prueba de reconocimiento de objetos también genera déficits sobre la memoria (Baker y Kim, 2002; Howl y Cazakoff, 2010; y cols., 2012; Nava-Mesa y cols., 2013; Vargas-López y., 2015). Por lo tanto, la sublínea LY, la cual no requiere de la administración de ningún estresor para que desarrolle comportamientos ansiosos, ofrece ventajas como modelo animal para el estudio del efecto de las hormonas del estrés sobre la consolidación de información no aversiva.

Además de ser más susceptible a los estresores la sublínea LY también expresa desesperanza aprendida, evaluado a través de la prueba de nado forzado, en la cual la sublínea LY tuvo una mayor inmovilidad respecto del grupo HY, y por ende se asoció a los machos LY con un fenotipo susceptible a la depresión (Bravo-Durán, 2002). Este antecedente es relevante ya que, la administración de choques eléctricos en las patas de un grupo de ratas Wistar generó dos fenotipos; uno susceptible al estrés y con desesperanza aprendida y otro resiliente, al introducir al grupo susceptible a la prueba de reconocimiento de objetos este tuvo un mayor índice de discriminación respecto del grupo resiliente, en la memoria de corto plazo (Oliveira-Júnior y cols., 2023). Los autores del trabajo anterior no explicaron cómo se relacionan la desesperanza aprendida y la memoria

de reconocimiento, considerando que también existen evidencia de que ambas características son independientes (Schulz y cols., 2010), es viable investigar en la sublínea LY cómo su fenotipo ansioso-depresivo podría promover su memoria de reconocimiento y viceversa.

Otra característica de las sublíneas de alto y bajo bostezo es que experimentan un cuidado materno diferente al reportado en la literatura, ya que las madres HY construyen nidos de menor calidad, las primíparas LY tienen una mayor latencia de lamido corporal y anogenital de sus crías, y ambas sublíneas pasan menos tiempo dentro del nido y por ende su exploración de la caja de vivienda es mayor respecto de las madres Sprague-Dawley (Ugarte y cols., 2011). Es importante mencionar este antecedente, ya que en un protocolo de estrés temprano en el cual se realizó separación materna a ratas durante los primeros siete días post-natales, y posteriormente a estos sujetos en la adultez se les evaluó la memoria de reconocimiento de objetos, se obtuvo un mayor tiempo de exploración del objeto novedoso respecto del grupo control (Fuentes y cols 2014).

La información anterior, así como las características de la emocionalidad de la sublínea LY, sugieren que el cuidado materno alterado genera modificaciones en cómo el individuo procesa la información del ambiente, al igual que en cómo la consolida, además este efecto puede estar relacionado con la señalización por glucocorticoides, ya que, un grupo de ratas que experimentó separación materna temprana, en la adultez presentó déficits en su memoria de reconocimiento, los cuales fueron abatidos con la administración de mifepristona, un antagonista de los receptores a glucocorticoides, (Aisa y cols., 2007).

Entre ambas sublíneas low-yawning y high-yawning no se obtuvieron diferencias en el índice de reconocimiento, en ninguna de las evaluaciones de memoria. Resultados similares han sido obtenidos en la misma prueba de memoria comparando ratas Lewis resilientes y con síndrome de estrés postraumático (Goswami y cols., 2012). Así mismo en ratas con fenotipo depresivo y resiliente, inducido a partir del protocolo de estrés crónico moderado e impredecible, al evaluarles la memoria de reconocimiento de objetos ambos grupos exploraron más el objeto novedoso respecto del familiar, sin que se obtuvieran

diferencias entre los fenotipos. Sin embargo, los autores identificaron modificaciones en la neurotransmisión glutamatérgica, la neurogénesis y la trimetilación de histonas, los cuales correspondían específicamente a si el sujeto era vulnerable o resiliente a la depresión (Santos y cols., 2024). Futuros experimentos en las sublíneas LY y HY tendrán como objetivo determinar si existen modificaciones en su neuroplasticidad, la anatomía de áreas como el hipocampo o la amígdala basolateral, o en las cascadas de señalización intracelular que determinan la consolidación de su memoria.

7.4 Conclusiones del experimento 1

1. Las sublíneas de ratas low-yawning y high-yawning expresaron una mejor memoria de reconocimiento respecto de las ratas Sprague-Dawley.
2. La ausencia de diferencias en la memoria de reconocimiento de ambas sublíneas sugiere que tanto la ansiedad como la resiliencia innata modulan mecanismos neurofisiológicos que promueven este tipo de memoria.

7.5 Metodología del experimento 2

Objetivo específico

El objetivo fue el de evaluar la elección de estrategia para resolver una tarea espacial en el laberinto de Barnes en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.

Se formaron de manera aleatoria dos grupos experimentales con sujetos macho adultos de 75 ± 2 días de edad LY, HY y un grupo control: SD, cada uno de ellos con una n de 12 sujetos por grupo. Para determinar si el fenotipo ansioso de la sublínea LY y el resiliente de la sublínea HY influye sobre la estrategia empleada para resolver una tarea espacial, se entrenó a los sujetos un protocolo de solución dual en el laberinto de Barnes.

Se utilizó el laberinto de Barnes, el cual se basa en la aversión que los roedores tienen a un espacio abierto e iluminado y cómo este ambiente incrementa la motivación del sujeto para localizar la caja de escape la cual es oscura y de menor tamaño respecto a la plataforma, lo cual que convierte a la caja de escape en un espacio seguro (Harrison y cols.,

2009). El laberinto de Barnes es una plataforma circular negra, se encuentra elevada 90 cm del suelo, tiene un diámetro de 122 cm, presenta 20 orificios en la periferia con un diámetro de 10 cm cada uno. Uno de los agujeros se conecta a una caja de escape, que al ser encontrada se presenta la solución del problema al que se expone al roedor (Rosenfeld y Ferguson, 2014).

Las pruebas se realizaron en el mismo cuarto de experimentación en el cual los sujetos habitaron, lo que disminuye significativamente su estrés, este espacio tuvo una iluminación constante de 300 lux. Se colocó el laberinto del Barnes en el centro del cuarto, rodeado por cortinas blancas para disminuir la incidencia de distractores durante la prueba. En la periferia del cuarto se colocaron señales extra laberínticas (un cuadrado: 50 x 50 cm, un círculo: 50 cm de diámetro, un triángulo: 50 x 30 cm y una cruz de color negro: 50 x 50 cm), que le permitieron a cada sujeto ubicar la caja de escape (véase la Figura 9). La evaluación de la memoria se realizó en un horario de 10:00 a 14:00, que coincide con el punto más bajo del ritmo ultradiano y circadiano de los glucocorticoides (Roozendaal y cols., 2004). La prueba de memoria abarcó dos fases una de adquisición que duró dos días consecutivos y una de recuperación de la memoria que ocurrió en dos días; 24 horas. y siete días después de la última adquisición, cada una de estas etapas se describirá a detalle a continuación.

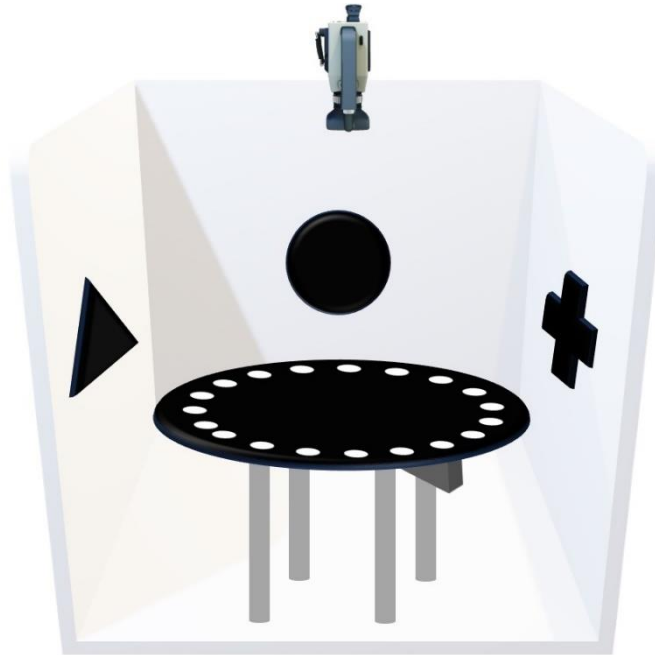


Figura 12 Laberinto de Barnes y disposición de señales extralaberínticas en el cuarto de experimentación. El laberinto de Barnes se colocó en el centro del cuarto rodeado por cortinas blancas, sobre ellas se colocaron las señales geométricas extra laberínticas (triángulo, círculo, cruz y rectángulo; no mostrado). La videocámara para filmar los experimentos se ubicó en el plano cenital. Esta conformación se mantuvo durante todos los experimentos.

Primer día de adquisición. Se colocó al sujeto en el centro de la plataforma, se cubrió con un cilindro oscuro durante 10 segundos, posteriormente se retiró esta cubierta e inició la prueba. Se le dio al sujeto 3 minutos para encontrar la caja de escape, lo que coincide con la duración del ensayo, al encontrarla se le permitió que permaneciera en ella durante 2 minutos. Si al término del ensayo el sujeto no encontró la caja de escape entonces se guió al sujeto a dicha caja y se le permitió que permanezca en ella durante 2 minutos, al finalizar se colocó al sujeto en su caja de vivienda durante 15 minutos hasta el inicio del siguiente ensayo. El primer día de aprendizaje se realizaron seis ensayos con las mismas características cada uno. La posición de la caja de escape se mantuvo constante a lo largo de todos los ensayos al igual que la posición de las señales extra laberínticas (véase la Figura 10). Este protocolo permitió el desarrollo de la estrategia espacial en los sujetos.

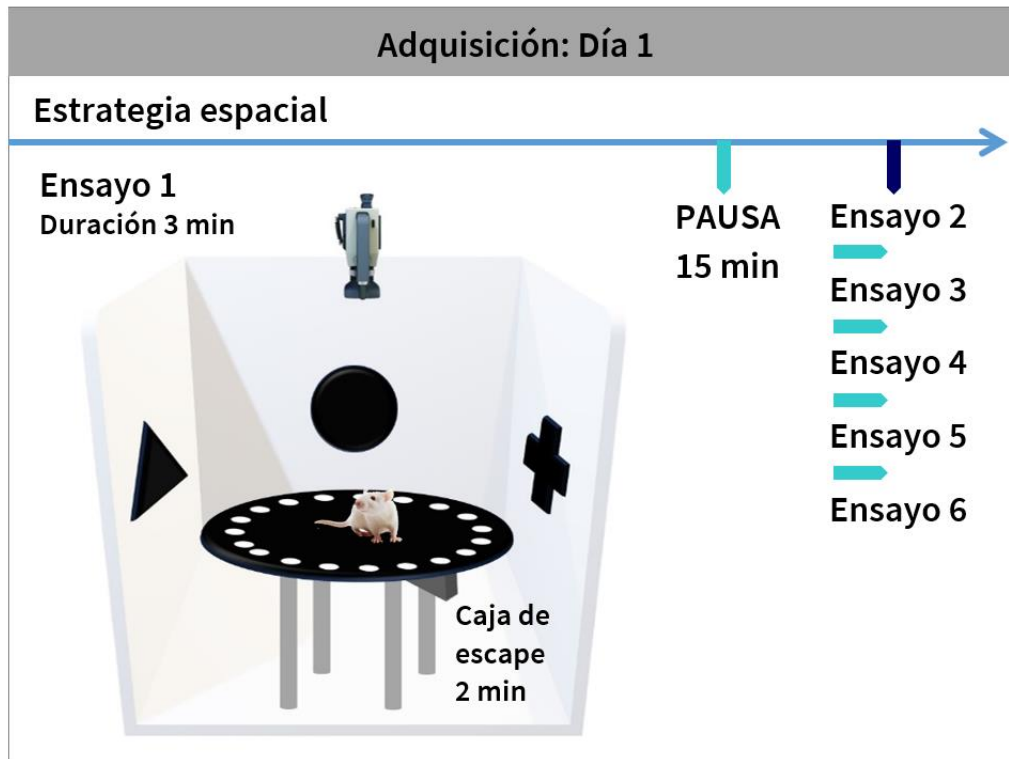


Figura 13 Fase de adquisición para desarrollar estrategias espaciales en el laberinto de Barnes. Esta fase de adquisición se realizará durante un día, el cual se compone de seis ensayos, cada uno con una duración de tres minutos. Se permite que el sujeto explore la plataforma del laberinto, emplee las señales extra laberínticas para ubicarse y busque el orificio que conduce a la caja de escape, cuando la encuentra permanece ahí durante dos minutos. Después de una pausa de 15 minutos inicia el ensayo dos y se realiza al igual que el ensayo uno, y así consecutivamente hasta lograr seis ensayos en cada sujeto. La posición de la caja de escape se mantiene constante durante toda la adquisición.

Segundo día de adquisición. En el día dos de adquisición, se colocó una señal asociada a la caja de escape, esta tiene forma rectangular con dimensiones de 9.5 cm de alto x 6.5 cm de ancho, en cuya superficie hay un patrón de rayas blanco y negro, fue ubicada verticalmente detrás del orificio que lleva a la caja de escape y las señales extra laberínticas se retiraron de la periferia del cuarto de experimentación (Radyushkin y cols., 2005). El inicio, duración y periodo entre ensayos descrito en el primer día de adquisición, se mantuvo con las mismas características para el primer ensayo y los siguientes cinco ensayos. En el siguiente ensayo la posición de la caja de escape, así como la señal asociada cambiaron 180° de posición, respecto de su ubicación original, de tal manera que en cada ensayo la posición de la caja de escape fue completamente nueva. Se realizaron seis ensayos con las mismas

características antes descritas (Schwabe y cols., 2008; véase la Figura 11). Este protocolo permitió el desarrollo de la estrategia estímulo-respuesta en los sujetos.

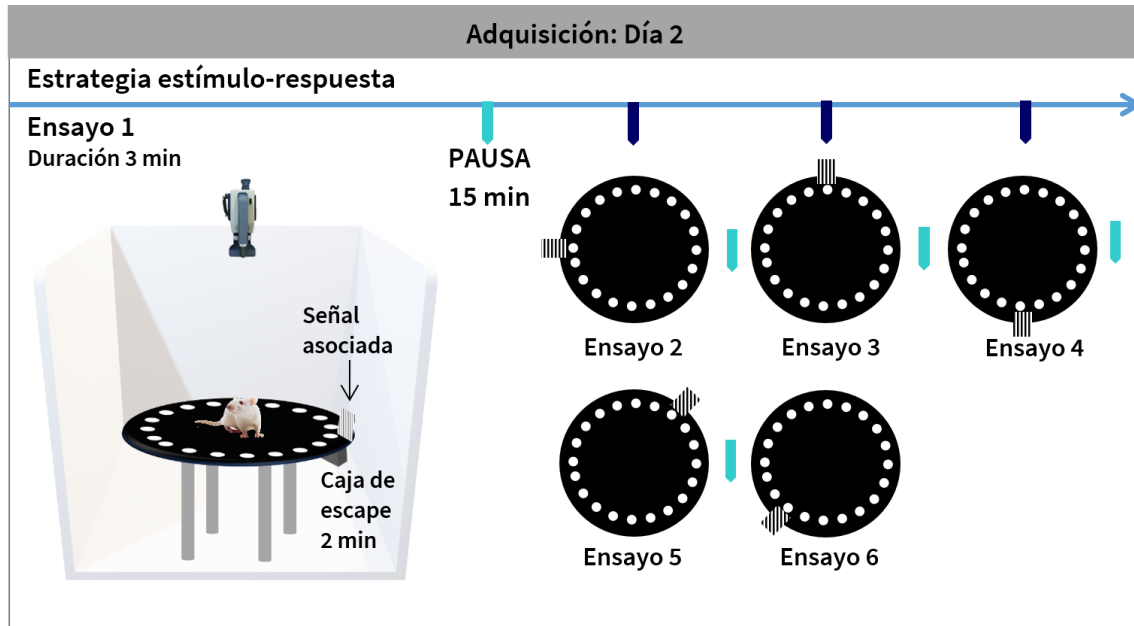


Figura 14. Fase de adquisición para desarrollar estrategias estímulo-respuesta en el laberinto de Barnes. Esta fase de adquisición se realizará durante un día, el cual se compone de seis ensayos, cada uno dura tres minutos, se permite que el sujeto explore la plataforma del laberinto, y emplee la señal asociada a la caja de escape (vaso de cristal con el patrón de franjas negro y blanco) para ubicar dicha caja, cuando la encuentra permanece ahí durante dos minutos. Después de una pausa de 15 minutos inicia el ensayo dos, se realiza al igual que el ensayo uno, pero la caja de escape y la señal asociada se rota 180° de sitio empleado durante el ensayo 1. Esto se realiza consecutivamente hasta lograr seis ensayos en cada sujeto. Hay ausencia de señales extra laberínticas.

Recuperación de la memoria. Se realizó en dos ocasiones; 24 horas y siete días después del último día de la fase de adquisición. Se aplicaron tres ensayos competitivos en cada día, en los cuales se colocaron dos cajas de escape, la caja uno se movió 180° en relación con su ubicación durante el primer día de aprendizaje. La caja dos y la señal asociada se colocaron en una ubicación que no hubieran tenido previamente durante el día de adquisición 2. Los tres ensayos fueron consecutivos para cada sujeto en cada día de recuperación (Lozano y cols., 2013; véase la Figura 12). Cuando el sujeto encontró la caja uno se clasificó como una estrategia espacial, mientras que si la solución de la prueba fue a

través de la señal asociada a la caja dos se consideró como una estrategia estímulo-respuesta (Schwabe y cols., 2008).

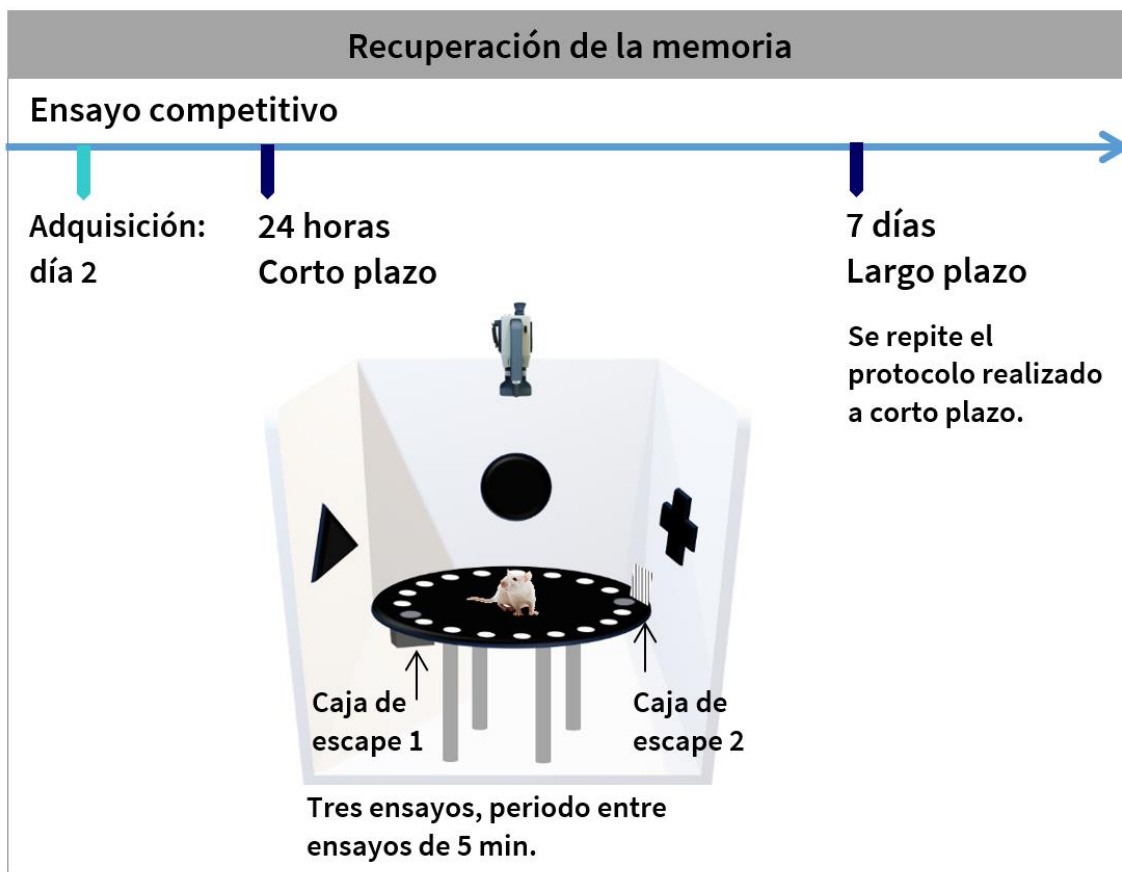


Figura 15. Fase de recuperación de la memoria para determinar la elección de la estrategia en el laberinto de Barnes. En esta fase se colocaron dos cajas de escape, la caja uno fue rotada 180° en relación con la ubicación de la caja durante el día uno de adquisición. La caja 2 y la señal asociada se ubicarán en una posición que no haya tenido previamente en la fase de adquisición de estímulo-respuesta. Habrá presencia de las señales extra laberínticas. Se realizarán tres ensayos a cada sujeto de manera consecutiva en dos ocasiones: 24 horas después del último ensayo de adquisición y siete días después de este ensayo.

Debido a que ha sido reportado en la literatura que al aplicar un protocolo de aprendizaje de estímulo-respuesta previo a un aprendizaje que implica estrategias espaciales se generan en los sujetos déficits en su memoria durante la fase de recuperación (Reiserer y cols., 2007). Para comprobar si esta situación ocurre en el caso de los sujetos LY, HY y SD, a la mitad de los integrantes de cada grupo se les aplicó el protocolo de estrategia de estímulo-respuesta antes del protocolo de estrategia espacial, con la otra mitad de los

sujetos de cada grupo se realizó el orden inverso (Lozano y cols., 2013; Reiserer y cols., 2007).

En cada uno de los ensayos, 18 por cada sujeto experimental, se evaluó el número de errores que cometen para encontrar la caja de escape, que consiste en cada vez que el sujeto exploró un orificio que no lo condujo a la caja de escape y la latencia de escape que es el tiempo que transcurrió desde que inició el ensayo hasta que el sujeto encontró dicha caja (Rosenfeld y Ferguson, 2014). Adicionalmente, en ambas etapas de recuperación de la memoria se contabilizó la frecuencia de la elección de cada estrategia: estímulo-respuesta o espacial. Todos los ensayos fueron videograbados con una cámara Sony (HDR-PJ260V, Japón), y posteriormente analizados con el programa The Observer XT versión 11 (Noldus Technologies, Países Bajos) para Windows 10 en una computadora tipo PC.

7.5.1 Análisis estadístico.

Para determinar la elección de la estrategia para resolver la tarea espacial el día de recuperación de la memoria de cada sublínea y del grupo control, se construyó una tabla de contingencia de 2 x 3, siendo las categorías de agrupación: la estrategia (estímulo-respuesta y espacial) y el fenotipo conductual de los sujetos (SD, HY y LY). Las frecuencias aquí agrupadas se evaluaron a través de una prueba de independencia de chi cuadrada (χ^2).

Los datos obtenidos de latencia de escape y número de errores no cumplieron con los supuestos de normalidad de la prueba Kolmogorov-Smirnov y tampoco de homogeneidad de las varianzas evaluado con la prueba de Brown-Forsythe. Por lo que, fueron analizados mediante estadística no paramétrica (Sidney, 1957). Para determinar si existen diferencias en el aprendizaje en cada día de adquisición dentro de cada grupo, se promediaron los valores obtenidos para cada variable en cada ensayo y se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas de Friedman para cada una de las variables estudiadas. En las fases de recuperación de la memoria se compararon entre grupos a través de un análisis de varianza de rangos para cada variable. En cada caso, al existir diferencias significativas se

aplicó una prueba de Dunn, el valor de significancia fue de $P \leq 0.05$ y todos los análisis y generación de gráficas se realizaron en el programa estadístico Sigma-Plot versión 11.0 (Systat Software Inc, CA, EUA) bajo el programa Windows 10.

7.6 Resultados del experimento 2.

7.6.1 Latencia de escape.

Los machos Sprague-Dawley realizaron un aprendizaje significativo desde el segundo ensayo en el entrenamiento espacial/estimulo-respuesta (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=11.51$, $gl=13$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey, E1 vs. E2-E12 $P<0.05$, véase Figura 13A). La memoria de corto plazo y largo plazo mostró una mejora significativa al ser menor con respecto del último ensayo de entrenamiento (E12; prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=6.52$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey, E12 vs. MCP y MLP $P<0.05$, véase Figura 13A). Estos resultados muestran que en la cepa Sprague-Dawley un aprendizaje mixto, espacial al principio y estímulo-respuesta al siguiente día tiene efectos positivos sobre ambos tipos de memoria.

Los machos LY disminuyeron su latencia de escape a partir del ensayo dos respecto del primero, es decir aprendieron de manera significativa (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=27.65$, $gl=13$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey, E1 vs. E2-E12 $P<0.05$, véase Figura 13B). No se obtuvieron diferencias significativas en la memoria de corto o largo plazo (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $P=0.43$, véase la Figura 13B). La sublínea HY mostró un aprendizaje significativo a partir del ensayo dos, ya que hubo una disminución en su la latencia de escape (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=16.28$, $gl=13$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E2-E12 $P<0.05$, véase Figura 13C). Para este grupo la latencia de escape no difirió en las pruebas de corto y largo plazo respecto del último día de escape (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $P=0.86$, véase la Figura 13C).

Al comparar a los tres grupos de ratas que fueron entrenados en el protocolo espacial/estímulo-respuesta se obtuvo que en la memoria de corto plazo los machos HY tienen una mayor latencia de escape respecto del grupo LY (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=6.42$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey HY vs. LY $P<0.05$, véase Figura 13D), este resultado indica que en este protocolo de entrenamientos la sublínea LY tiene un mejor desempeño respecto al grupo de ratas macho HY.

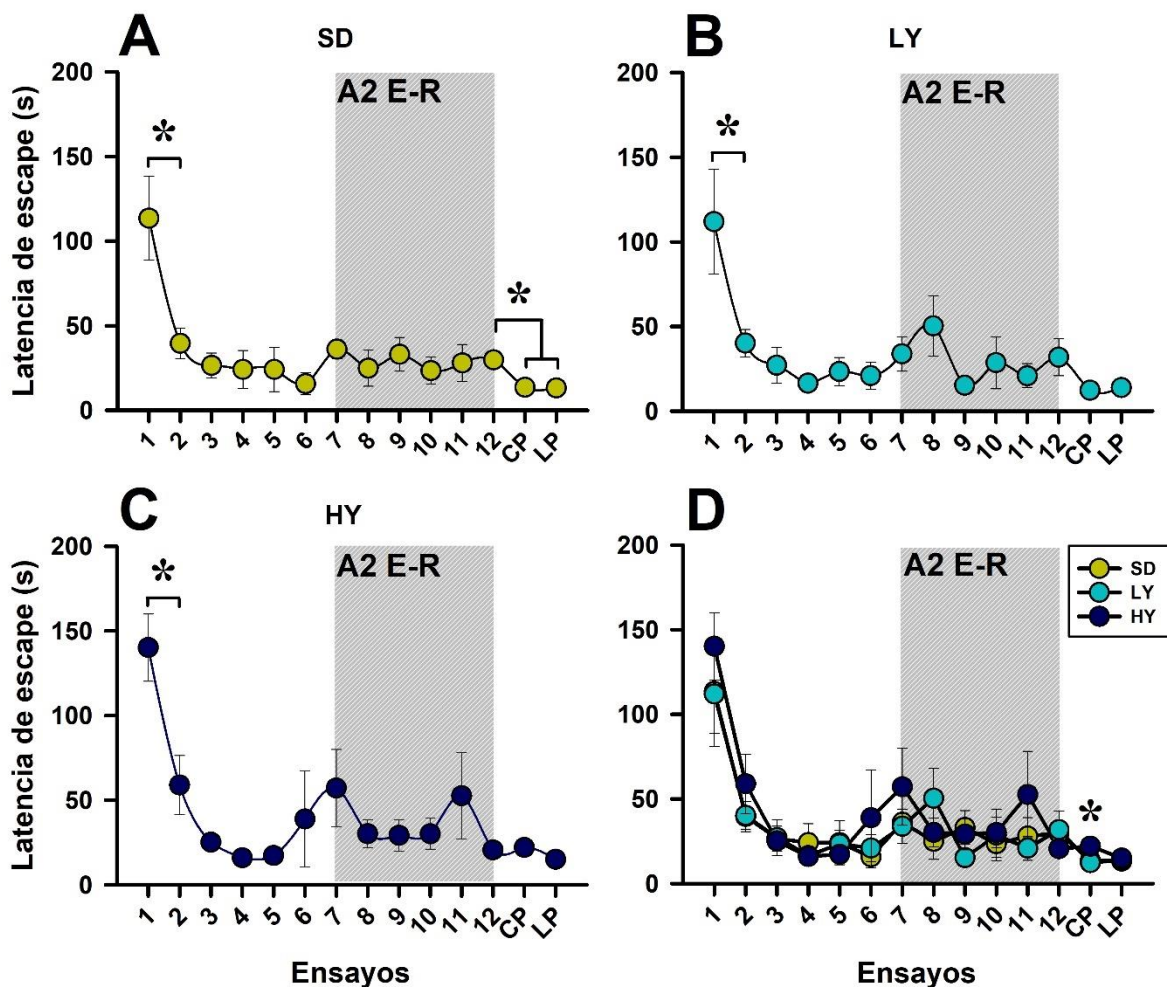


Figura 16. Latencia de escape en el entrenamiento espacial/estímulo-respuesta de los machos low-yawning, high-yawning y Sprague-Dawley. A) En la cepa Sprague-Dawley este esquema de entrenamiento mejora la memoria de corto plazo (CP) y largo plazo (LP) respecto del último entrenamiento (* $P < 0.05$). B) Los machos LY aprenden significativamente a partir del segundo ensayo (* $P < 0.05$). C) Los machos HY mejoraron su latencia de escape 15 minutos después del primer entrenamiento (* $P < 0.05$). D) Al comparar a los tres grupos de ratas, los sujetos LY tuvieron un mejor desempeño respecto de los machos HY en la memoria de corto plazo (* $P < 0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de 6 sujetos por grupo. 1-12= entrenamiento, CP= memoria de corto plazo, LP= memoria de largo plazo, A2= aprendizaje 2 y E-R= estímulo respuesta. La barra gris representa el cambio en el protocolo de aprendizaje.

En el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial se obtuvo que los machos Sprague-Dawley tuvieron un aprendizaje significativo a partir del ensayo dos, (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=29.56$, $gl=13$, $P < 0.01$, seguido de la prueba de Tukey ensayo 1 vs. ensayos 2-12, $P < 0.05$, véase Figura 14A). No se obtuvieron diferencias

significativas en la memoria de corto o largo plazo (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $P=0.95$, véase la Figura 14A).

Los machos LY disminuyeron significativamente su latencia de escape a partir del ensayo dos respecto del primer ensayo en el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=36.17$, $gl=13$, $P<0.001$, seguido de la prueba de Tukey ensayo 1 vs. ensayos 2, $P<0.05$, véase Figura 14B). En el segundo día de aprendizaje cuando cambia el entrenamiento a espacial los sujetos tuvieron una mejora significativa a partir del ensayo 9 respecto del 7 (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=16.09$, $gl=5$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey; ensayo 7 respecto de los ensayos 9-12, $P<0.05$, véase Figura 14B). Estos resultados indican que los sujetos LY adquirieron el entrenamiento espacial más rápido respecto del estímulo-respuesta. Pese a que se muestra un déficit en la memoria de corto plazo respecto del último entrenamiento (ensayo 12), no se obtuvieron diferencias significativas (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $P=0.14$).

Los machos HY mostraron un aprendizaje significativo desde el segundo ensayo en el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial, es decir disminuyó su latencia de escape (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=43.36$, $gl=13$, $P<0.001$, seguido de la prueba de Tukey ensayo 1 vs. ensayos 2-12, $P<0.001$, véase Figura 14C). Los machos HY no mostraron diferencias en las pruebas de memoria de corto y largo plazo respecto del último entrenamiento (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=6.33$, $gl=2$, $P=0.052$). Al comparar los tres grupos de machos, el aprendizaje estímulo-respuesta/espacial no se obtuvieron diferencias significativas a lo largo del entrenamiento y tampoco en ambas pruebas de memoria (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.09$, véase Figura 14D).

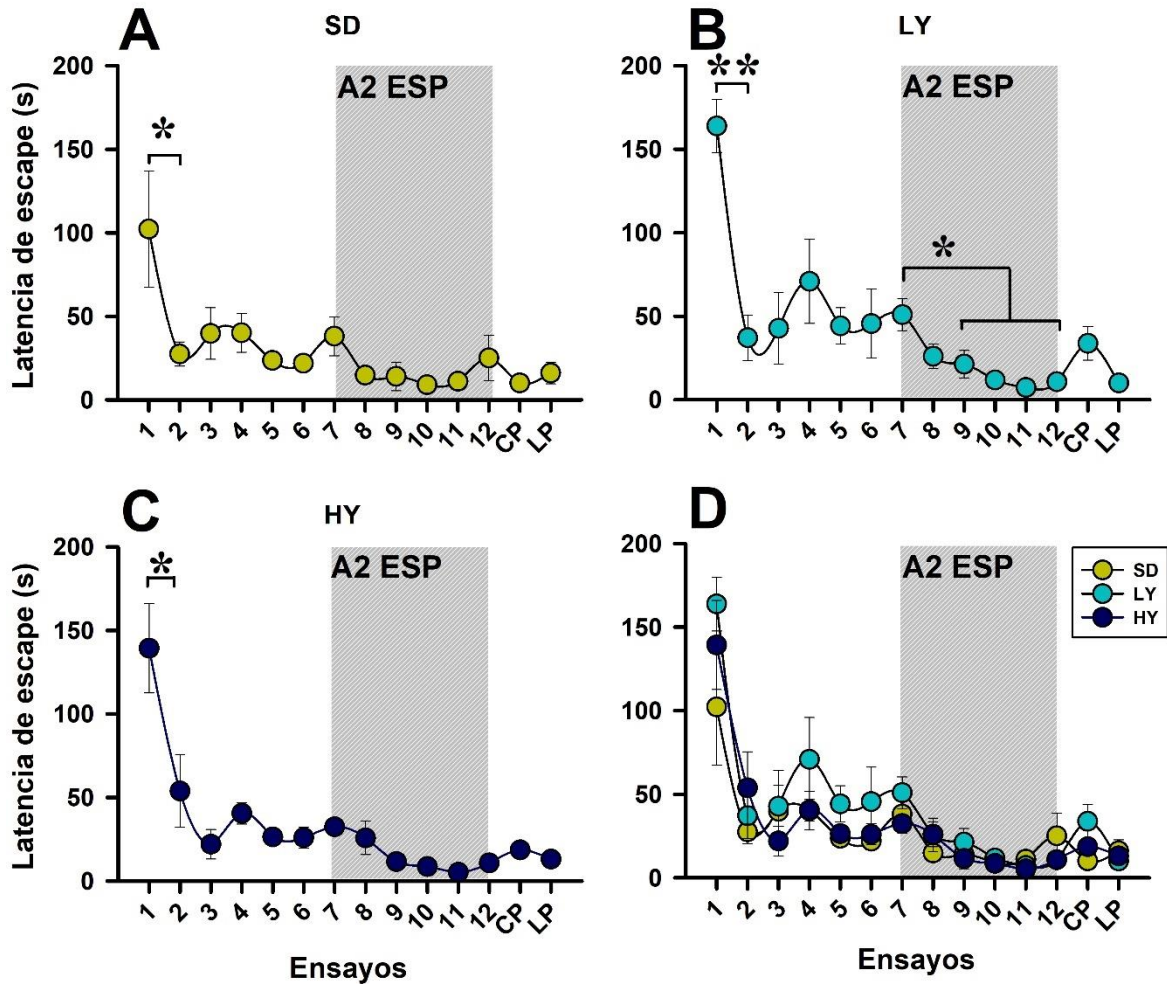


Figura 17. Latencia de escape en el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial en machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley. A) En los machos SD se observa un aprendizaje significativo a partir del segundo ensayo ($*P<0.05$). B) Los machos LY tienen una mejor significativa en el entrenamiento espacial respecto del estímulo-respuesta ($*P<0.05$). C) Los machos HY mejoraron su latencia de escape 15 minutos después del primer entrenamiento ($*P<0.05$). D) Al comparar a los tres grupos de ratas, no se obtienen diferencias significativas durante el entrenamiento o en las pruebas de memoria ($P>0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de 6 sujetos por grupo. 1-12= entrenamiento, CP= memoria de corto plazo, LP= memoria de largo plazo, A2= aprendizaje 2 y ESP= espacial. La barra gris representa el cambio en el protocolo de aprendizaje.

7.6.2 Latencia de escape, comparación entre protocolos de aprendizaje.

Al comparar el protocolo espacial/estímulo-respuesta respecto de su contraparte estímulo-respuesta/espacial no se obtuvieron diferencias significativas en la cepa Sprague-Dawley en ningún ensayo y tampoco en ambas evaluaciones de memoria (prueba de la U de Mann-Whitney, $P>0.05$, véase la Figura 15A). Durante el primer día de entrenamiento los

machos LY tardaron más en encontrar la caja de escape en el aprendizaje estímulo-respuesta respecto del espacial (E4; prueba de la U de Mann Whitney, $U=6$, $t= 63.0$, $P<0.05$; véase la Figura 15B). La latencia de escape en el primer día de entrenamiento para la sublínea HY fue mayor en el entrenamiento estímulo-respuesta respecto del espacial (E4; prueba de la U Mann Whitney $U=3$, $t= 24.0$, $P<0.05$; véase la Figura 15C), este patrón continuó en el día dos de aprendizaje (E10; prueba de la U de Mann Whitney $U=5$, $t= 52.0$, $P<0.05$; E11 prueba de rangos de Mann Whitney $U=2$, $T= 32.00$, $P<0.05$; véase la Figura 15C). Estos resultados indican que para las sublíneas HY y LY el aprendizaje estímulo-respuesta, independientemente del día en el que ocurre, genera una demora en la solución de la prueba.

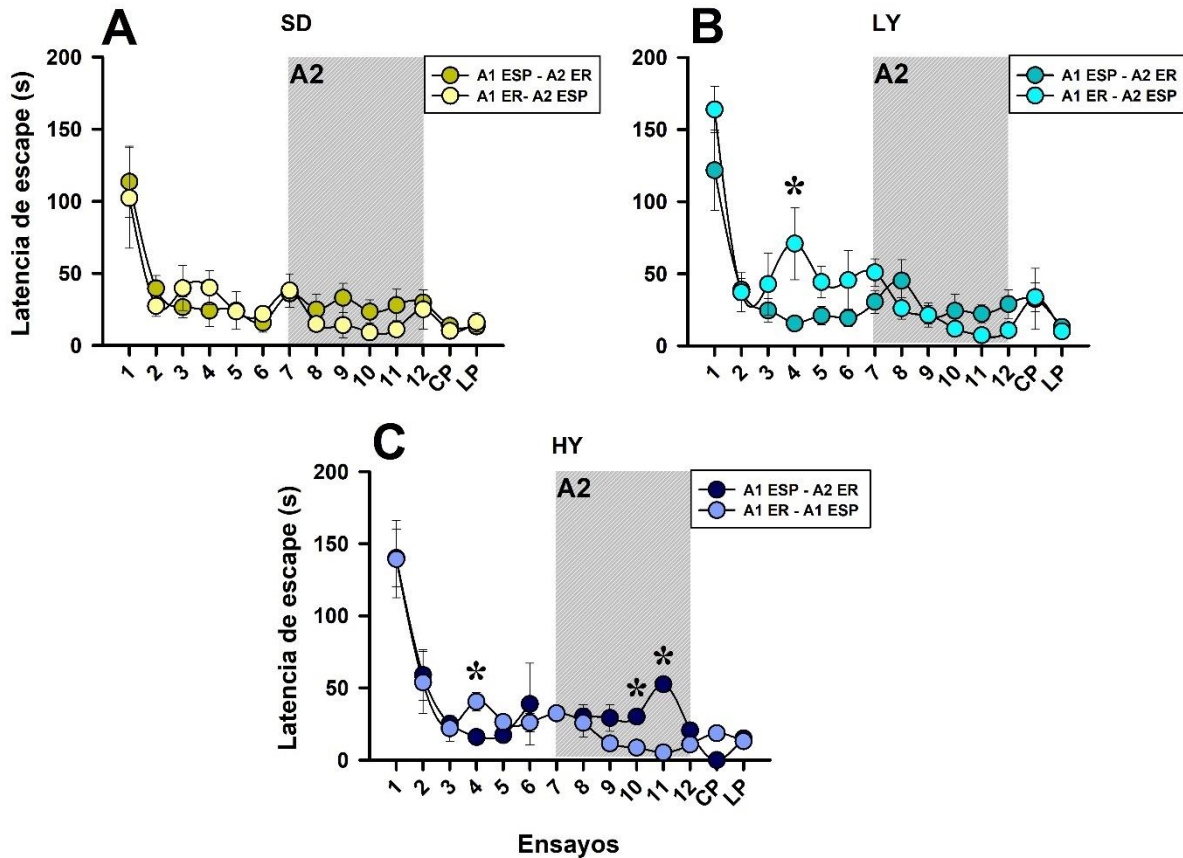


Figura 18. Latencia de escape comparando dos protocolos de aprendizaje en las sublíneas de alto y bajo bostezo y la cepa Sprague-Dawley. A) Los machos SD se desempeñaron de manera similar en ambos tipos de entrenamiento ($P>0.05$). B) Los machos LY tardaron más en resolver la tarea en el aprendizaje estímulo-respuesta respecto del espacial durante el primer día de entrenamiento ($*P<0.05$). C) La sublínea HY incrementó su latencia de escape cuando el entrenamiento fue estímulo-respuesta respecto del espacial, en ambos días de aprendizaje ($*P<0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de 6 sujetos por grupo. 1-12= entrenamiento, CP= memoria de corto plazo, LP= memoria de largo plazo, A2= aprendizaje 2, ESP= espacial y ER=estímulo-respuesta. La barra gris representa el cambio en el protocolo de aprendizaje.

7.6.3 Número de errores.

En el entrenamiento espacial/estímulo-respuesta los machos Sprague-Dawley no se obtuvieron diferencias significativas entre los ensayos y tampoco en las pruebas de memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $P=0.36$; véase la Figura 16A). El desempeño de los machos LY en este mismo orden de entrenamientos no se obtuvieron diferencias significativas entre los ensayos, ni en ninguna de las pruebas de memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $P=0.47$; véase la Figura

16B). En la sublínea HY se obtuvieron diferencias significativas a partir del ensayo 5 respecto del primero (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=16.77$, $gl=5$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey ensayo 1 vs. ensayos 5, $P<0.01$; véase Figura 16C), en las evaluaciones de la memoria no se obtuvieron diferencias significativas para esta sublínea (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $P=0.10$; véase Figura 16C). Al comparar los tres grupos de ratas no se obtuvieron diferencias significativas a lo largo del aprendizaje (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.09$; véase Figura 16D) o en los días de evaluación de la memoria (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $P=0.08$; véase Figura 16D).

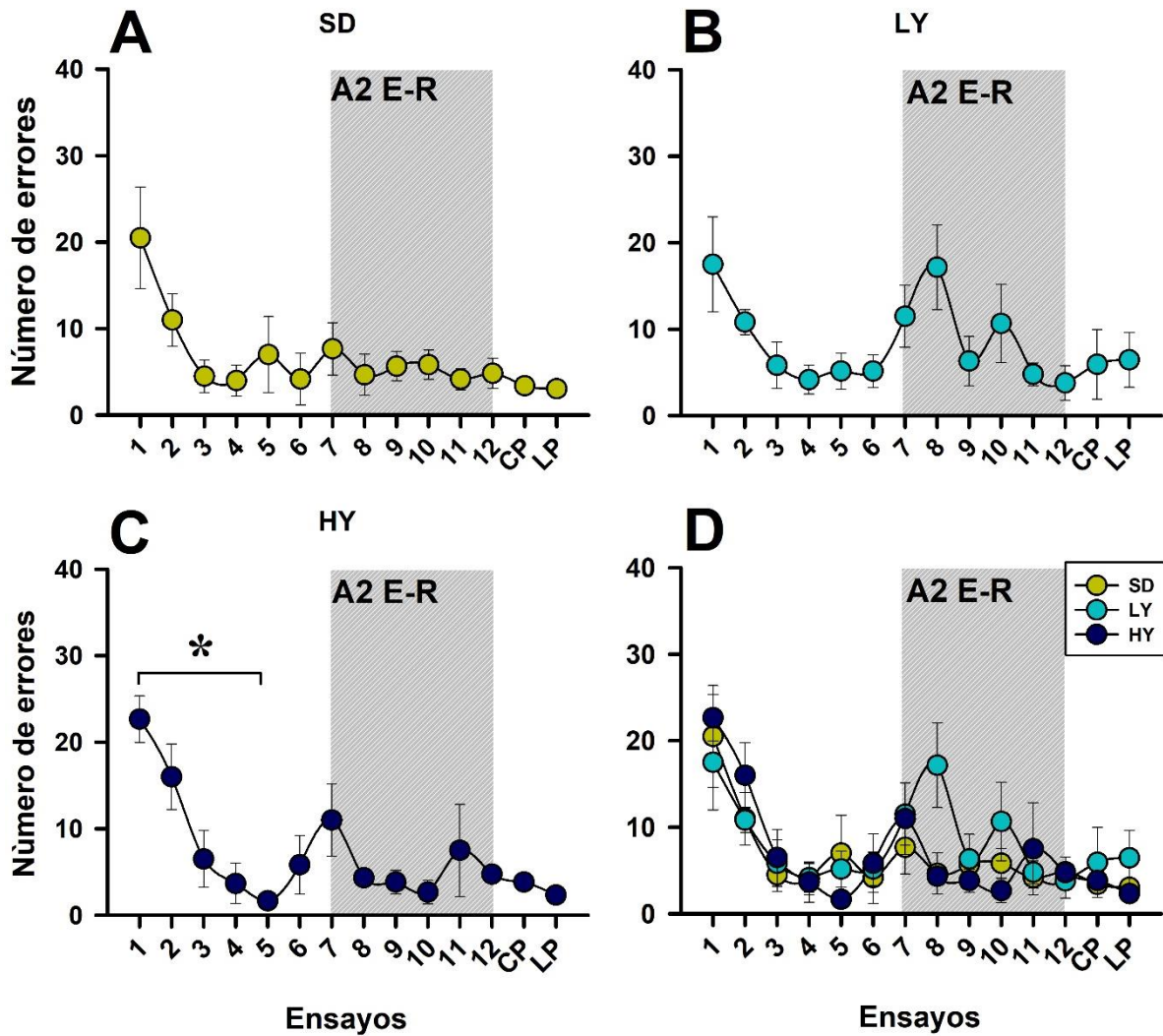


Figura 19. Número de errores cometidos en el entrenamiento espacial/estímulo-respuesta de los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley. A) En la cepa Sprague-Dawley se observa un desempeño uniforme en ambos tipos de entrenamiento. B) Sin ser significativo, al cambiar de aprendizaje, en el ensayo 7, los machos LY cometen más errores ($P>0.05$). C) Los machos HY realizan de manera similar ambos tipos de entrenamiento. D) La comparación entre los tres grupos, no mostró diferencias significativas en el número de errores cometidos ($P>0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de 6 sujetos por grupo. 1-12= entrenamiento, CP= memoria de corto plazo, LP= memoria de largo plazo, A2= aprendizaje dos y S-R= estímulo-respuesta. La barra gris representa el cambio en el protocolo de aprendizaje.

En el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial los machos SD se obtuvo un aprendizaje significativo a partir del ensayo 5 respecto de la primera vez que ingresaron al laberinto de Barnes (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=24.51$, $gl=13$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E5, $P<0.05$; véase la Figura 17A). No se obtuvieron

diferencias significativas en la memoria de corto o largo plazo (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $P=0.43$, véase la Figura 17A). Los sujetos LY que realizaron el mismo entrenamiento disminuyeron el número de errores cometidos a partir del ensayo tres respecto del primero (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=30.22$, $gl=13$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.05$; véase la Figura 17B); no se obtuvieron diferencias entre las evaluaciones de la memoria y tampoco respecto del último entrenamiento (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $P=0.95$; véase la Figura 17B).

Los sujetos HY disminuyeron significativamente el número de errores a partir del ensayo 5 respecto del primero, cuando fueron entrenadas en el protocolo estímulo-respuesta/espacial (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=44.95$, $gl=13$, $P<0.001$, seguido de la prueba de Tukey, E1 vs. E5 $P<0.05$; véase la Figura 17C). No se obtuvieron diferencias significativas en la memoria de corto o largo plazo (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $P=0.14$; véase la Figura 17C). Al comparar a los sujetos LY, HY y SD se obtuvieron diferencias en la evaluación de memoria de largo plazo, los machos LY incrementaron el número de errores cometidos para encontrar la caja de escape respecto de la sublínea HY (memoria de largo plazo: análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $H=7.95$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. HY $P<0.05$; véase Figura 17D). Estos resultados muestran que este orden de entrenamientos generó efectos amnésicos a largo plazo en los machos LY.

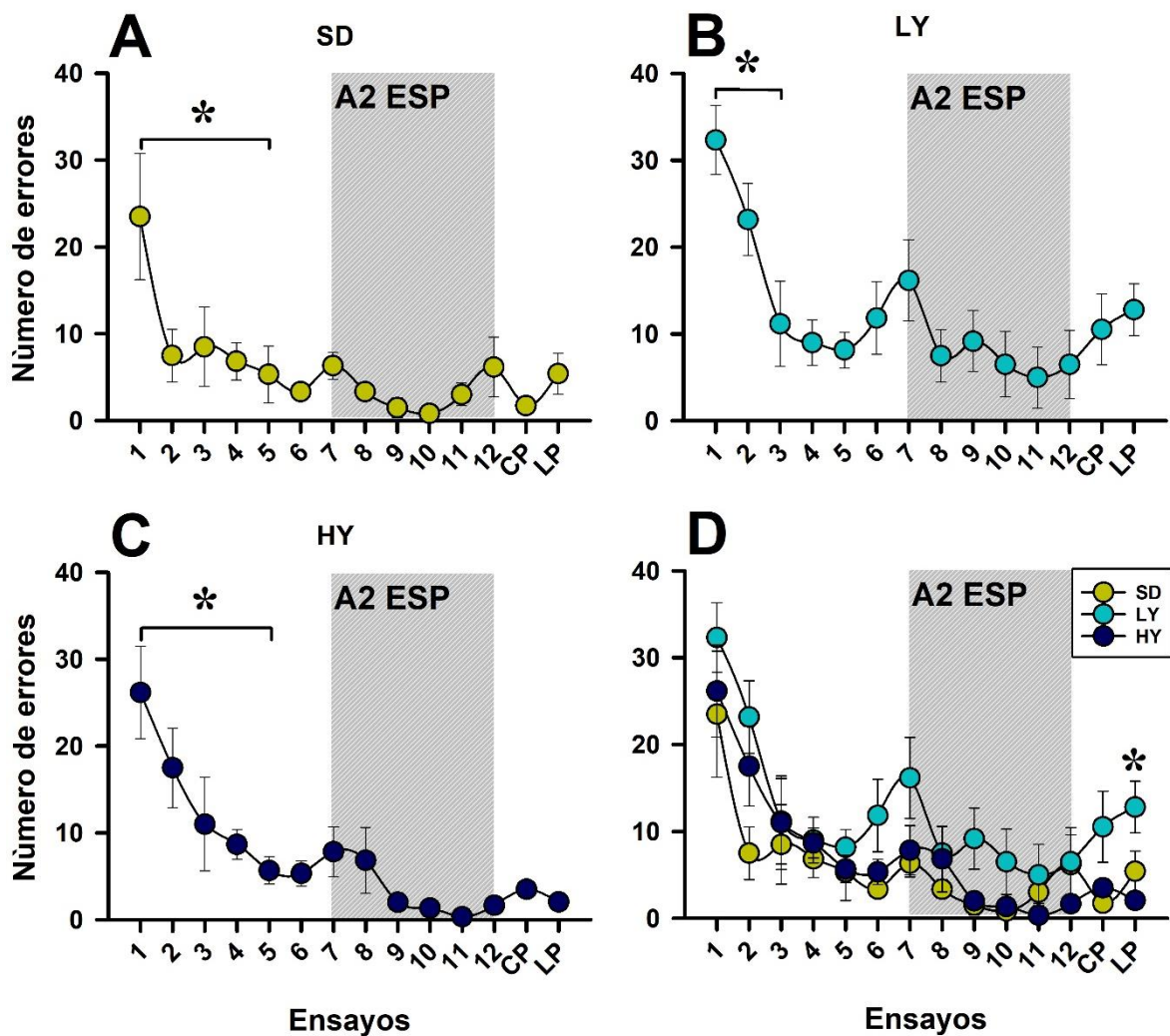


Figura 20. Número de errores cometidos en el entrenamiento estímulo-respuesta/espacial por los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley. A) La cepa Sprague-Dawley tuvo un aprendizaje significativo a partir del quinto ensayo ($*P < 0.05$). B) El número de errores disminuyó significativamente a partir del ensayo 3 en la sublínea LY ($*P < 0.05$). C) Los machos HY mostraron un aprendizaje significativo a partir del ensayo 5 ($*P < 0.05$). D) Los machos LY tuvieron déficits en su memoria de largo plazo respecto de la sublínea HY ($*P < 0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de 6 sujetos por grupo. 1-12= entrenamiento, CP= memoria de corto plazo, LP= memoria de largo plazo, A2= aprendizaje dos y ESP= espacial. La barra gris representa el cambio en el protocolo de aprendizaje.

7.6.4 Número de errores, comparación entre protocolos de aprendizaje.

Al comparar los dos protocolos de aprendizaje se obtuvo que en el día dos, los machos SD cometen más errores en el entrenamiento estímulo-respuesta respecto del espacial (E10; prueba de la U de Mann Whitney, $U=3.5$, $t= 53.5$, $P < 0.05$; véase la Figura 18A). En el primer

día de aprendizaje los machos LY cometen más errores en el entrenamiento estímulo-respuesta respecto del espacial (E2; prueba de la U de Mann Whitney, $U=6$, $t=27.0$, $P<0.05$; véase la Figura 18B). La comparación entre los dos protocolos de aprendizaje en la sublínea HY no se obtuvieron diferencias significativas (prueba de la U de Mann Whitney, $P=0.065$; véase la Figura 18C).

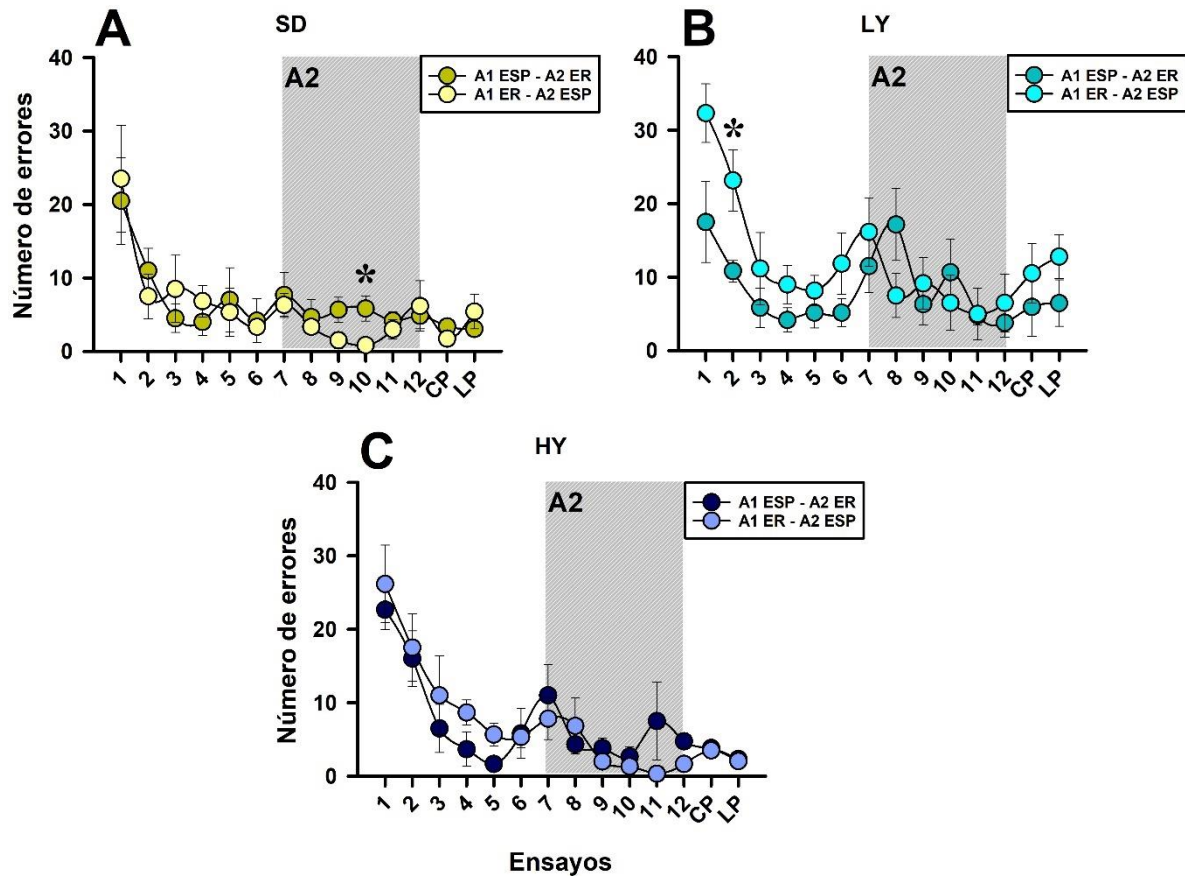


Figura 21. Número de errores cometidos en ambos tipos de entrenamiento por los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley. A) Los sujetos SD tuvieron un aprendizaje significativo a partir del quinto ensayo ($*P<0.05$). B) El número de errores disminuyó significativamente a partir del ensayo 3 en la sublínea LY ($*P<0.05$). C) Los machos HY mostraron un aprendizaje significativo a partir del ensayo 5 ($*P<0.05$). D) Los machos LY tuvieron déficits en su memoria de largo plazo respecto de la sublínea HY ($*P<0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. 1-12= entrenamiento, CP= memoria de corto plazo, LP= memoria de largo plazo, A2= aprendizaje dos y ESP= espacial. La barra gris representa el cambio en el protocolo de aprendizaje.

7.6.5 Elección de estrategia.

En la prueba de memoria de corto plazo los machos LY eligieron con más frecuencia la estrategia espacial para encontrar la caja de escape, respecto de los machos SD y HY (prueba de la Chi-Cuadrada, $\chi^2=11.33$ gl= 4 $P<0.05$; véase la Figura 19A). En la evaluación de memoria de largo plazo no se obtuvieron diferencias significativas entre la elección de estrategia para resolver la tarea (prueba de la Chi-Cuadrada, $\chi^2=6.9$ gl= 4 $P>0.05$; véase la Figura 19B). Adicionalmente, los sujetos de la sublínea LY fueron los únicos que presentaron indecisión en ambos tipos de memoria, ya que no ingresaron a ninguna caja de escape empleando alguna de las estrategias aprendidas (véase las Figuras 19A y B).

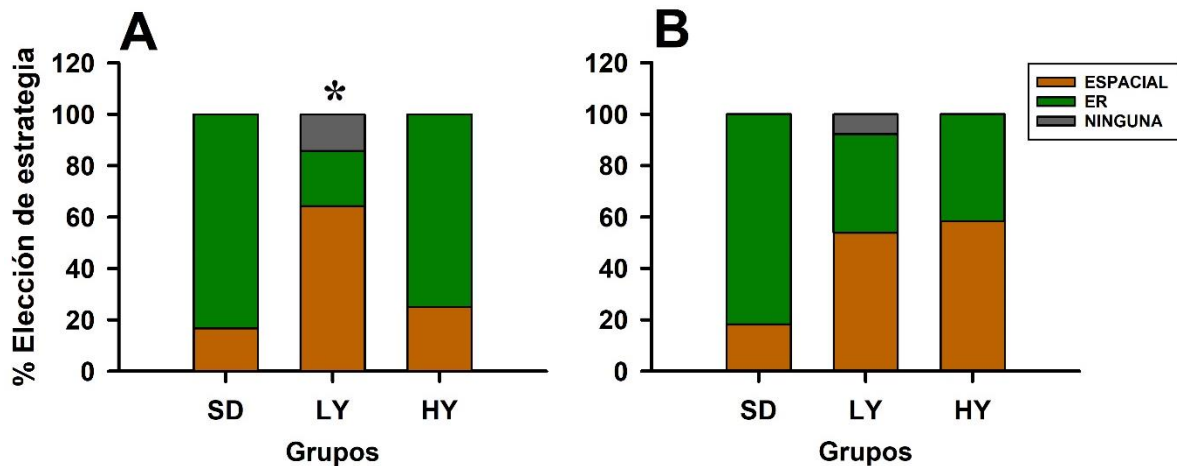


Figura 22. Elección de estrategia en las evaluaciones de memoria de corto y largo plazo de los machos low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley. A) Los sujetos LY utilizaron con mayor frecuencia la estrategia espacial para encontrar la caja de escape respecto de los machos SD y HY, durante la prueba de memoria de corto plazo (* $P<0.05$). B) En la memoria de largo plazo no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la elección de estrategia por parte de ningún grupo experimental ($P>0.05$). Cada barra representa el porcentaje de elección de doce sujetos por grupo. E-R= estímulo-respuesta.

7.7 Discusión del experimento 2.

En el protocolo de aprendizaje espacial/estímulo-respuesta obtuvimos una disminución en la latencia de escape en ambas evaluaciones de memoria de la cepa Sprague-Dawley, esta mejora puede estar relacionada a que el último entrenamiento fue del tipo estímulo-respuesta y este tipo de aprendizaje se asocia a menores latencias para resolver tareas espaciales (Schwabe y cols., 2010); aunado a que en ambos ensayos competitivos, a corto y

largo plazo, el 83.3 % de los sujetos SD eligieron la estrategia estímulo-respuesta y el 16.6 % restante la espacial, porcentajes que coinciden con lo reportado en la literatura (Leong y Packard, 2014). Es decir que la orientación espontánea de la cepa Sprague-Dawley hacia la estrategia estímulo-respuesta fue constante a través del tiempo y por ende favoreció que ambos tipos de memoria se expresaran.

En este mismo orden de entrenamientos, la sublínea LY, con un fenotipo ansioso, tuvo un mejor desempeño respecto del grupo HY, el cual es resiliente, en la latencia de escape a corto plazo, estos resultados coinciden con los obtenidos por Schwabe y cols., 2008, quienes estresaron de manera crónica a un grupo de ratones al exponerlos a la interacción con ratas, posteriormente evaluaron sus estrategias de aprendizaje en un laberinto circular, los sujetos estresados resolvieron la tarea más rápido respecto de los controles (Schwabe y cols., 2008). Es decir, el entrenamiento estímulo-respuesta aunado al fenotipo ansioso innato de la sublínea LY, mejoró su desempeño en la memoria a corto plazo. Sin embargo, sucedió lo contrario cuando el último entrenamiento fue el espacial, ya que el número de errores para encontrar la caja de escape aumentó en la sublínea LY respecto de la HY, en la evaluación de la memoria de largo plazo.

En los tres grupos de ratas Sprague-Dawley, LY y HY el entrenamiento estímulo-respuesta administrado durante el primer día de entrenamiento retrasó su aprendizaje, particularmente en la sublínea LY, al comparar ambos tipos de aprendizaje fue significativamente mejor el desempeño en el entrenamiento espacial. Esta demora en la adquisición de la estrategia estímulo-respuesta puede estar asociada a que el aprendizaje espacial se adquiere más rápido (Kosaki y cols., 2018; Packard y McGaugh, 1996).

Otro factor a considerar radica en que el entrenamiento estímulo-respuesta requiere de más ensayos para adquirirse, existen protocolos en el laberinto en cruz que administran 45 ensayos en dos días (Ferbinteanu, 2016); en el laberinto acuático de Morris hasta 48 ensayos distribuidos en 12 días; o en el laberinto en cruz sumergido donde se aplican 36 ensayos realizados en 6 días (Packard y Gabriele, 2009). En ratones se han aplicado 20 ensayos repartidos en 5 días en el laberinto de Barnes (Harrison y cols., 2006). El

entrenamiento estímulo-respuesta administrado a los grupos Sprague-Dawley, HY y LY fue de 6 ensayos en un solo día con un periodo de pausa de 15 minutos entre cada ensayo. Es factible considerar que un entrenamiento estímulo-respuesta más intenso pudiera haber generado una mayor adquisición de esta estrategia en nuestros grupos experimentales. Sin embargo, la pausa de 15 minutos se reconoce como un factor que promueve el aprendizaje de la estrategia estímulo-respuesta por encima de la espacial (Packard y Goodman, 2013).

En la evaluación de la memoria a corto plazo, 66% de los machos de la sublínea LY eligió la estrategia espacial respecto de la estímulo-respuesta, que fue utilizada tan solo un 16%, este resultado coincide con lo reportado por Packard y McGaugh (1996), quienes demostraron que, al entrenar a ratas en el laberinto en cruz de solución dual, ocho días después de haber recibido un protocolo de aprendizaje mixto los sujetos desarrollaban primero la estrategia espacial y al ser evaluados en el día 16 entonces desempeñaban la solución estímulo-respuesta (Packard y McGaugh, 1996). A largo plazo en la sublínea LY también obtuvimos dicho cambio, ya que los sujetos duplicaron el uso de la estrategia estímulo-respuesta respecto de su primera evaluación.

La elección de la estrategia estímulo-respuesta también puede ocurrir al inicio del aprendizaje, Gasser y cols., (2020) entrenaron a ratas en el laberinto acuático en H doble, administrando tres protocolos de aprendizaje en un día, el primero de tipo estímulo-respuesta en oscuridad, seguido de uno con las mismas condiciones pero con iluminación, y un tercero donde se entrenó a los sujetos con un aprendizaje espacial, 24 horas después al evaluar su elección un 75 % de los sujetos desarrolló la estrategia estímulo-respuesta y el 25% restante la estrategia espacial (Gasser y cols., 2020), resultados similares han sido obtenidos en el laberinto en cruz, con una elección de un 40% de estrategia espacial y un 60% de la estímulo-respuesta (Goldenberg y cols., 2020).

En la sublínea HY obtuvimos a corto plazo porcentajes de elección similares a los reportados por Gasser y cols., (2019) y por Goldberg y cols., (2020), mientras que en la evaluación posterior 7 días después, el porcentaje de elección de la estrategia espacial fue de un 58% y de un 41% para la estímulo-respuesta, una explicación a este cambio en el uso

de las estrategias es que al principio del entrenamiento no se han formado los mapas cognitivos que permitirían desarrollar la estrategia espacial, los cuales emergen con el tiempo y por ende al inicio los sujetos ejecutan una solución más rápida a través de la estrategia estímulo-respuesta (Gasser y cols., 2020).

En los ensayos de memoria a corto y largo plazo que fueron competitivos, solo la sublínea LY expresó indecisión, ya que no eligió la caja espacial y tampoco la estímulo-respuesta, estos resultados pueden estar asociados al comportamiento vicario de ensayo y error, el cual se ha definido como un conflicto entre el acercamiento y la evitación, esta variable refleja la evaluación de riesgos o un proceso deliberativo (Redish, 2016). De hecho, Schmidt y cols., (2013) entrenaron a machos Fisher 344, los cuales expresan un fenotipo ansioso, en el laberinto en cruz, al realizar un ensayo competitivo los autores registraron una mayor incidencia de comportamiento vicario de ensayo y error respecto de las pruebas donde cada estrategia se ejecutó de manera independiente (Schmidt y cols., 2013).

En estudios previos hemos demostrado que en la prueba de la caja luz-oscuridad, un paradigma que evalúa la ansiedad como rasgo, la sublínea LY ejecuta un mayor número de comportamientos vicarios de ensayo y error cuando intenta cruzar del espacio oscuro, que es ansiolítico, hacia el compartimento iluminado que es ansiogénico, es decir expresa más indecisión respecto de la sublínea HY (Díaz, 2019; Eguibar y cols., sometido a consideración editorial). Por lo tanto, la indecisión realizada por la sublínea LY en ambas evaluaciones de memoria se relaciona con su fenotipo ansioso innato, además se ha reportado un incremento del comportamiento vicario de ensayo y error cuando los sujetos están ejecutando la estrategia espacial (Schmidt y cols., 2013), lo cual coincide con que la elección de la solución espacial siempre fue mayor en esta sublínea respecto de la estímulo-respuesta.

Para el desarrollo de la estrategia espacial en los sujetos SD, LY y HY se colocaron señales extralaberínticas rodeando el laberinto de Barnes, en el caso del entrenamiento estímulo-respuesta dichas señales fueron retiradas y se colocó una señal intralaberíntica asociada a la caja de escape, el resto de las características del cuarto de experimentación

permanecieron iguales, como fueron la cortina blanca que uniformizó el ambiente o la iluminación del espacio que se mantuvo constante a 300 lux. Esta última característica pudo influir en la ausencia de diferencias que obtuvimos entre los tipos de entrenamiento, ya que tiene la capacidad de promover el aprendizaje de una determinada estrategia, en espacios donde la cantidad de luz promueve el contraste entre el laberinto y el ambiente, se facilita el aprendizaje espacial, mientras que al reducir la iluminación se favorece la estrategia estímulo-respuesta (Packard y Goodman, 2013), este efecto fue mostrado en el laberinto en H doble, donde los sujetos que realizaron esta prueba en oscuridad la resolvieron siempre a través de la estrategia estímulo-respuesta (Gasser y cols., 2020). Es decir que al no haber diferencias en la cantidad de luz disponible en ambos aprendizajes de manera indirecta pudo promoverse el aprendizaje espacial en los machos SD, LY y HY.

En relación a los aspectos metodológicos antes descritos, Dudchenko (2001), entrenó ratas en un laberinto en T en presencia y ausencia de señales extra laberínticas, para evaluar el uso de las estrategias espacial y estímulo-respuesta, respectivamente; los grupos no fueron diferentes en ningún aspecto, ambos pudieron aprender, el autor sugiere que en el caso de la estrategia estímulo-respuesta y los sujetos que aprendieron sin señales extralaberínticas, hay otras señales que el experimentador no puede controlar y que pudieron intervenir para guiar el aprendizaje de estos sujetos (Dudchenko, 2001).

7.8 Conclusiones del experimento 2.

1. La indecisión que expresa la sublínea LY al elegir entre estrategias de aprendizaje, refleja las consecuencias adversas de la ansiedad innata sobre la cognición.
2. El aprendizaje estímulo-respuesta afectó el desempeño de ambas sublíneas.
3. La cepa Sprague-Dawley tuvo un comportamiento de acuerdo a lo reportado en la literatura.

7.9 Metodología del experimento 3.

Objetivo específico.

El objetivo fue el de determinar el efecto de la administración periférica de corticosterona durante la fase de recuperación de la memoria en el laberinto de Barnes en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.

Se formaron de manera sistemática dos grupos experimentales LY, HY y un grupo control: SD, cada uno de ellos con una n de seis sujetos por grupo, para determinar el efecto de la administración sistémica de tres dosis de corticosterona sobre la recuperación de la memoria. Las características del laberinto de Barnes fueron descritas previamente en el Experimento 2, así como la disposición del cuarto de experimentación donde se realizaron los experimentos, también se conservó la disposición de las señales extra laberínticas.

A todos los sujetos se les aplicó un protocolo que consta de una fase de adquisición y una de recuperación. La primera se realizó en dos días consecutivos, en cada día ocurrieron cuatro ensayos, un ensayo consistió en introducir a los sujetos en el centro del laberinto de Barnes, cubrirlo con un cilindro y después de un periodo de 10 segundos se retiró está cubierta y el sujeto comenzó la exploración de la plataforma para encontrar la caja de escape, cuando el sujeto encontró dicha caja se le permitió permanecer en ella durante 2 minutos, si en los tres minutos que duró el ensayo el sujeto no encontraba la caja este fue guiado hacia ella, se le introdujo y se le permitió estar ahí por dos minutos, al término de este periodo el sujeto regresó a su caja de vivienda y permaneció ahí durante un intervalo de 15 minutos. El ensayo dos tuvo las mismas características del ensayo uno, después de manera consecutiva ocurrieron otros dos ensayos con intervalos entre ensayos de 15 minutos, lo anterior constituyó el primer día de aprendizaje.

El día dos de adquisición, se desarrolló con las mismas características que el primer día, la posición de la caja de escape y de las señales extra laberínticas se mantuvieron constantes durante toda esta fase de adquisición. Siete días después del último ensayo de la

adquisición ocurrió la fase de recuperación, la cual consistió en dos ensayos, en el primero la caja de escape cambió 180° de posición respecto a su posición original durante la adquisición, este ensayo concluyó cuando el sujeto encontró la caja de escape e ingresó a ella. Inmediatamente después se realizó otro ensayo con las mismas características, pero con ausencia de la caja de escape, esta prueba permitió evaluar la flexibilidad cognitiva del sujeto (véase la Figura 13).

La administración de corticosterona se realizó 30 minutos antes de la recuperación de la memoria a seis sujetos de cada grupo, las dosis administradas por vía subcutánea fueron 0.1, 1 y 3 mg/Kg en un volumen de 2mL/Kg (de Quervain y cols., 1998), la corticosterona fue obtenida de Sigma-Aldrich (Estados Unidos de América) fue disuelta en solución salina al 0.9% con 5% de etanol (Roozendaal y cols., 2004b), el vehículo se administró a los seis individuos de cada grupo que fungieron como controles.

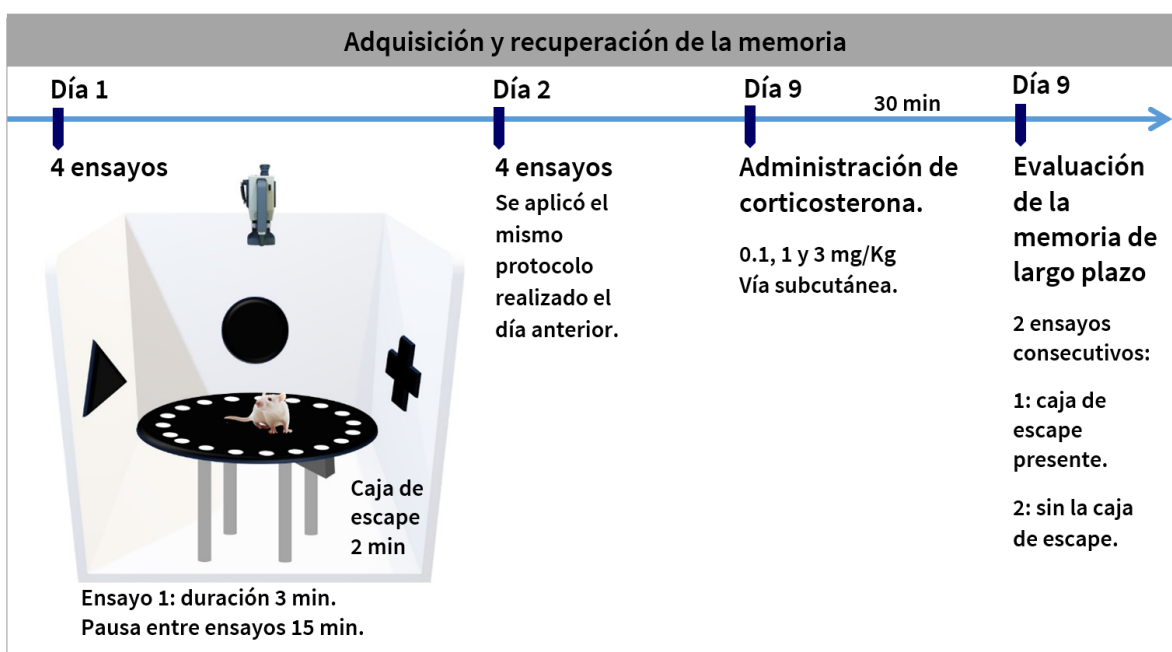


Figura 23. Evaluación de la memoria espacial en el laberinto de Barnes, con entrenamiento de dos días. La fase de adquisición de la prueba se realiza durante dos días, el día uno se compone de cuatro ensayos, cada ensayo dura tres minutos, se permite que el sujeto explore la plataforma del laberinto y busque el orificio que conduce a la caja de escape, cuando la encuentra permanece ahí durante dos minutos. Después de una pausa de 15 minutos inicia el ensayo dos y se realiza al igual que el ensayo uno. Al día siguiente se realizan cuatro ensayos más como en el día uno y una semana después se evalúa la memoria con la caja de escape presente cambiando su posición 180° respecto de su ubicación inicial y otra prueba con ausencia de esta.

Las variables consideradas en cada uno de los ensayos fueron el número de errores para encontrar la caja de escape y la latencia de escape. El día de evaluación de la memoria en el ensayo en ausencia de la caja de escape; adicionalmente, se evaluaron el tiempo que el sujeto pasó en la ubicación aprendida y el número de visitas realizadas a esta zona, estas variables se midieron para evaluar la flexibilidad cognitiva de los sujetos. Todos los ensayos se videograbaron con una cámara Sony (HDR-PJ260V, Japón) y posteriormente fueron analizados empleando el programa The Observer XT versión 11 (Noldus Technologies, Países Bajos) bajo el programa Windows 10 (Microsoft Corporation, EUA).

7.9.1 Análisis estadístico.

Para el número de errores, latencia de escape, el número de visitas y el tiempo de permanencia en la ubicación aprendida y así como la permanencia en la nueva posición, se obtuvieron los promedios de cada variable en cada ensayo de la fase de adquisición y de recuperación de la memoria. A todas las variables se les evaluó su normalidad y homogeneidad de varianzas a través de las pruebas de Shapiro-Wilk y de Levene, respectivamente. Al no cumplir ambos supuestos se aplicó estadística no paramétrica (Sidney, 1957).

Para determinar algún efecto amnésico causado por la pausa de 7 días se compararon los valores de la latencia de escape y el número de errores obtenidos el día de evaluación de la memoria (MEM) respecto del cuarto ensayo del segundo día de aprendizaje (E8) a través de la prueba de rangos de Wilcoxon.

Para determinar diferencias significativas entre los grupos experimentales SD, LY y HY ocasionados por el tratamiento con corticosterona en el día de evaluación de la memoria, se realizó un análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis para cada variable, de obtenerse diferencias significativas se aplicó una prueba de Dunn. Se realizó el mismo análisis para determinar el efecto de cada dosis de corticosterona sobre la memoria y la flexibilidad cognitiva de cada grupo. El análisis estadístico de los datos y el graficado de los

mismos se realizó con el programa Sigma-Plot versión 11.0 para Windows 10. En todos análisis estadísticos el nivel de significancia fue de $P \leq 0.05$.

7.10 Resultados del experimento 3.

7.10.1 Latencia de escape y número de errores en el entrenamiento y prueba de memoria.

Al comparar la latencia de escape del último entrenamiento respecto de la obtenida el día de evaluación de la memoria se obtuvo para el grupo LY control un aumento en esta variable a largo plazo (prueba de rangos de Wilcoxon $W=21$, $Z=2.2$, $P<0.05$; véase la Tabla 3). En el resto de las comparaciones para cada una de las dosis de cada grupo no se obtuvieron diferencias significativas (prueba de rangos con signo de Wilcoxon $P=0.90$; véase la Tabla 3). En la sublínea HY la administración de 1 y 3 mg/Kg de corticosterona aumentaron el número de errores que los sujetos cometieron en la evaluación de la memoria respecto del último entrenamiento (prueba de rangos con signo de Wilcoxon $W=21$, $Z=2.2$, $P<0.05$ y $W=21$, $Z=2.22$, $P<0.05$, respectivamente; véase Tabla 3), lo cual sugiere efectos amnésicos de la corticosterona a dichas dosis en los machos HY.

Tabla 3. Comparación del número de errores y la latencia de escape en el último entrenamiento respecto del ensayo de evaluación de la memoria en los sujetos control y administrados con corticosterona.

Grupo	Dosis de corticosterona (mg/Kg)	Latencia de escape		Número de errores	
		E8	MLP	E8	MLP
SD	Control	17.67 ± 3.52	44.59 ± 12.17	4.8 ± 1.2	11.8 ± 3.3
	0.3	5.23 ± 1.50	9.17 ± 3.82	3.5 ± 1.38	8.16 ± 4.33
	1.0	9.26 ± 3.01	10.53 ± 5.13	3.16 ± 1.44	3.83 ± 1.51
	3.0	13.34 ± 3.7	12.29 ± 3.2	3.5 ± 1.38	8.16 ± 4.33
LY	Control	6.83 ± 5.1	20* ± 4.1	2.5 ± 0.7	10.16 ± 3
	0.3	4.5 ± 1	12 ± 3.7	4.5 ± 1.08	12 ± 3.79
	1.0	2.6 ± 1.4	7.5 ± 2.54	2.6 ± 1.4	7.5 ± 2.54
	3.0	12.33 ± 6.4	8.25 ± 5.7	12.33 ± 6.43	7.33 ± 3.88
HY	Control	24.94 ± 14.01	12.7 ± 1.61	7 ± 4.52	4.75 ± 2.49
	0.3	11.59 ± 3.9	18.45 ± 4.02	1.66 ± 1.08	5.33 ± 1.28
	1.0	5.94 ± 1.46	22.32 ± 8.61	1.66 ± 1.08	10.5* ± 1.78
	3.0	14.77 ± 2.67	32.44 ± 7.85	2.16 ± 0.79	7.5* ± 1.25

SD= Sprague-Dawley, LY=low-yawning, HY= high-yawning, E8= ensayo 8, MLP= memoria de largo plazo. Latencia de escape: LY control (* $P<0.05$). Número de errores: HY 1 mg/Kg (* $P<0.05$) y HY 3 mg/Kg (* $P<0.05$). Los resultados son la media ± E. E. M. de seis sujetos por grupo.

7.10.2 Prueba de memoria cuando la caja de escape está presente.

7.10.2.1 Latencia de escape.

La dosis baja e intermedia de corticosterona, 0.3 y 1 mg/Kg respectivamente, disminuyeron significativamente el tiempo que los sujetos Sprague-Dawley tardaron en encontrar la caja de escape en la evaluación de la memoria de largo plazo (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $H=9.78$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 0.3 mg/Kg $P<0.05$, y control vs. 1 mg/Kg $P<0.05$; véase Figura 21A). La administración de ninguna de las dosis de corticosterona modificó la latencia de escape en la sublínea LY (análisis de

varianza de rangos de Kruskal-Wallis $P=0.39$; véase Figura 21B). En los machos HY no se obtuvieron efectos significativos con de las diferentes dosis de corticosterona evaluadas (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $P=0.27$; véase la Figura 21C). Sin embargo, se observa una tendencia (prueba de la U de Mann-Whitney $U=5$, $t=26$, $P=0.051$) de un aumento en la latencia de escape con la dosis más alta de corticosterona de 3 mg/Kg, respecto del control; véase la Figura 21C.

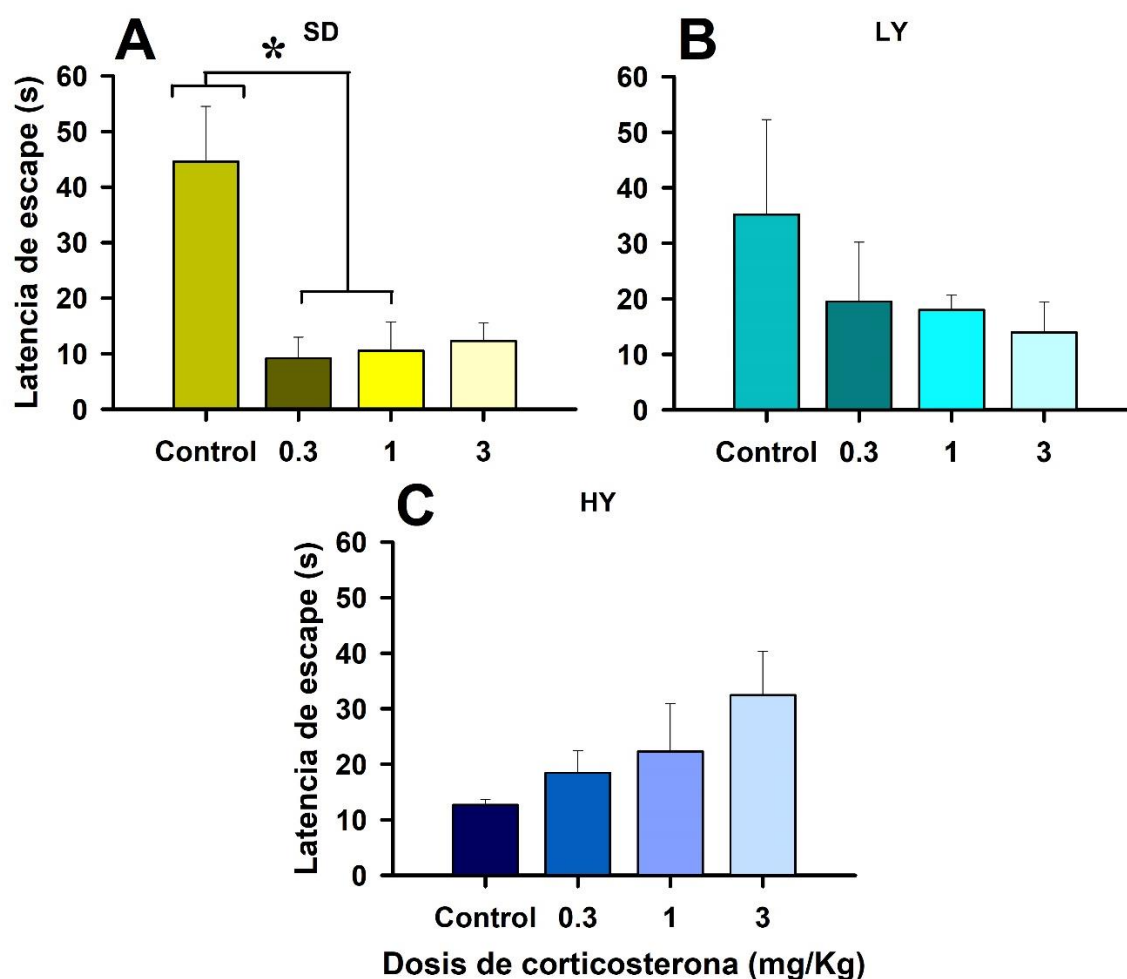


Figura 24. Efecto de la administración de corticosterona sobre la latencia de escape de los machos Sprague-Dawley, de bajo bostezo y de alto bostezo. **A)** La administración de 0.3 y 1 mg/Kg de corticosterona disminuyó la latencia de escape en los machos Sprague-Dawley respecto del control ($*P<0.05$). **B)** En sublínea LY se obtuvo un efecto similar al obtenido en la cepa SD, sin alcanzar significancia estadística ($P>0.05$). **C)** En los machos HY se obtuvo una tendencia opuesta respecto del grupo SD y LY, ya que conforme incrementa la dosis de corticosterona aumenta la latencia de escape sin alcanzar significancia estadística ($P>0.05$). Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo.

Al comparar entre los diferentes grupos SD, LY y HY que fueron administrados con una misma dosis no se obtuvieron diferencias significativas para ningún grupo de ratas macho (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, control $P= 0.76$; 0.3 mg/Kg $P= 0.52$; 1 mg/Kg $P= 0.12$; 3 mg/Kg $P= 0.078$, véase la Figura 22), se obtuvo una tendencia de los sujetos HY a incrementar su latencia de escape respecto de los grupos SD y LY en la dosis de 3 mg/Kg (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P= 0.078$; véase Figura 22).

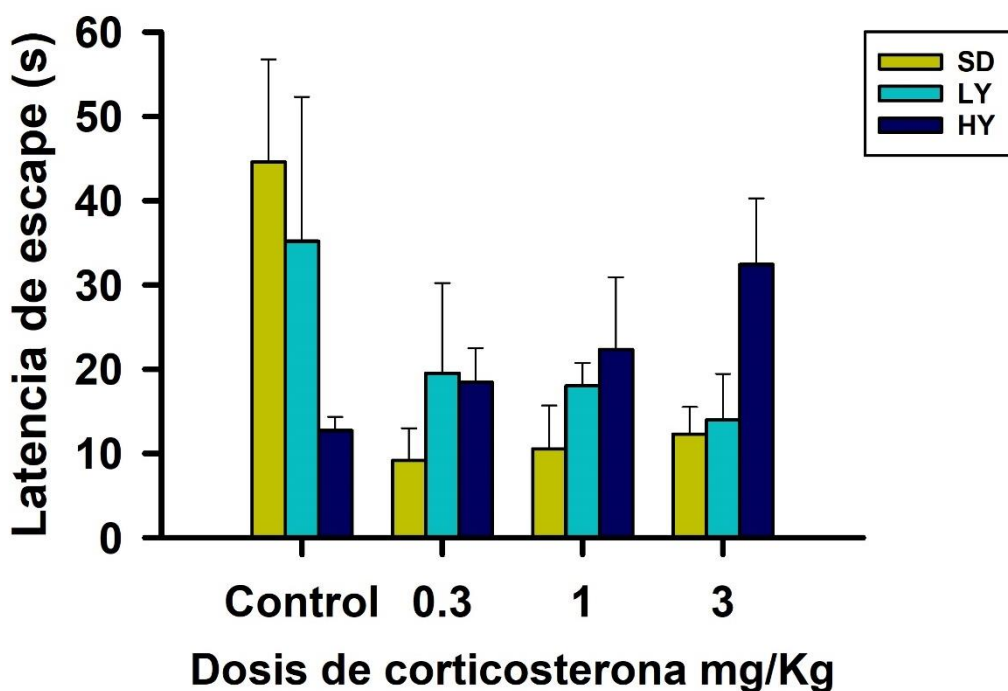


Figura 25. Latencia de escape, comparación entre los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning con las diferentes dosis de corticosterona. Al comparar entre grupos de una misma dosis no se obtuvieron diferencias significativas para ninguno de los conjuntos ($P>0.05$). Se observa un incremento, no significativo, en la latencia de escape del grupo HY en la dosis de 3 mg/Kg, en comparación a los grupos Sprague-Dawley y low-yawning. Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo.

7.10.2.2 Número de errores.

La administración de diferentes dosis de corticosterona no modificó el número de errores cometidos en los machos Sprague-Dawley el día de la evaluación de su memoria de largo plazo (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $P=0.20$; véase la Figura 23A). En la sublínea LY tampoco se obtuvieron diferencias significativas en el número de errores por efecto del tratamiento con corticosterona (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis

$P=0.47$; véase la Figura 23B). Los machos HY que recibieron 1 mg/Kg de corticosterona mostraron una tendencia, no significativa, a incrementar el número de errores respecto de los sujetos control (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $P=0.054$; véase la Figura 23C).

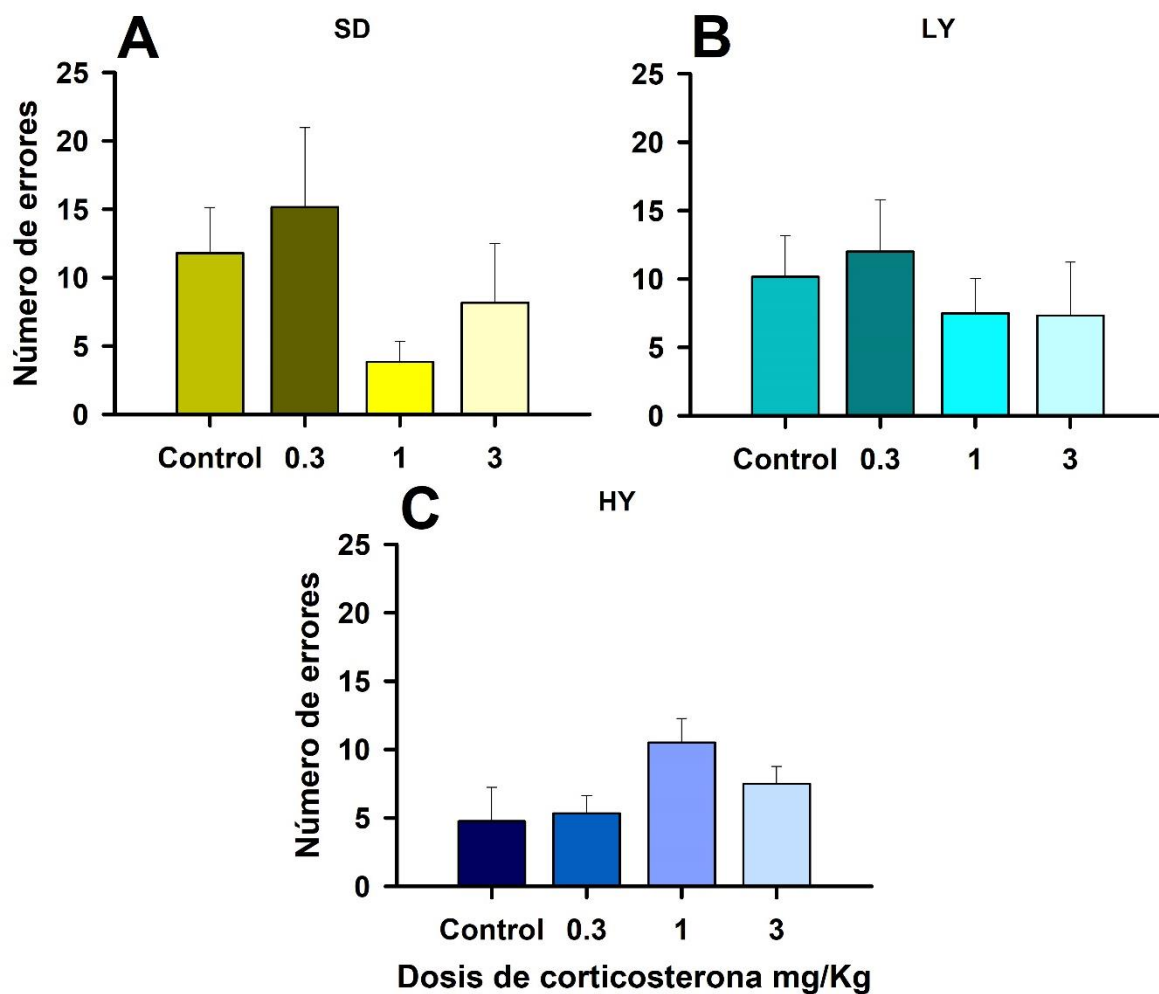


Figura 26. Número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona. A) Note que la dosis intermedia de corticosterona produjo una tendencia a la disminución en el número de errores en la cepa Sprague-Dawley ($P=0.053$). B) La administración de corticosterona no modificó el número de errores cometidos por la sublínea LY ($P=0.47$). C) La dosis de 1 mg/Kg de corticosterona ocasionó una tendencia al aumento en el número de errores en los machos HY ($P=0.054$). Cada barra representa la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo.

Al comparar entre los diferentes grupos SD, LY y HY a los que se les administró con una misma dosis de corticosterona no se obtuvieron efectos significativos para ningún grupo

(análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, control $P= 0.16$; 0.3 mg/Kg $P=0.3$; 1 mg/Kg $P= 0.093$; y 3 mg/Kg $P=0.66$). Cabe destacar que se obtuvo una tendencia de los sujetos HY a incrementar el número de errores cometidos respecto de los grupos LY y SD con la dosis de 1 mg/Kg de corticosterona (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P= 0.093$; véase Figura 24).

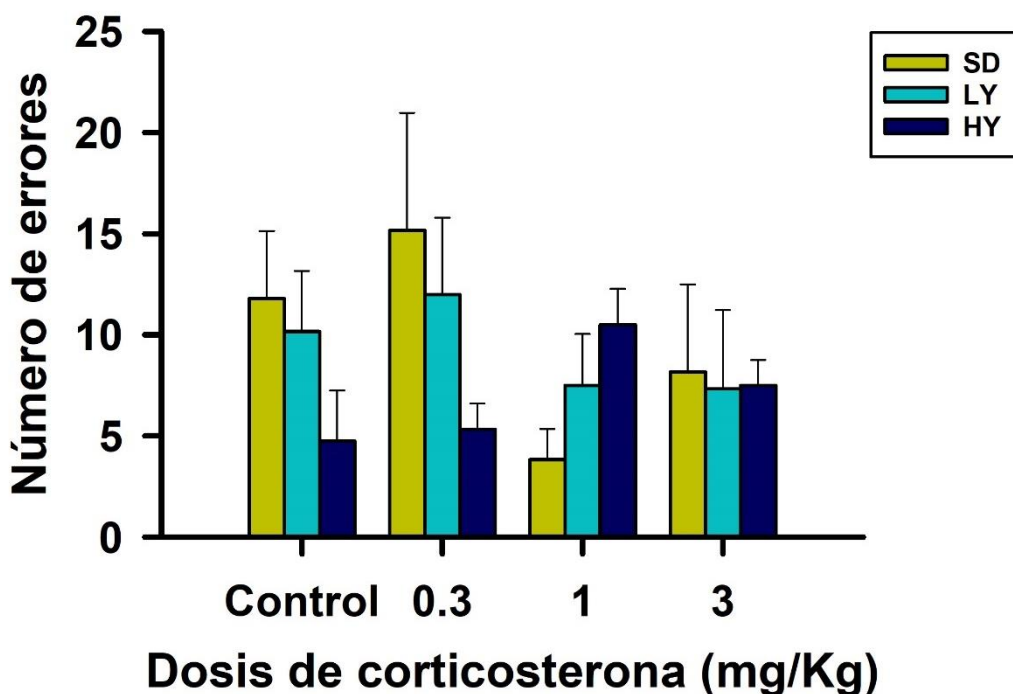


Figura 27. Comparación entre los diferentes grupos de machos del número de errores cometidos en ratas Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona. No se obtuvieron diferencias significativas al comparar entre los grupos de machos administrados con la misma dosis de corticosterona ($P>0.05$). Note que se obtuvo una tendencia de los machos HY que recibieron 1 mg/Kg de corticosterona, respecto de los grupos SD y LY ($P=0.093$). Cada barra representa la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo.

7.10.3 Prueba de flexibilidad cognitiva, en ausencia de la caja de escape.

7.10.3.1 Tiempo en la ubicación aprendida.

Los machos de la sublínea Sprague-Dawley administrados con la dosis de 3 mg/Kg de corticosterona exploraron menos tiempo la ubicación aprendida respecto del grupo control (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=10.38$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 3 mg/Kg, $P<0.05$; véase Figura 25A). El mismo resultado fue

obtenido con la sublínea LY (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=9.3$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 3 mg/Kg, $P<0.05$; véase Figura 25B). En la sublínea HY las dosis de 0.3 y 1 mg/Kg de corticosterona aumentaron el tiempo que los sujetos invirtieron en la ubicación aprendida de la caja de escape (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=910.38$, $gl= 3$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Dunn 0.3 y 1 vs. 3 mg/Kg $P<0.05$; véase Figura 25C). Estos resultados muestran que la dosis más alta de corticosterona mejora la flexibilidad cognitiva de los tres grupos de machos, pero solo en la sublínea HY las dosis baja e intermedia afectaron su cognición.

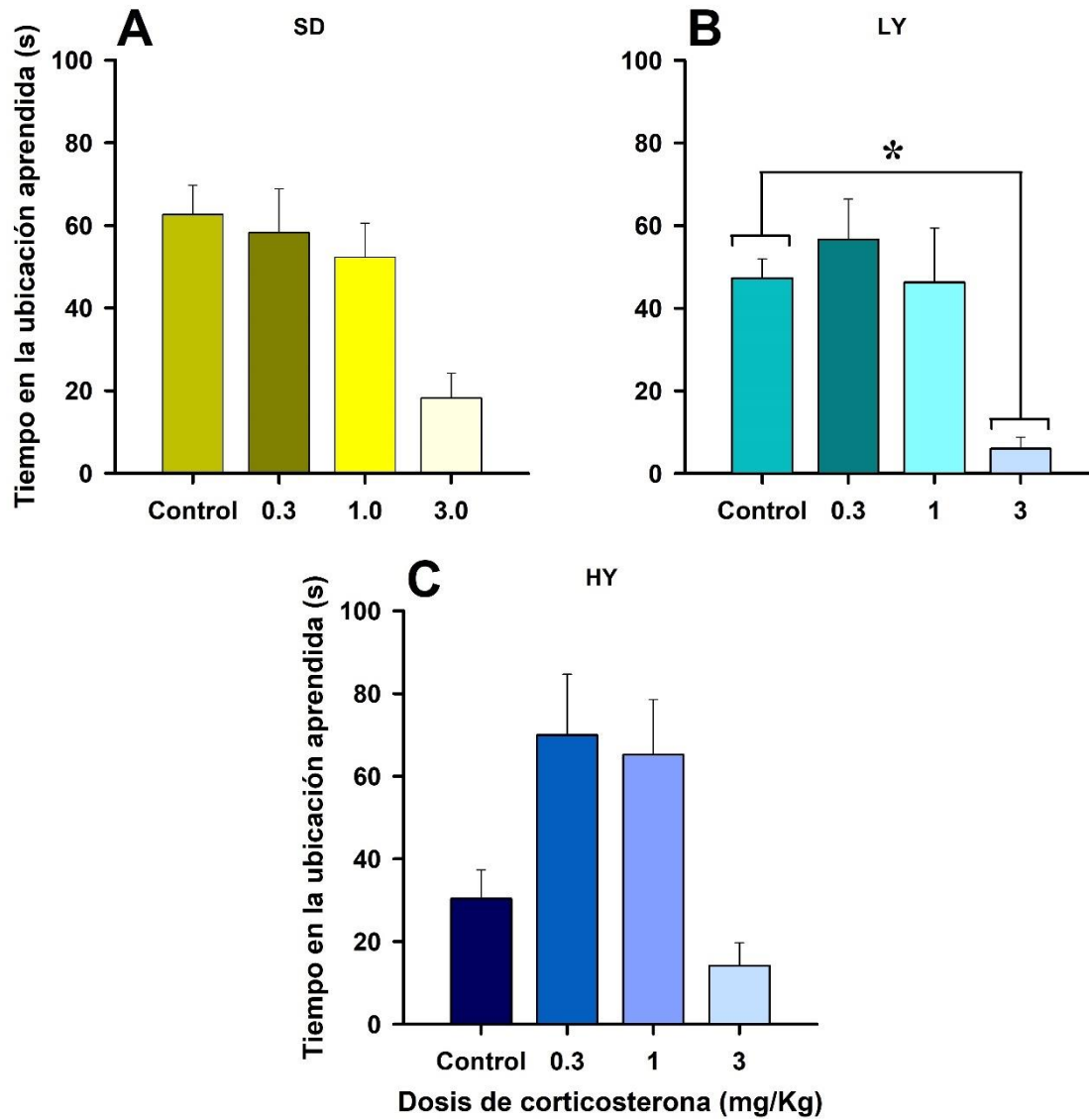


Figura 28. Tiempo en la ubicación aprendida de los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona. A) La dosis más alta de corticosterona produjo una disminución del tiempo que los machos Sprague-Dawley investigan la ubicación aprendida de la caja de escape ($*P<0.05$). B) En la sublínea LY la administración de 3 mg mejoró la flexibilidad cognitiva de los sujetos en comparación al control ($P<0.05$). C) Las dosis de 0.3 y 1 mg/Kg de corticosterona ocasionaron afectaciones en la flexibilidad cognitiva de los machos HY, respecto del control ($P<0.01$). Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo.

Al comparar los diferentes grupos de machos controles se obtuvo que la sublínea HY pasa menos tiempo explorando la ubicación aprendida respecto de los sujetos Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.62$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control SD vs. control HY, $P<0.05$; véase la Figura 26); lo cual mostraría que la

flexibilidad cognitiva de la sublínea HY es mejor respecto de la cepa Sprague-Dawley. En el caso de las comparaciones entre los diferentes grupos de machos administrados con una misma dosis no se obtuvieron diferencias significativas (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, 0.3 mg/Kg $P=0.17$; 1 mg/Kg $P=0.40$; 3 mg/Kg $P=0.32$).

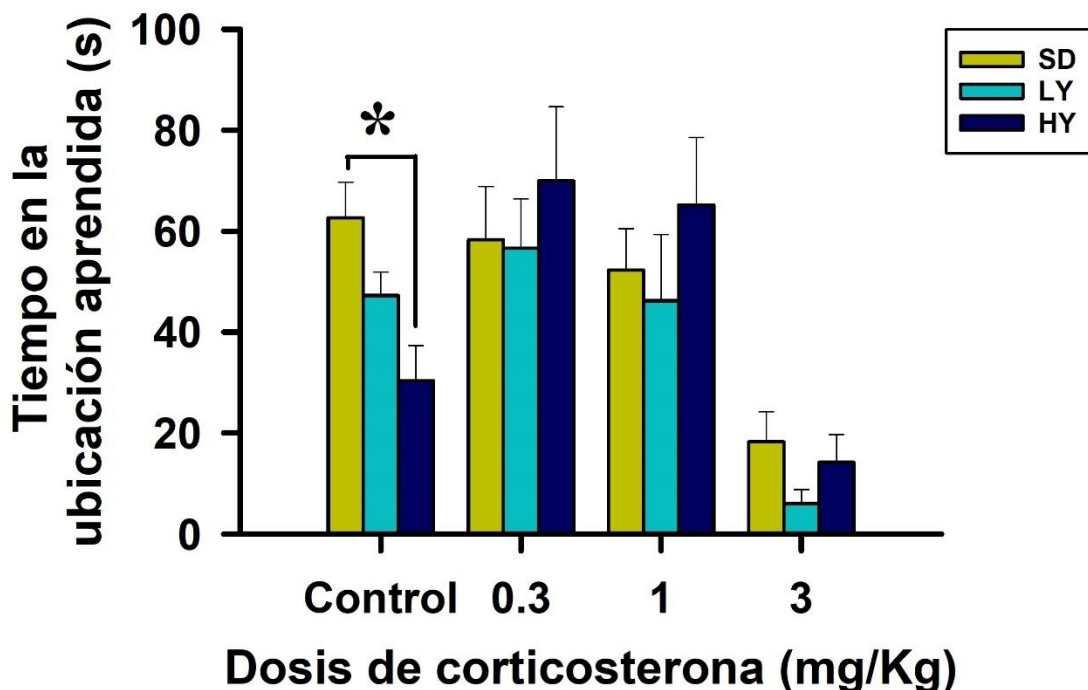


Figura 29. Tiempo de exploración en la ubicación aprendida de la caja de escape por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona. Entre los grupos controles se obtuvo que la sublínea HY invierte menos tiempo explorando la ubicación aprendida respecto de las ratas Sprague-Dawley ($*P<0.05$). Estos resultados muestran que la flexibilidad cognitiva basal de la sublínea HY es mejor respecto de su cepa de origen. Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo.

7.10.3.2 Visitas a la ubicación aprendida.

La administración de diferentes dosis de corticosterona no produjo efectos significativos sobre el número de visitas en los machos Sprague-Dawley, low-yawning o high-yawning a la ubicación aprendida de la caja de escape (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, SD $P=0.84$; LY $P=0.06$; HY $P=0.70$; véase la Figura 27). Al comparar entre los diferentes

grupos de machos que recibieron una misma dosis de corticosterona tampoco se obtuvieron diferencias significativas (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, control $P=0.28$; 0.3 mg/Kg $P= 0.90$; 1 mg/Kg $P=0.93$; 3 mg/Kg $P=0.09$; véase la Figura 28).

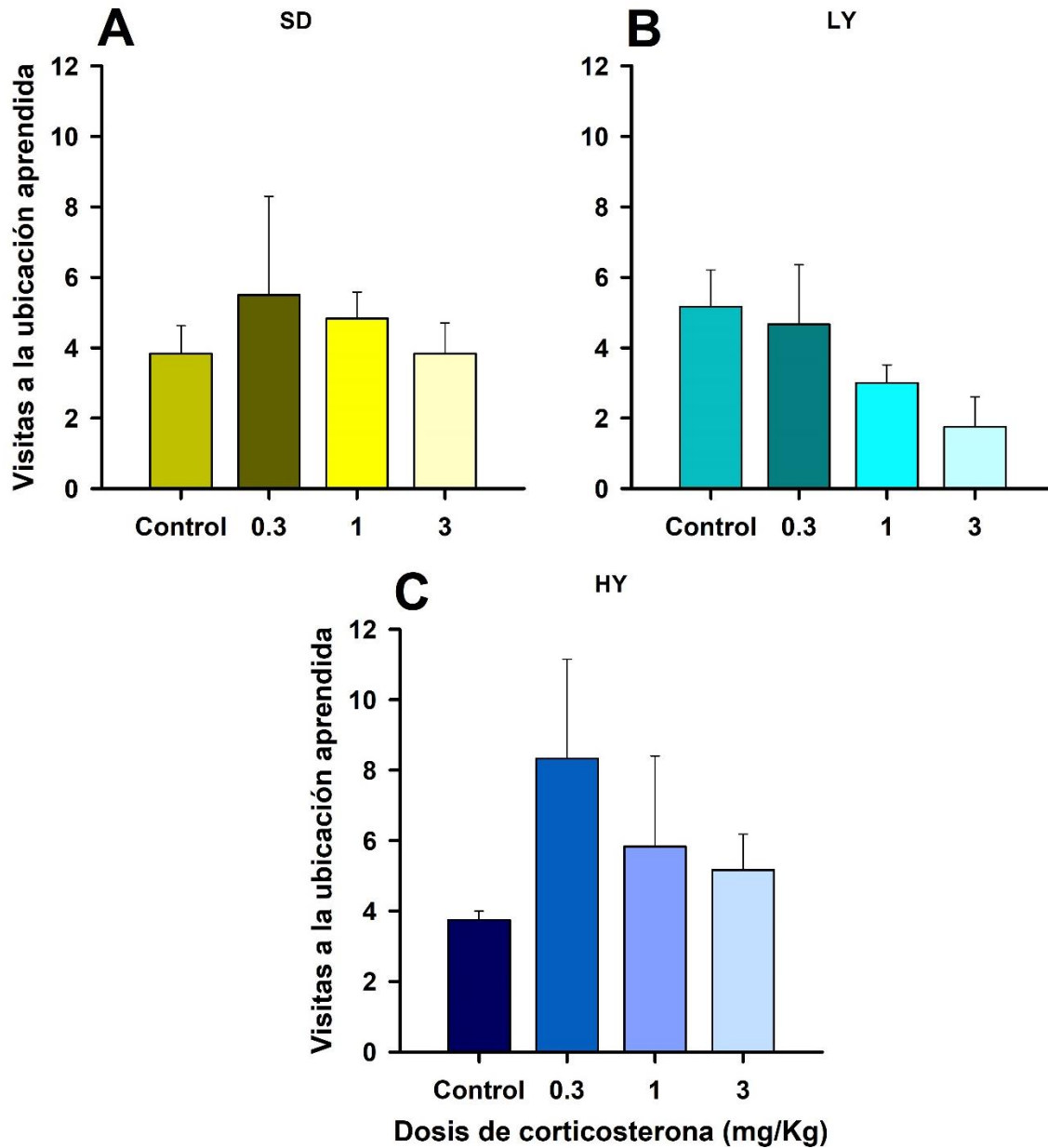


Figura 30. Número de visitas a la ubicación aprendida de los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de corticosterona. A) En los machos Sprague-Dawley las diferentes dosis de corticosterona no modificaron el número de visitas realizadas a la ubicación aprendida de la caja de escape ($P=0.84$). B) En la sublínea LY se obtuvo una tendencia de una disminución en el número de visitas conforme aumentó la dosis de corticosterona ($P=0.06$). C) En la sublínea HY no se obtuvieron efectos significativos de la administración de corticosterona sobre esta variable ($P=0.7$). Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo y por dosis.

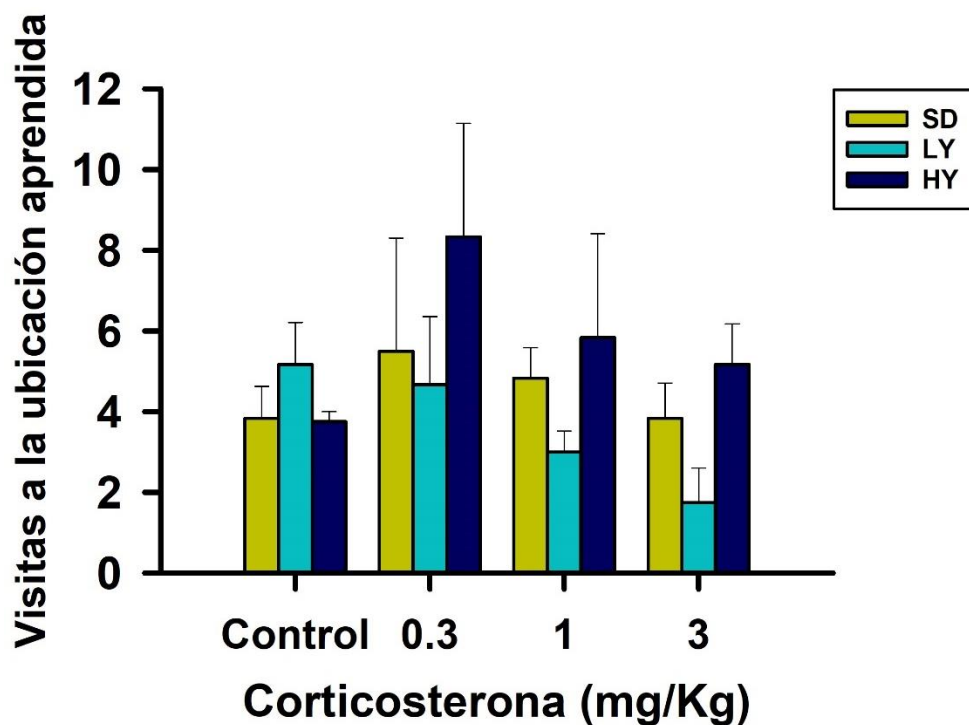


Figura 31. Número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning que recibieron diferentes dosis de corticosterona. Entre los grupos no se obtuvieron diferencias significativas para esta variable ($*P < 0.05$). Los sujetos HY que recibieron 3 mg/Kg de corticosterona mostraron una tendencia al aumento en el número de visitas respecto del grupo LY, sin ser significativo. Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo y por dosis.

7.11 Discusión del experimento 3.

La administración de corticosterona con las dosis de 1 y 3 mg/Kg afectó la memoria a largo plazo en la sublínea HY, evaluados a través del número de errores cometidos en este ensayo respecto del último entrenamiento. Se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en el laberinto acuático de Morris, donde la administración intraperitoneal de estas mismas dosis de corticosterona disminuyó el tiempo que los sujetos exploraron el cuadrante aprendido, al igual que el número de visitas a esta área (Sajadi y cols., 2007). Adicionalmente, en la prueba de evitación inhibitoria la administración de 3 mg/Kg de corticosterona 30 minutos antes de evaluar la memoria, redujo la latencia de retención respecto del grupo control (Roosendaal y cols, 2004).

Se ha descrito que un estresor, como son los choques eléctricos en las patas de ratones, administrado 15 minutos antes de la prueba de memoria, aumentó significativamente los niveles de corticosterona extracelular en el hipocampo dorsal, y provocó déficits en la recuperación de la memoria de reconocimiento espacial (Chauveau y cols., 2010). Este aumento de corticosterona incrementa la concentración de glutamato en la hendidura sináptica de las neuronas de la región CA1 del hipocampo, lo que induce la depresión a largo plazo y por ende la internalización de los receptores a glutamato tipo AMPA, y por ende se disminuye la actividad neuronal en la sinapsis (Stein-Behrens y cols., 1994; Wong y cols., 2007). Es decir que los efectos deletéreos de los estresores y la corticosterona sobre la recuperación de la memoria dependen del hipocampo y de la neurotransmisión glutamatérgica.

En la cepa Sprague-Dawley la administración de 0.3 y 1 mg/Kg de corticosterona disminuyó significativamente su latencia de escape, respecto del control administrado con el vehículo, es decir que la corticosterona mejoró su memoria. En la sublínea LY se obtuvieron resultados similares, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Este resultado es opuesto a lo reportado en experimentos realizados en ratas Sprague-Dawley, ya que como se ha descrito previamente la administración de este glucocorticoide o la exposición a un estresor 30 minutos antes de la prueba de memoria afecta la evocación de la misma (de Quervain y cols., 2009).

A un grupo de participantes humanos, Zoladz y cols., (2014) los agruparon en los que tenían alta y baja secreción de cortisol ante estresores, a estos sujetos les aplicaron la prueba del frío antes de la prueba de memoria, en la cual se sumerge la mano no dominante en agua fría a 0 - 2 ° C durante 3 minutos, inmediatamente después les evaluaron la memoria verbal, obteniéndose que los participantes que secretaban más cortisol fueron los que tuvieron un mejor desempeño, respecto de quienes secretaban menores cantidades de esta hormona (Zoladz y cols., 2014). Resultados similares han sido obtenidos sin considerar el fenotipo de secreción de cortisol y solo estresando a los participantes antes de la prueba de recuperación de la memoria (Schwabe y cols., 2009).

Los resultados antes expuestos son relevantes para el caso de la sublínea LY, ya que hemos demostrado que después de restringirles sus movimientos durante treinta minutos, la sublínea LY alcanza una secreción de corticosterona de 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ media hora después del estresor, siendo significativamente mayor respecto de lo obtenido en la sublínea HY (Uribe, 2010; Eguibar y cols., sometido a consideración editorial). Dicha concentración es similar a la que produce la administración subcutánea de 3 mg/Kg de corticosterona, y que está asociada a un estrés severo (de Quervain y cols., 1998); en las ratas LY a las cuales se les administró 3 mg/Kg de corticosterona su latencia de escape disminuyó significativamente (véase Figura 21B). Es decir que la mayor secreción de corticosterona en la sublínea LY ante estresores, la cual pudo ser provocada por la exposición al laberinto de Barnes, así como la administración de la corticosterona exógena coadyuvó positivamente sobre su evocación de la memoria (Zoladz y cols., 2014).

Dado que los efectos deletéreos de la corticosterona sobre la recuperación de la memoria ocurren en periodos que van desde 15 a 30 minutos después de que se aplica un estresor o de la administración del glucocorticoide, se ha descrito que están regulados por mecanismos no genómicos y en particular por el receptor a mineralocorticoides (Khaksari y cols., 2007). La infusión en el hipocampo dorsal de un antimineralocorticoide el RU-28318, evitó el déficit en la recuperación de la memoria inducido por corticosterona conjugada con albúmina sérica bovina, que solo tiene efectos membranales (Dorey y cols., 2011). La infusión intracerebroventricular de espironolactona, otro antagonista al receptor a mineralocorticoides, también evitó los efectos negativos de 1 mg/Kg de corticosterona sobre la recuperación de la memoria en el laberinto de Morris (Khaksari e y cols., 2007).

La infusión en el hipocampo dorsal de espironolactona diez minutos antes de la prueba de ansiedad en la caja luz-oscuridad, aumentó el tiempo que los sujetos exploraron el compartimento ansiogénico, al igual que incrementó el número de transiciones entre ambos espacios, por lo tanto el bloqueo del receptor a mineralocorticoides disminuyó la ansiedad en los sujetos evaluados (Smythe y cols., 1997). A este respecto la sublínea LY ha sido descrita como ansiosa a través de su comportamiento en la caja luz-oscuridad, la

prueba de enterramiento defensivo, el laberinto en cruz elevado y el campo abierto (Díaz, 2019; Moyaho y cols., 1995; Eguibar y cols., sometido a consideración editorial).

En base a estos resultados proponemos que la sublínea LY expresa niveles incrementados del receptor a mineralocorticoides en áreas como el hipocampo, lo cual podría explicar parte de su rasgo ansioso innato, así como su mejora en la recuperación de la memoria inducida por corticosterona, ya que la sobreexpresión del receptor a mineralocorticoides en el giro dentado de ratas, les protegió de los efectos deletéreos de la administración de la dosis de 10 mg/Kg de corticosterona, administrados 30 minutos antes de la prueba de memoria (Ferguson y Sapolsky, 2007). Por ende, una de las perspectivas de este trabajo es evaluar la expresión de ambos tipos de receptores a glucocorticoides en el hipocampo, y otras áreas relevantes para los circuitos de aprendizaje y memoria como la corteza prefrontal y la amígdala basolateral, con el objetivo de determinar su relación entre los procesos cognitivos modulados por el estrés y los fenotipos ansiosos y resilientes (experimentos en proceso).

En la evaluación de la memoria que se realizó sin la caja de escape, en los machos SD y LY la dosis de 3 mg/Kg de corticosterona disminuyó significativamente la exploración en la zona de escape, en el caso de la sublínea HY también se obtuvieron diferencias significativas con esta dosis respecto de 0.3 y 1 mg/Kg de corticosterona. Nuestros resultados coinciden con lo reportado por De Quervain y cols., (1998) quienes entrenaron a machos en el laberinto acuático de Morris, evaluando su memoria en ausencia de la plataforma de escape, administraron 0.3, 1 y 3 mg/Kg de corticosterona 30 minutos antes de la prueba, obteniendo que la dosis media y alta disminuyeron significativamente el tiempo que los sujetos exploraron el cuadrante objetivo respecto del vehículo (de Quervain y cols., 1998).

Entre los grupos administrados con vehículo la sublínea HY exploró menos tiempo el área aprendida respecto de la cepa Sprague-Dawley, esta variable también es cuantificada para evaluar la flexibilidad cognitiva de un sujeto, ya que al rotar la posición de la caja de escape 180° de su ubicación original, se evalúa la respuesta de los individuos en un entorno

conocido con señales consistentes, pero con un cambio en la relación estímulo-resultado, por ende su comportamiento tuvo que adaptarse a la nueva condición (Gawel y cols., 2019; Izquierdo y cols., 2017). Se ha mostrado que en las pruebas espaciales reversas, cuando el sujeto no puede resolver la tarea del mismo modo que en la tarea de entrenamiento este comienza por explorar de nuevo el laberinto, porque recuerda que existe una solución de la tarea (Coppens y cols., 2010).

Es relevante mencionar que existe una relación entre la flexibilidad cognitiva y la resiliencia, Lambert y cols., (2006) mostraron que ratas macho con conductas de afrontamiento flexibles, recorrieron mayor distancia en la prueba de campo abierto y tuvieron respuestas activas en las pruebas que evalúan la exploración, como lo es la interacción con un objeto novedoso (Lambert y cols., 2006). Además, en una prueba de forrajeo espacial los sujetos con afrontamiento flexible y que fueron expuestos al paradigma de estrés crónico impredecible, recorrieron una mayor distancia y exploraron más el dispositivo para obtener la recompensa, aún con la aplicación de un estresor (Kent y cols., 2017); lo cual sugiere que en el afrontamiento flexible la resiliencia es la respuesta ante estresores. En conjunto, el comportamiento de los sujetos HY control en la prueba reversa, así como su incremento de la actividad ambulatoria en pruebas de estrés como lo es el campo abierto (Moyaho y cols., 1995); así como su mayor exploración del área ansiogénica en la caja luz-oscuridad (Díaz, 2019), sugieren que tiene una mayor flexibilidad cognitiva.

7.12 Conclusiones del experimento 3.

1. La corticosterona favoreció la memoria en la sublínea LY y, al contrario, la afectó en los machos HY, lo cual sugiere diferencias en su señalización mediada por glucocorticoides.
2. La flexibilidad cognitiva, es una característica de la resiliencia de la sublínea HY, la cual se modificó por la administración de corticosterona exógena.

7.13 Metodología del experimento 4.

Objetivo específico.

El objetivo fue el de determinar el efecto de la administración sistémica de propranolol sobre el aprendizaje y la memoria espacial en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.

Se formaron de manera sistemática dos grupos experimentales LY, HY y un grupo control: SD, cada uno de ellos con 24 sujetos por grupo, con un total de 72 ratas. Para determinar el efecto de la señalización noradrenérgica sobre el aprendizaje y la memoria se administró propranolol (Sigma, Estados Unidos de América) sistémico 30 minutos antes del inicio del entrenamiento, se emplearon las dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/Kg de peso, el fármaco fue disuelto en solución salina al 0.9 %, cada dosis se administró a seis sujetos de cada grupo por vía subcutánea en un volumen de 2 mL/Kg, 30 minutos antes del inicio de la fase de adquisición (Campbell y cols., 2008), a los seis sujetos restantes de cada grupo se les administró el vehículo en un volumen de 2 ml/Kg.

Se empleó el protocolo propuesto por Vargas-López y cols., (2011) el cual consistió en realizar el entrenamiento en un solo día a través de ocho ensayos consecutivos, separados por 4 minutos entre sí y la fase de recuperación ocurrió 24 horas después del último ensayo (Vargas-López y cols., 2011). Las pruebas se realizaron en el cuarto de experimentación antes mencionado con las mismas condiciones, incluido el laberinto de Barnes, manteniendo las mismas señales extra laberínticas de los experimentos previos.

Se colocó a un sujeto en el centro del laberinto, se cubrió con un cilindro de 10 cm de diámetro después de 10 segundos se retiró la cubierta y se inició el cronómetro, la prueba duró 3 minutos, al encontrar la caja de escape el sujeto ingresó a ella y se permitió que permaneciera dentro durante 2 minutos. Cuando el sujeto no encontró la caja de escape en los tres minutos que duró el ensayo; fue guiado hacia ella y se le permitió estar ahí durante dos minutos. Al término de este primer ensayo se regresó a la rata a su caja

familiar durante cuatro minutos. Después del intervalo de pausa se realizaron otros siete ensayos con los mismos parámetros del primer ensayo, esto corresponde a la fase de adquisición (véase la Figura 29).

Después de un intervalo de 24 horas se realizó la recuperación de la memoria de corto plazo, en dos ensayos consecutivos, el primero con la caja de escape presente en la misma posición que toda la fase de adquisición, este ensayo terminó cuando el sujeto resolvió la tarea. Inmediatamente después se realizó otro ensayo con ausencia de la caja de escape, este tuvo una duración de 3 minutos. Una semana después se evaluó la memoria de largo plazo con dos ensayos iguales a los anteriormente descritos.

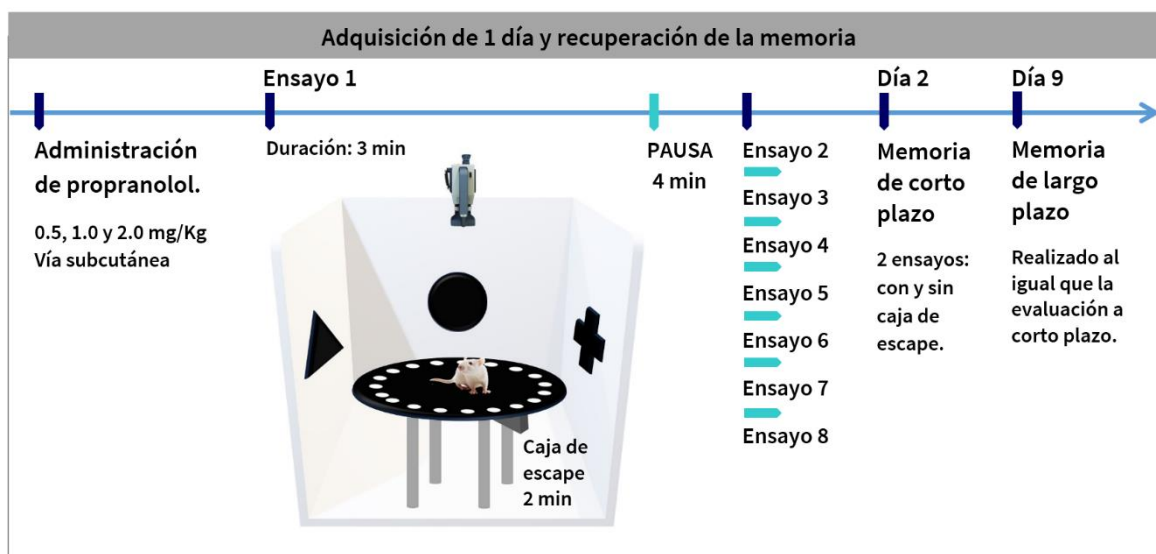


Figura 32. Entrenamiento de un día en el laberinto de Barnes. La fase de adquisición consta de ocho ensayos consecutivos separados por cuatro minutos entre ellos, cada ensayo tiene una duración de 3 minutos y el sujeto permanece en la caja de escape durante 2 minutos, el entrenamiento se realiza en presencia de señales extra laberínticas que rodean el laberinto. La memoria se evalúa 24 horas y 7 días después de concluido el entrenamiento, conservando la posición de las señales y en dos pruebas, con presencia y ausencia de la caja de escape.

Las variables que se evaluaron fueron: el número de errores cometidos para encontrar la caja de escape y la latencia de escape. En la evaluación de la memoria en las pruebas con ausencia de caja de escape se evaluaron adicionalmente el número de visitas a la ubicación aprendida y el tiempo invertido en esta zona. Todos los ensayos, doce por

sujeto, se filmaron con una cámara Sony (HDR-PJ260V, Japón), y las conductas se evaluaron posteriormente en el programa The Observer XT v.11.0 (Noldus Technologies, Países Bajos) bajo el programa de cómputo Windows 10.

7.13.1 Análisis estadístico.

Para las variables del número de errores y la latencia de escape se realizó el mismo procedimiento antes descrito para la obtención de promedios en cada ensayo, al no cumplirse la distribución normal y la homogeneidad de las varianzas se aplicó estadística no paramétrica para analizar ambas variables.

Para determinar diferencias entre las dosis de propranolol en los sujetos de un mismo grupo entre los ensayos de la fase de adquisición se aplicó un análisis de medidas repetidas de rangos para cada variable de cada grupo experimental, seguido de una prueba de Dunn. El último ensayo de la fase de adquisición se comparó con los ensayos de evaluación de la memoria a través de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Se realizó un análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis para determinar diferencias entre grupos por efecto de la inhibición de la señalización noradrenérgica sobre la memoria espacial. Al obtenerse diferencias significativas se realizó una prueba de Dunn. El análisis estadístico de los datos, y el graficado de los mismos se realizó con el programa Sigma-Plot versión 11.0 para Windows. En todos análisis estadísticos el nivel de significancia fue de $P \leq 0.05$.

7.14 Resultados del experimento 4.

7.14.1 Latencia de escape y número de errores en el aprendizaje y pruebas de memoria.

7.14.1.1 Latencia de escape.

Los machos de la cepa Sprague-Dawley que recibieron las dosis de 1 y 2 mg/Kg de propranolol mostraron un aprendizaje significativo a partir del tercero y segundo ensayos

respectivamente (1 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=11.40$, $gl=3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.01$; 2 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=10.11$, $gl=3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.05$; véase Figura 30A). Con la dosis de 0.5 mg/Kg de propranolol se obtuvo una reducción significativa de la latencia a partir del ensayo 6 (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=11.40$, $gl=3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.01$; 2 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=30.58$, $gl=9$, $P<0.001$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.01$; véase Figura 30A). En el grupo que recibió el vehículo no se obtuvieron diferencias significativas durante el aprendizaje o la recuperación de la memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $P=0.085$).

En la sublínea LY el grupo control y los sujetos que recibieron la dosis de 1 mg/Kg de propranolol se obtuvo una disminución significativa de su latencia de escape a partir del cuarto ensayo (control: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=10.40$, $gl=3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E4, $P<0.01$; 1 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=10.11$, $gl=13$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E4, $P<0.01$; véase Figura 30B). En el grupo control se obtuvo un efecto amnésico a largo plazo, ya que la latencia de escape incrementó 7 días después del último entrenamiento (prueba de rangos con signo de Wilcoxon $W=21$, $Z=2.2$, $P<0.05$; véase Figura 30B). En el grupo administrado con 0.5 y 2 mg/Kg de propranolol no se obtuvieron diferencias significativas durante el aprendizaje o las evaluaciones de la memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, 0.5 mg/Kg; $P=0.28$, 2 mg/Kg; $P=0.085$).

En los sujetos de la sublínea HY que recibieron las dosis de 0.5, 1 mg/Kg de propranolol y el grupo que recibió vehículo, se obtuvo una mejora significativa en su aprendizaje a partir del tercer ensayo (control: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=13.40$, $gl=3$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.05$; 0.5 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=13.4$, $gl=3$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.01$; 1 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas

$\chi^2=13.4$, $gl=3$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3 $P<0.01$ véase Figura 30C). Al administrar la dosis de 1 mg/Kg de propranolol se mejoró el aprendizaje a partir del segundo ensayo con respecto del grupo control (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.87$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn 1 mg/Kg vs. Control, $P<0.05$; véase Figura 30C). En el grupo al que se le administró con 2 mg/Kg de propranolol no se obtuvieron diferencias significativas durante el aprendizaje o la fase de recuperación de la memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $P=0.11$).

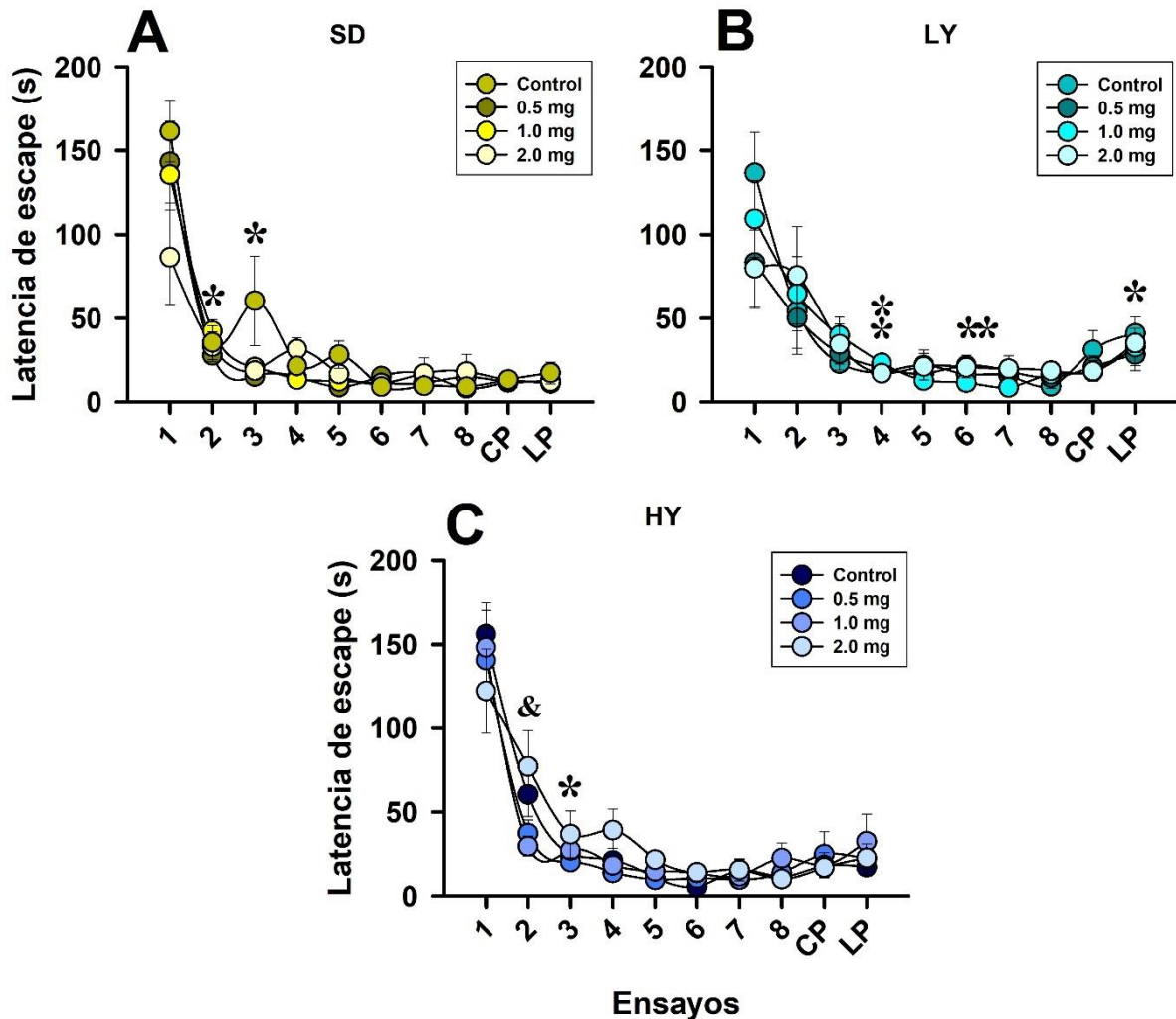


Figura 33. Latencia de escape en los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de propranolol. A) Los sujetos administrados con las dosis de 1 y 2 mg/Kg de propranolol desarrollaron un aprendizaje significativo, respecto del primer ensayo, a partir de los ensayos 3 y 2, respectivamente ($*P < 0.05$). B) El grupo control y los sujetos administrados con la dosis de 1 mg/Kg de la sublínea LY disminuyeron significativamente su latencia a partir del ensayo 4, respecto del primero ($**P < 0.01$), la administración de 0.5 mg/Kg del fármaco mejoró el aprendizaje a partir del ensayo seis ($**P < 0.01$). En el grupo control se obtuvo un efecto amnésico en su memoria de largo plazo respecto del último entrenamiento (8; $*P < 0.05$). C) El grupo control y las dosis de 0.5 y 1 mg/Kg de propranolol mejoraron significativamente su aprendizaje a partir del tercer ensayo ($*P < 0.05$), además la dosis de 1 mg/Kg de propranolol aceleró el aprendizaje en el ensayo dos respecto del grupo control ($&P < 0.05$). Cada punto representa la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo. CP= memoria de corto plazo y LP= memoria de largo plazo, los números del 1 al 8 representan los ensayos del entrenamiento.

Al comparar entre los diferentes grupos que recibieron una misma dosis de propranolol, se obtuvo que los sujetos LY control mostraron déficits en su memoria de largo plazo respecto de las ratas Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H = 8.06$, $gl = 2$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn LY vs. SD, $P < 0.05$; véase la Figura 31A). Entre los

grupos administrados con la dosis de 0.5 mg/Kg de propranolol en la evaluación de la memoria a largo plazo los sujetos LY aumentaron su latencia de escape respecto del grupo control SD (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.73$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn LY vs. SD, $P<0.05$; véase Figura 31B). La dosis más alta de propranolol produjo una disminución en la latencia de escape de la sublínea LY respecto de la cepa Sprague-Dawley, es decir mejoró su aprendizaje (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.20$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn LY vs. SD, $P<0.05$; véase Figura 31D), también entre estos grupos de ratas se obtuvo una diferencia en la memoria de largo plazo, siendo mayor la latencia de escape en la sublínea LY respecto del grupo control Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.46$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn LY vs. SD, $P<0.05$; véase Figura 31D). No se obtuvieron diferencias significativas en los sujetos de los tres fenotipos que recibieron la dosis de 1 mg/Kg de propranolol (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $P=0.31$).

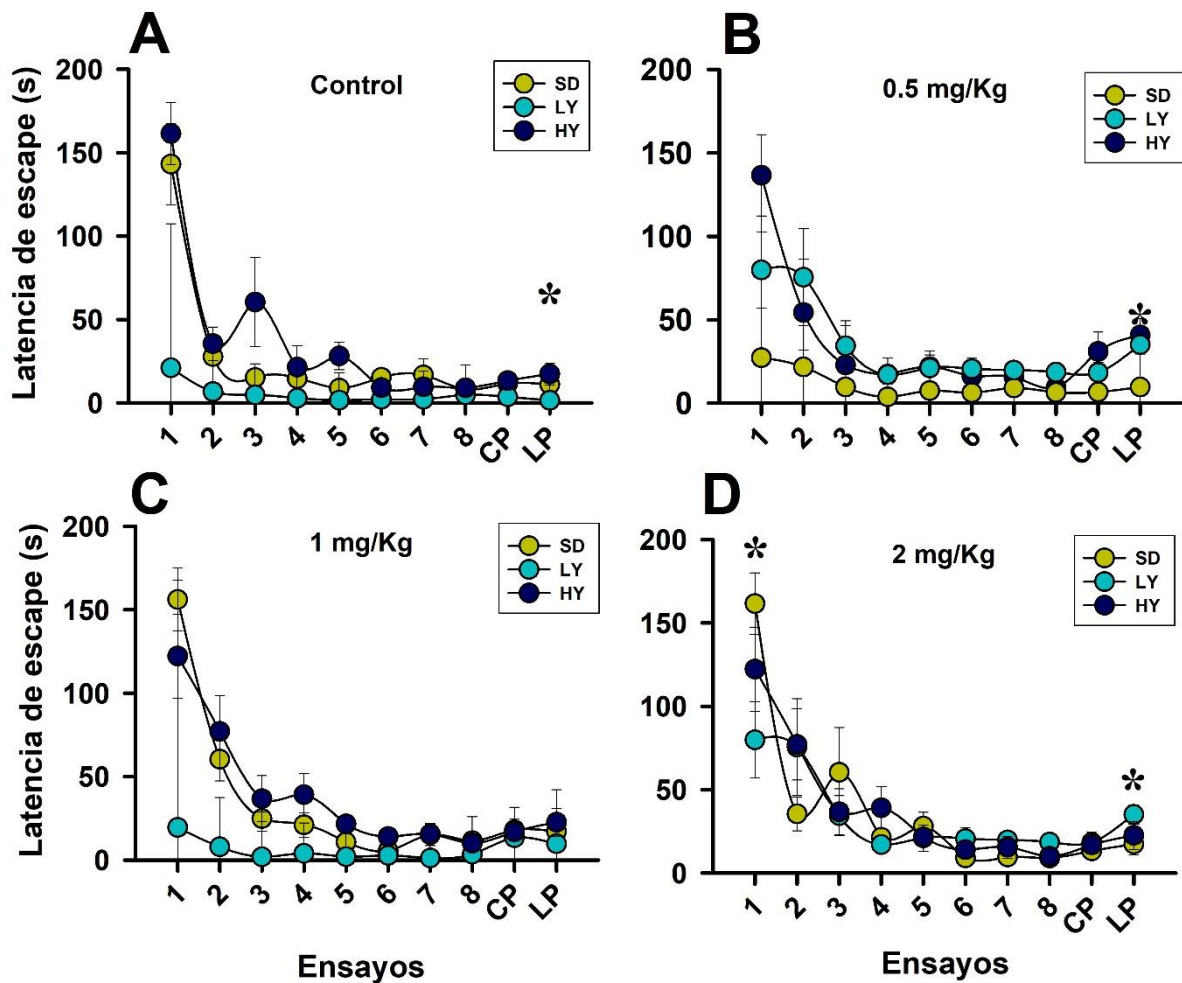


Figura 34. Latencia de escape entre los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning a los que se les administró diferentes dosis de propranolol. A) En el grupo control los machos LY expresaron déficits a largo plazo respecto de la cepa Sprague-Dawley (* $P < 0.05$). El grupo control LY mostró un efecto amnésico en su memoria de largo plazo respecto del último entrenamiento (8; * $P < 0.05$). B) La latencia de escape a largo plazo fue mayor en los machos LY administrados con 0.5 mg/Kg de propranolol respecto de la cepa SD (** $P < 0.01$). C) La dosis de 1 mg/Kg de propranolol no modificó la memoria o aprendizaje de ninguno de los grupos ($P > 0.05$). D) La dosis de 2 mg/Kg aumentó la latencia de escape a largo plazo en los sujetos LY respecto del grupo SD (* $P < 0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= memoria de corto plazo y LP= memoria de largo plazo, los números del 1 al 8 representan los ensayos del entrenamiento.

7.14.1.2 Número de errores.

Los sujetos de la cepa Sprague-Dawley que recibieron 0.5 mg/Kg de propranolol mejoraron significativamente su aprendizaje a partir del ensayo 4 (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2 = 12.46$, $gl = 3$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E4, $P < 0.01$ véase la Figura 32A). La administración de 2 mg/Kg de propranolol produjo que el número de errores disminuyera significativamente a partir del ensayo 3 (prueba de Friedman de

rangos de medidas repetidas $\chi^2=14$, $gl=3$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E3, $P<0.01$; véase Figura 32A). En el grupo control y en aquellas ratas a las que se les administró 1 mg/Kg de propranolol, no se obtuvieron diferencias significativas durante el entrenamiento o en las fases de recuperación de la memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, control; $P=0.27$ y 1 mg/Kg; $P=0.26$).

Al comparar entre las diferentes dosis sistemáticamente administradas de propranolol, en las ratas Sprague-Dawley que recibieron 1 mg/Kg cometieron más errores en el cuarto y quinto ensayo respecto del grupo control (ensayo 4: análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=9.37$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 1 mg/Kg, $P<0.05$; ensayo 5: análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.68$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 1 mg/Kg, $P<0.05$; véase Figura 32A). En la memoria de largo plazo la dosis más alta de propranolol (2 mg/Kg) aumentó el número de errores respecto del grupo control, es decir produjo un déficit en este tipo de memoria (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.68$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 2 mg/Kg, $P<0.05$; véase Figura 32A).

En la sublínea LY, el grupo al que se le administró propranolol con la dosis de 1 mg/Kg produjo una mejora significativa de su aprendizaje a partir del ensayo seis respecto del primer ensayo (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=14.51$, $gl=5$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E6, $P<0.05$; véase Figura 32B). En el resto de las dosis y el grupo control no se obtuvieron diferencias significativas durante el aprendizaje (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, control; $P=0.053$, 0.5 mg/Kg; $P=0.091$ y 2 mg/Kg; $P=0.32$). Los sujetos que recibieron 0.5 mg/Kg de propranolol mostraron déficit en su memoria de largo plazo respecto del último entrenamiento y de la evaluación a corto plazo (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=12$, $gl=2$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey E8 vs. MCP y MCP vs. MLP, $P<0.05$, véase la Figura 32B). En el resto de los grupos no se obtuvieron diferencias significativas durante el aprendizaje o las evaluaciones de su memoria (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, control; $P=0.14$, 1 mg/Kg; $P=0.36$ y 2 mg/Kg; $P=0.57$).

En el grupo HY control que recibió el vehículo, se obtuvo una disminución significativa en el número de errores a partir del ensayo cinco respecto del primero (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=11.27$, $gl=4$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E5, $P<0.05$ véase Figura 32C). Los sujetos que recibieron 0.5 y 1 mg/Kg de propranolol mejoraron significativamente su aprendizaje a partir del cuarto ensayo y el grupo que recibió 2 mg/Kg de propranolol a partir del sexto ensayo (0.5 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=10.83$, $gl=3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E4, $P<0.01$; 1mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=9$, $gl=3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E4, $P<0.05$; 2 mg/Kg: prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas $\chi^2=11.57$, $gl=5$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey E1 vs. E6 $P<0.05$; véase Figura 32C).

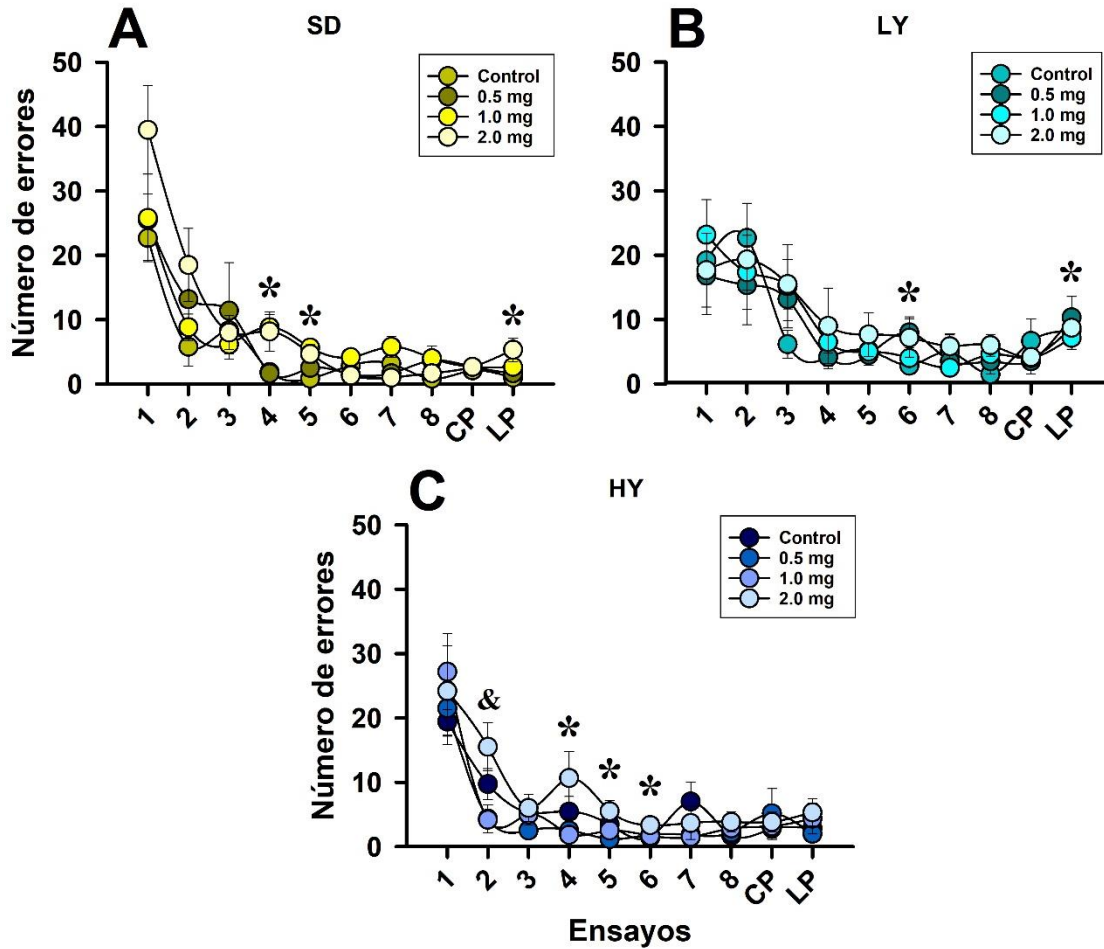


Figura 35. Número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de propranolol. A) La dosis de 1 mg/Kg afectó el aprendizaje en el ensayo 4 y 5 respecto del control Sprague-Dawley, ya que aumentó el número de errores ($*P<0.05$), en la memoria de largo la dosis más alta afectó este tipo de memoria, respecto del control ($*P<0.05$). B) Los sujetos LY administrados con la dosis de 1 mg/Kg expresaron un aprendizaje significativo a partir del ensayo 6, respecto del primero ($*P<0.05$). La dosis de 0.5 mg/Kg generó un efecto amnésico a largo plazo respecto del último entrenamiento y de la memoria de corto plazo ($*P<0.05$). C) Los sujetos HY administrados con las dosis de 0.5 y 1 mg/Kg expresaron una disminución significativa en el número de errores a partir del cuarto ensayo con respecto del primer ensayo ($*P<0.05$), el grupo control alcanzó dicha reducción en el quinto entrenamiento ($*P<0.05$) y el grupo administrado con 2 mg/Kg tuvo diferencias significativas a partir del sexto ensayo ($*P<0.05$). Cada punto representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= memoria de corto plazo y LP= memoria de largo plazo, los números del 1 al 8 representan los ensayos del entrenamiento.

Al comparar entre los diferentes grupos que recibieron una misma dosis de propranolol, los resultados muestran que la memoria de largo plazo del grupo LY control fue menor respecto del grupo Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=9.61$, $gl= 2$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. SD, $P<0.01$; véase Figura 33A), entre los grupos SD y HY no se obtuvieron otras diferencias significativas durante el

entrenamiento o en ambas pruebas de memoria (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.073$ y $P=0.51$, respectivamente).

Entre los sujetos que recibieron propranolol (0.5 mg/Kg), la sublínea LY tuvo un retraso en su aprendizaje en el tercer ensayo, dado que cometió un mayor número de errores respecto del grupo HY (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.57$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. HY, $P<0.05$; véase Figura 33B). En la memoria de largo plazo la sublínea LY tuvo mayores déficits respecto de la cepa Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=8.37$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. SD, $P<0.05$; véase Figura 33B). No se obtuvieron otras diferencias significativas durante el aprendizaje o en ambas pruebas de memoria (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.075$ y $P=0.74$).

La administración de 1 mg/Kg de propranolol deterioró el aprendizaje de la sublínea LY desde el segundo ensayo, respecto de los sujetos HY (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=9.67$, $gl= 2$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. HY, $P<0.01$; véase Figura 33C). En el cuarto ensayo los sujetos Sprague-Dawley cometieron más errores respecto de la sublínea HY (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.72$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey SD vs. HY, $P<0.05$; véase Figura 33C). Y en la memoria de largo plazo los sujetos LY tuvieron déficits, al cometer más errores respecto de las ratas Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.34$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. SD, $P<0.05$; véase Figura 33C). Con la dosis de 2 mg/Kg de propranolol no se produjeron cambios significativos en el aprendizaje (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.10$; véase Figura 33D).

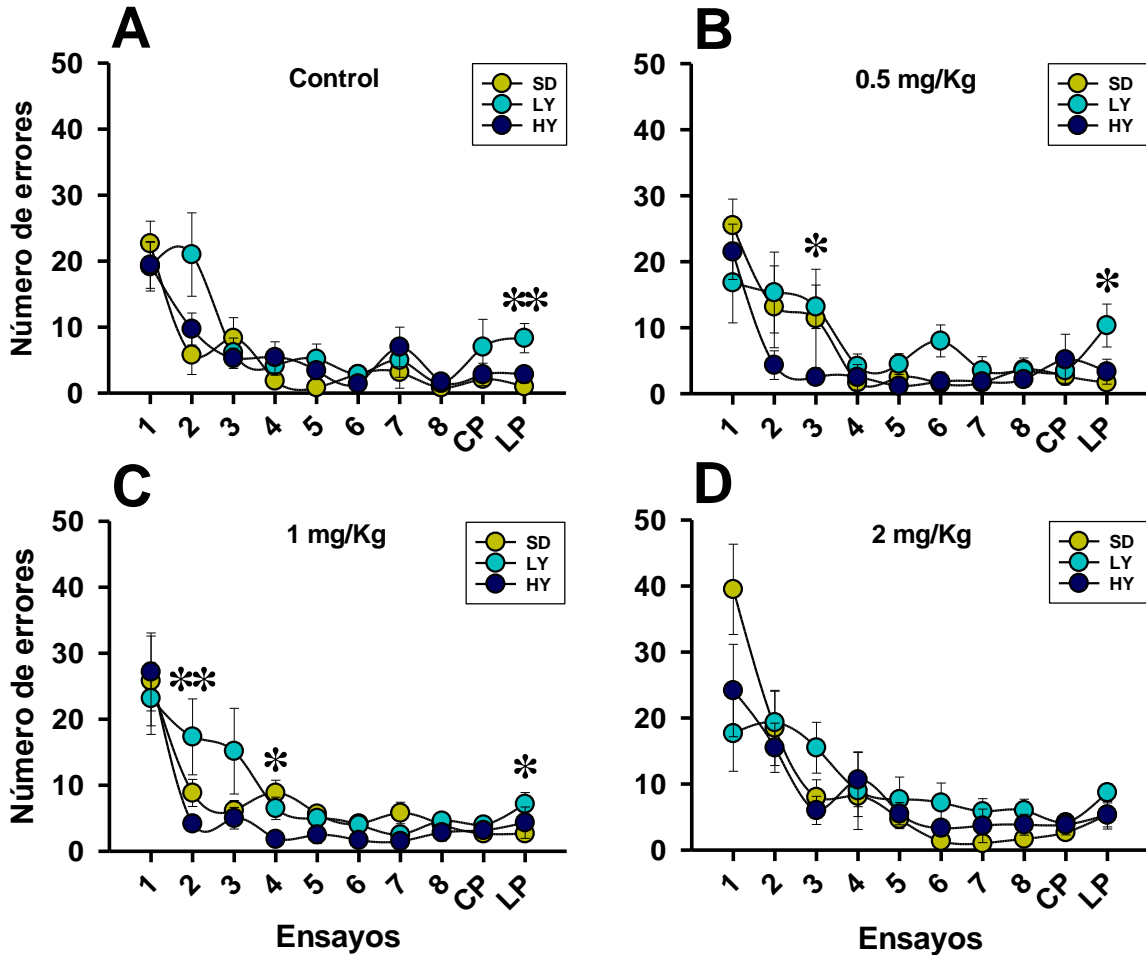


Figura 36. Número de errores cometidos por los machos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con la misma dosis de propranolol. A) Entre los grupos control la memoria de largo plazo de los machos LY mostró déficits respecto de los machos Sprague-Dawley (** $P < 0.05$). B) Los sujetos LY administrados con la dosis de 0.5 mg/Kg cometieron más errores durante el tercer ensayo respecto del grupo HY (** $P < 0.05$), lo cual indica un retraso en el aprendizaje del primer grupo. Además, esta dosis provocó déficits en la memoria de largo plazo de los machos LY respecto del grupo Sprague-Dawley (* $P < 0.05$). C) Los sujetos LY administrados con las dosis de 1 mg/Kg expresaron un déficit en su aprendizaje a partir del segundo ensayo respecto del grupo HY (** $P < 0.01$), a largo plazo los machos SD tuvieron una mejor memoria respecto del grupo LY (* $P < 0.05$). D) Se obtuvo un aumento, no significativo, en el número de errores cometidos por la cepa Sprague-Dawley respecto de los sujetos LY y HY, la primera vez que ingresaron al laberinto de Barnes. Cada punto representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= memoria de corto plazo y LP= memoria de largo plazo, los números del 1 al 8 representan los ensayos del entrenamiento.

7.14.2 Flexibilidad cognitiva, prueba en ausencia de la caja de escape.

7.14.2.1 Número de visitas a la ubicación aprendida.

En el número de visitas a la ubicación aprendida en la cepa Sprague-Dawley no se obtuvieron diferencias significativas por efecto con las diferentes dosis de propranolol

probadas, en la evaluación de la memoria a corto o de largo plazo (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.34$; véase la Figura 34A). En la sublínea LY durante la evaluación de la memoria de largo plazo se obtuvo que con la dosis de 2 mg/Kg de propranolol disminuyó el número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape respecto del grupo administrado con 0.5 mg/Kg del fármaco (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.48$, $gl= 3$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn 0.5 mg/Kg vs. 2 mg/Kg, $P<0.05$; véase Figura 34B). En la sublínea HY la administración de 1 mg/Kg de propranolol aumentó el número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape durante la evaluación de la memoria a corto plazo respecto de la prueba a largo plazo (prueba de rangos con signo de Wilcoxon $W=21$, $Z=2.22$, $P<0.05$; véase Figura 34C). Al comparar entre los diferentes fenotipos de ratas Sprague-Dawley, HY y LY que recibieron la misma dosis de propranolol no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las evaluaciones de memoria (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, corto plazo; control $P=0.52$; 0.5 mg/Kg $P=0.99$; 1 mg/Kg $P=0.13$; 2 mg/Kg $P=0.35$; largo plazo; control $P=0.87$; 0.5 mg/Kg $P=0.22$; 1 mg/Kg $P=0.53$; 2 mg/Kg $P=0.86$; véase Figura 34).

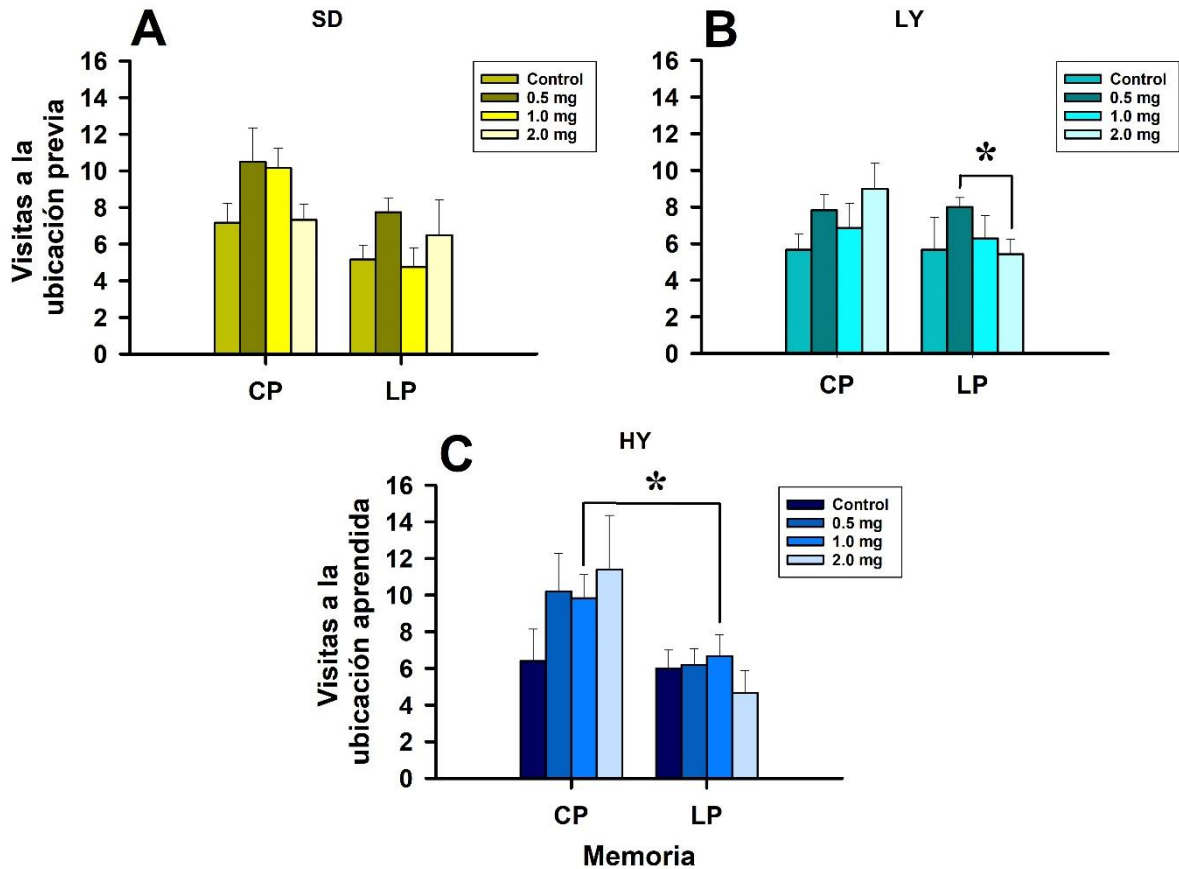


Figura 37. Número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape, realizadas por los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con diferentes dosis de propranolol. A) En la sublínea Sprague-Dawley no se obtuvieron diferencias significativas por efecto de las dosis o entre ambos periodos de evaluación ($P > 0.05$). B) La administración de 2 mg/Kg de propranolol en la sublínea LY, durante la evaluación a largo plazo, disminuyó significativamente el número de visitas a la ubicación aprendida, respecto del grupo administrado con la dosis de 0.5 mg/Kg ($P < 0.05$). C) Los sujetos HY administrados con 1 mg/Kg del fármaco tuvieron una disminución en el número de visitas en la evaluación a largo plazo respecto de la realizada a corto plazo ($P < 0.05$). Cada barra representa la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= memoria de corto plazo y LP= memoria de largo plazo.

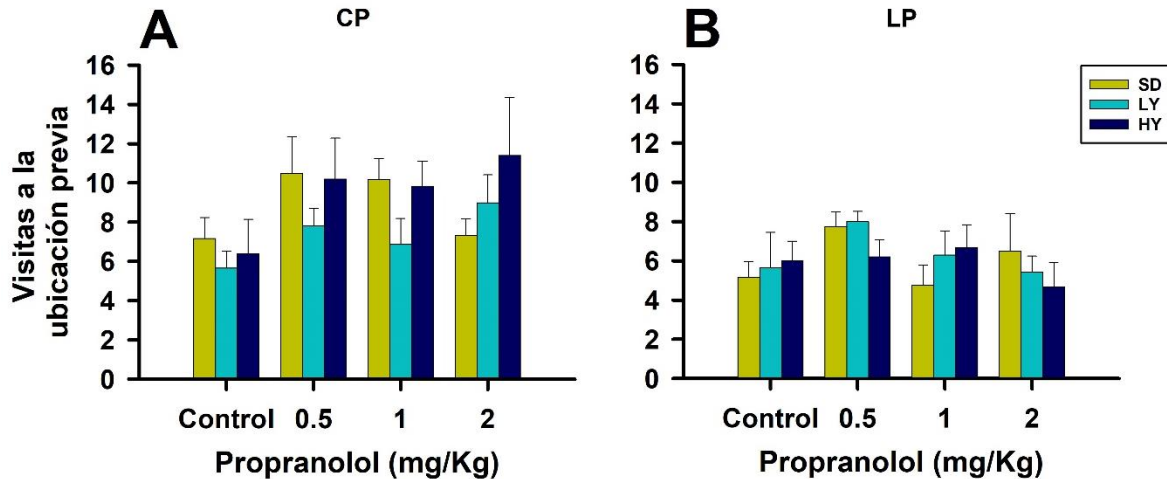


Figura 38. Número de visitas a la ubicación aprendida de la caja de escape, entre los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con una misma dosis de propranolol. A) En la memoria a corto plazo no se obtuvieron diferencias entre grupos en el número de visitas realizadas a la ubicación aprendida ($P > 0.05$). B) En la memoria a largo plazo tampoco se obtuvieron diferencias significativas sobre la variable ($P > 0.05$). Cada barra representa la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo. CP= memoria de corto plazo y LP= memoria de largo plazo.

7.14.2.2 Tiempo de exploración en la ubicación aprendida y en el lado opuesto.

En la cepa Sprague-Dawley se obtuvo que el grupo control y el que recibió propranolol a la dosis de 2 mg/Kg exploraron significativamente más tiempo la zona opuesta del laberinto respecto de la zona donde se ubicó la caja de escape (control: prueba de la U de Mann Whitney $U=8$, $t= 36$, $P < 0.05$; 2 mg/Kg: prueba de la U de Mann Whitney $U=3$, $t= 24$, $P < 0.05$ véase la Figura 36A). En la evaluación a largo plazo los grupos a los que se les administró sistemáticamente 0.5 y 1 mg/Kg de propranolol exploraron más tiempo la zona opuesta respecto de la aprendida (0.5 mg/Kg: prueba de la U de Mann Whitney $U=1$, $t= 16$, $P < 0.05$; 1 mg/Kg: prueba de la U de Mann Whitney $U=1$, $t= 22$, $P < 0.01$ véase la Figura 36B).

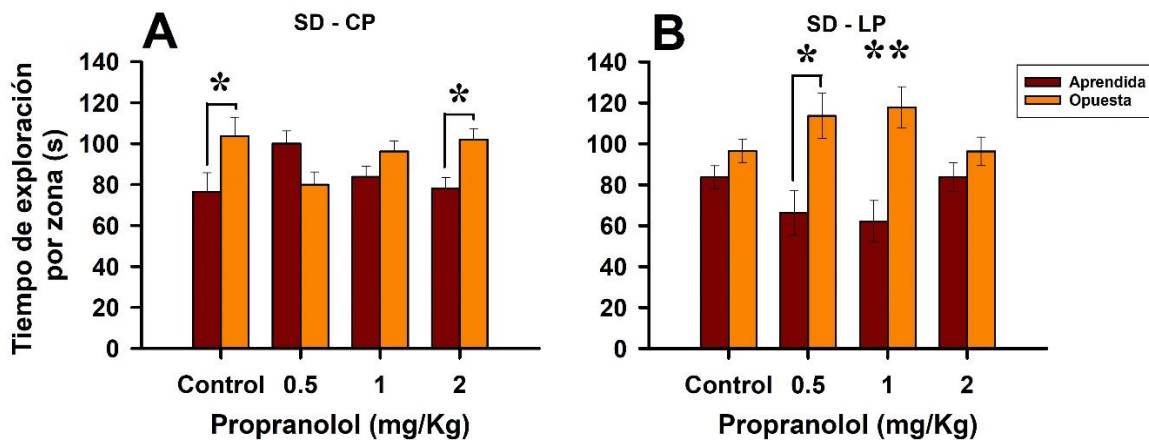


Figura 39. Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos Sprague-Dawley controles y administrados con propranolol durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) En la memoria de corto plazo el grupo control y el que fue administrado con 2 mg/Kg de propranolol, exploraron durante más tiempo la zona opuesta del laberinto respecto de la aprendida ($*P<0.05$). B) La administración de 0.5 y 1 mg/Kg del fármaco aumentó la exploración en la ubicación opuesta respecto de la aprendida en la evaluación de la memoria a largo plazo ($*P<0.05$ y $**P<0.01$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo y SD= Sprague-Dawley.

Al comparar el efecto de las diferentes dosis de propranolol en el tiempo que exploró el laberinto las ratas Sprague-Dawley en la zona donde se ubicó la caja de escape o la opuesta, se obtuvieron diferencias significativas en la evaluación de la memoria a corto plazo, ya que la administración de 0.5 mg/Kg de propranolol aumentó el tiempo que la cepa SD exploró la ubicación aprendida respecto de lo obtenido con la dosis de 2 mg/Kg (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=5.62$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn 0.5 mg/Kg vs. 2.0 mg/Kg, $P<0.05$; véase la Figura 37A). Cabe destacar que se obtuvo el efecto contrario para estas mismas dosis en la exploración de la ubicación opuesta (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=5.26$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn 0.5 mg/Kg vs. 2.0 mg/Kg, $P<0.05$; véase la Figura 37A). En la memoria de largo plazo no se obtuvieron diferencias significativas entre las dosis de propranolol para la exploración en ninguna de las zonas (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, $P=0.092$; véase la Figura 37B).

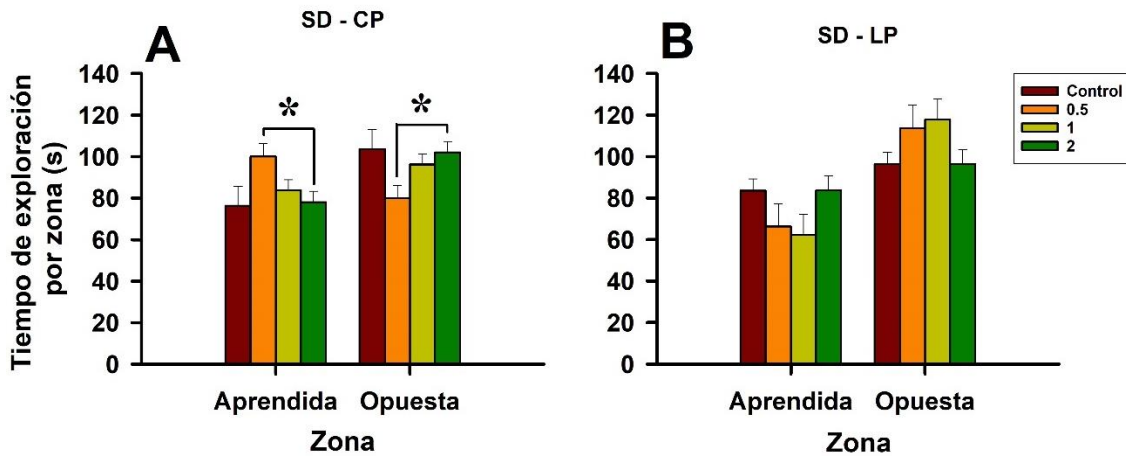


Figura 40. Efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos Sprague-Dawley durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) En la memoria de corto plazo la dosis de 0.5 mg/Kg de propranolol aumentó la exploración en zona aprendida respecto de los sujetos administrados con 2 mg/Kg ($*P<0.05$), el efecto contrarió ocurrió en la exploración de la zona opuesta ($*P<0.05$). B) En la evaluación de la memoria a largo plazo no se obtuvieron diferencias significativas. Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo y SD= Sprague-Dawley.

En la sublínea de bajo bostezo se obtuvo que los sujetos que recibieron 1 mg/Kg de propranolol exploraron más la ubicación opuesta respecto de la zona aprendida (prueba de la U de Mann Whitney $U=4$, $t= 32$, $P<0.01$; véase la Figura 38A). En la memoria de largo plazo se obtuvo que el grupo control y el que recibió la dosis de 2 mg/Kg de propranolol exploraron significativamente más la ubicación opuesta respecto de la aprendida (control: prueba de la U de Mann Whitney $U=4$, $t= 25$, $P<0.05$; 2 mg/Kg= prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 28$, $P<0.001$; véase la Figura 38B).

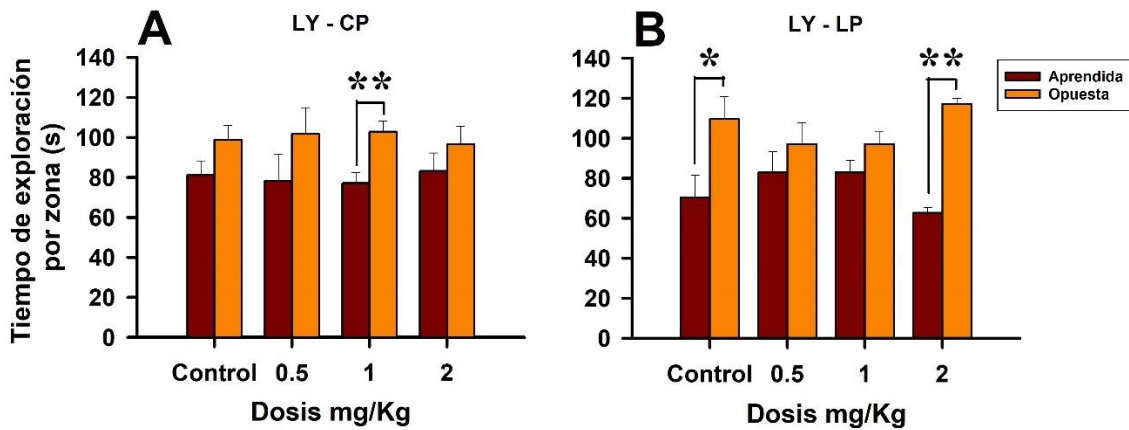


Figura 41. Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos low-yawning controles y administrados con propranolol durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) En la memoria de corto plazo la dosis de 1mg/Kg de propranolol aumentó la exploración en zona aprendida respecto de la zona aprendida (* $P < 0.01$). B) En la evaluación de la memoria a largo plazo los sujetos control y los que fueron administrados con la dosis de 2 mg/Kg de fármaco, exploraron más la ubicación opuesta respecto de la aprendida (control: * $P < 0.05$; 2 mg/kg: ** $P < 0.01$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo y LY= low-yawning.

Al comparar el efecto de las diferentes dosis de propranolol probadas sobre el tiempo de exploración en cada una de las zonas: aprendida y opuesta, en la memoria de corto y largo plazo, solo se obtuvieron diferencias significativas en la prueba de memoria de largo plazo con la administración de 1 mg/Kg de propranolol, la cual aumentó la exploración en el área aprendida respecto de la realizada por los sujetos administrados con 2 mg/Kg (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.20$, $gl= 2$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn 1 mg/Kg vs. 2 mg/Kg, $P < 0.05$; véase la Figura 39B). Para el área opuesta durante la evaluación de la memoria a largo plazo se obtuvo un aumento en la exploración en los sujetos que recibieron 2 mg/Kg de propranolol respecto del grupo que recibió 1 mg/Kg (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.22$, $gl= 2$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn 1 mg/Kg vs. 2 mg/Kg, $P < 0.05$; véase la Figura 39B).

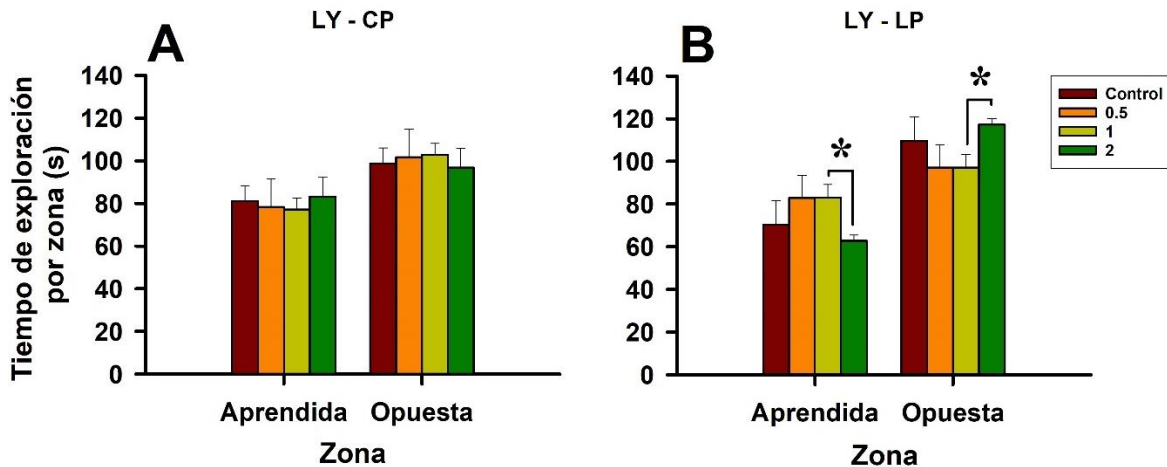


Figura 42. Efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos low-yawning durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) En la memoria de corto plazo no se obtuvieron diferencias en la exploración de cada zona por efecto de la administración de propranolol ($P > 0.05$). B) La dosis de 1 mg /Kg del fármaco aumentó la exploración en la zona aprendida respecto del grupo que recibió la dosis de 2 mg/Kg ($*P < 0.05$) durante la evaluación de la memoria a largo plazo, además, durante esta etapa en la zona opuesta la administración de 2 mg/Kg propranolol aumentó la exploración de esta zona respecto del grupo administrado con 1 mg/Kg del fármaco. Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo y LY= low-yawning.

El grupo control de la sublínea HY exploró más la ubicación opuesta respecto de la aprendida en la evaluación de la memoria a corto plazo (prueba de la U de Mann Whitney $U=1$, $t= 16$, $P < 0.05$ véase la Figura 40A). En la prueba de memoria de largo plazo se obtuvo una mayor exploración en la ubicación opuesta respecto de la aprendida en los sujetos control, y los que recibieron con las dosis de 1 y 2 mg/Kg de propranolol (control: prueba de la U de Mann Whitney $U=5$, $t= 26$, $P < 0.05$; prueba de la U de Mann Whitney $U=3$, $t= 24$, $P < 0.05$; prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 21$, $P < 0.01$; véase la Figura 40B).

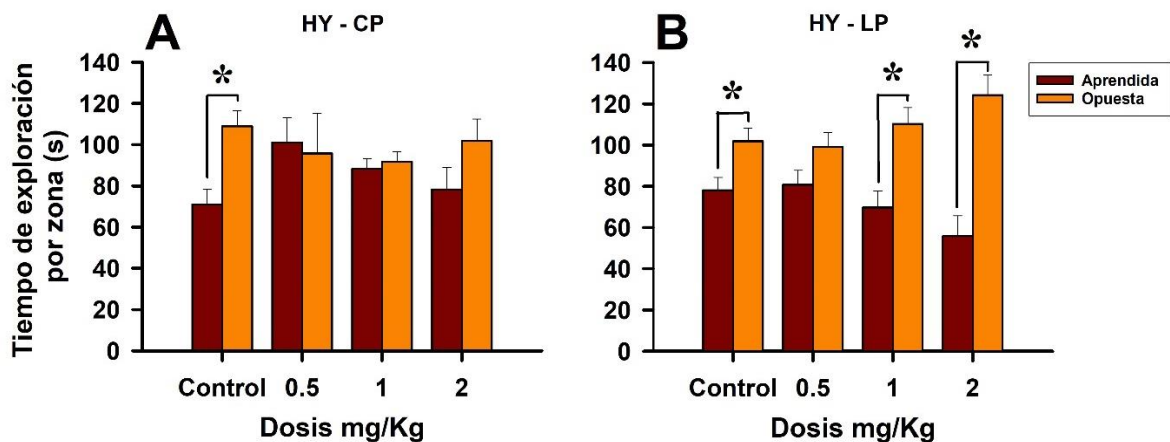


Figura 43. Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de la sublínea high-yawning durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) En la memoria de corto plazo el grupo control exploró más la ubicación opuesta respecto de la aprendida ($*P < 0.05$). B) En la evaluación a largo plazo también hubo una mayor exploración del área opuesta en los grupos control y los que fueron administrados con la dosis de 1 y 2 mg/Kg de propranolol ($*P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo y HY= high-yawning.

Al comparar el efecto de las diferentes dosis de propranolol sobre el tiempo de exploración en cada una de las zonas, tanto en la prueba de memoria de corto plazo como en la de largo plazo, solo en esta última se obtuvo que 2 mg/Kg de propranolol disminuyó el tiempo que los sujetos HY exploraron la ubicación aprendida respecto del grupo control (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.46$, $gl= 3$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 2 mg/Kg, $P < 0.05$; véase la Figura 41B). De manera contraria, en la exploración de la zona opuesta durante la memoria de largo plazo los machos HY que recibieron con esta dosis de 2 mg/Kg del fármaco exploraron menos tiempo este espacio respecto del grupo control (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=5.64$, $gl= 3$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn control vs. 2 mg/Kg, $P < 0.05$; véase la Figura 41B).

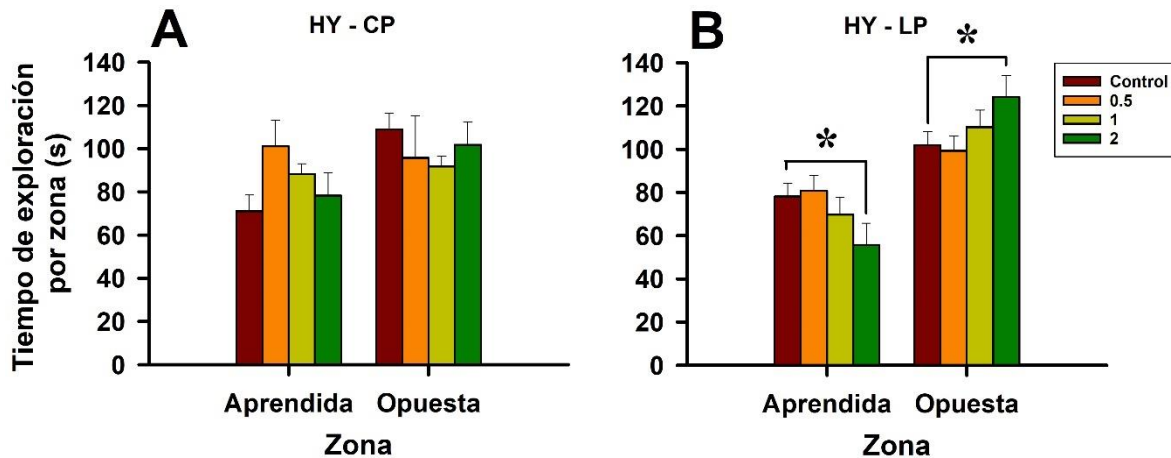


Figura 44. Efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de los sujetos high-yawning durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) La administración de diferentes dosis de propranolol no generó diferencias, a corto plazo, en el tiempo que de exploración que los machos HY realizaron en la zona aprendida u opuesta ($P > 0.05$). B) La dosis de 2 mg /Kg del fármaco disminuyó la exploración en la zona aprendida respecto del grupo control ($* P < 0.05$) durante la evaluación de la memoria a largo plazo, además, durante esta etapa en la zona opuesta la administración de 2 mg/Kg propranolol aumentó la exploración de esta zona respecto del grupo control ($* P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo y LY= high-yawning.

Al comparar entre grupos Sprague-Dawley, LY y HY que recibieron la misma dosis de propranolol, en la memoria de corto plazo no se obtuvieron diferencias significativas en el tiempo de exploración de las zonas aprendida u opuesta (aprendida: análisis de varianza de Kruskal-Wallis, control $P = 0.67$; 0.5 mg/Kg $P = 0.23$; 1 mg/Kg $P = 0.26$; 2 mg/Kg $P = 0.91$; véase la Figura 42A, opuesta: análisis de varianza de Kruskal-Wallis, control $P = 0.68$; 0.5 mg/Kg $P = 0.43$; 1 mg/Kg $P = 0.27$; 2 mg/Kg $P = 0.85$; véase la Figura 42B). En el caso de la memoria de largo plazo, la dosis de 2 mg/Kg de propranolol disminuyó el tiempo de exploración en la sublínea low-yawning en la zona aprendida, con respecto al grupo control Sprague-Dawley con la misma dosis (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H = 6.47$, $gl = 2$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn SD vs. LY, $P < 0.05$; véase la Figura 42C). En el caso de la zona opuesta se obtuvo el efecto opuesto, ya que la administración de 2 mg/Kg de propranolol aumentó el tiempo de exploración en esta zona respecto del control Sprague-Dawley, administrado con la misma dosis (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H = 6.47$, $gl = 2$, $P < 0.05$, seguido de la prueba de Dunn SD vs. LY, $P < 0.05$; véase la Figura 42D).

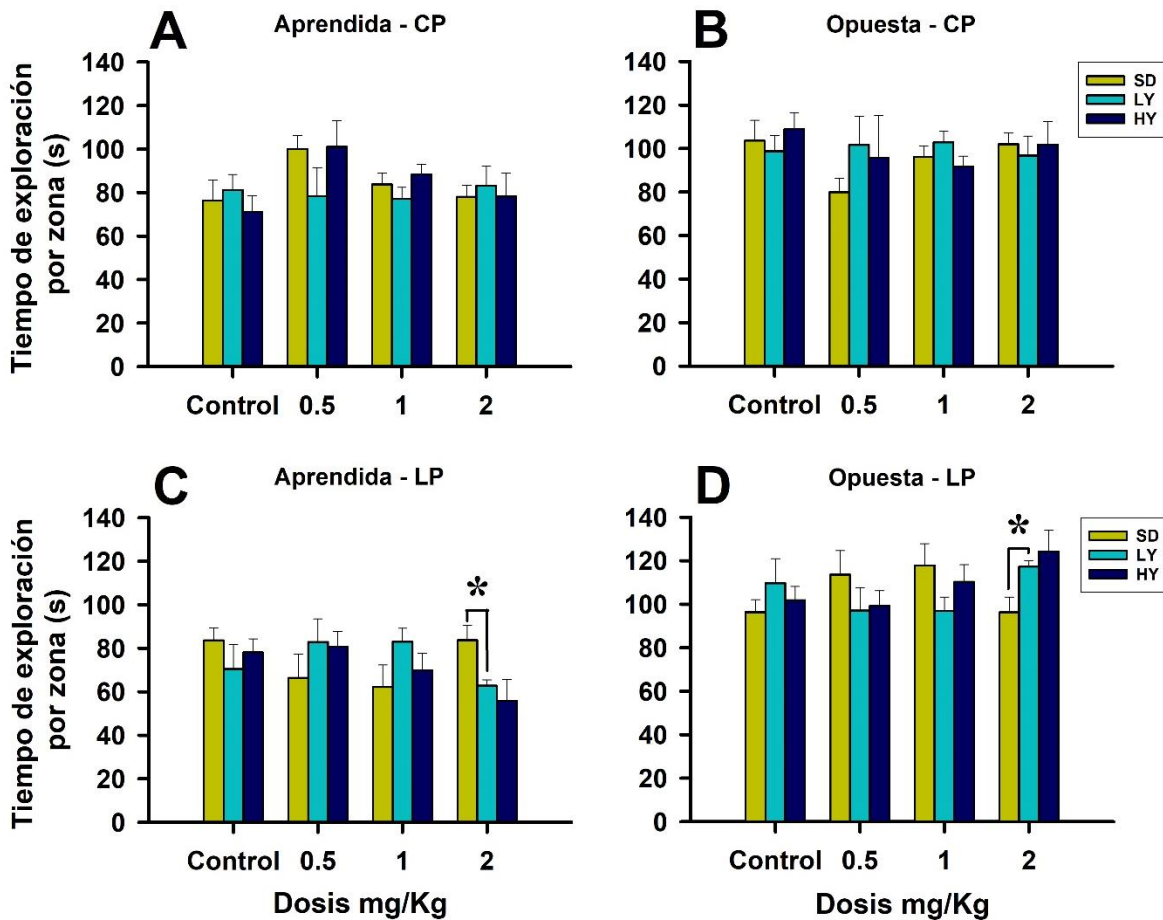


Figura 45. Comparación entre grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning del efecto de la administración de propranolol sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta durante la evaluación de memoria a corto y largo plazo. A) El tiempo de exploración en la zona aprendida durante la memoria de corto plazo no fue diferente entre las dos sublíneas y la cepa Sprague-Dawley ($P > 0.05$). B) En la zona aprendida tampoco se obtuvo una diferencia entre grupos administrados con la misma dosis ($P > 0.05$). C) En la memoria de largo plazo la administración de 2 mg/Kg de propranolol en los machos LY disminuyó su tiempo de exploración en la ubicación aprendida respecto de la cepa Sprague-Dawley ($*P < 0.05$). D) En la ubicación opuesta, durante la prueba a largo plazo, la sublínea LY exploró durante más tiempo respecto de la cepa SD ($*P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo, LP= largo plazo, SD= Sprague-Dawley, LY= low-yawning y HY= high-yawning.

7.15 Discusión del experimento 4.

Los sujetos de bajo-bostezo control tuvieron un incremento significativo en el número de errores y la latencia de escape durante la evaluación de la memoria a largo plazo respecto de la cepa Sprague-Dawley. Resultados que son equivalentes a los previamente obtenidos para estos grupos de ratas en la misma tarea espacial, pero con un aprendizaje diferente, administrado durante dos días y con periodos de pausa de 15 minutos entre los ensayos

(Díaz, 2019). Es decir que el déficit en la memoria espacial de la sublínea LY respecto de su cepa de origen es una característica estable que perdura aún cuando se emplean diferentes protocolos de aprendizaje espacial.

El aprendizaje de la sublínea LY y de la cepa Sprague-Dawley fue retrasado por la administración de propranolol 30 minutos antes del entrenamiento, particularmente con la dosis de 1 mg/Kg para ambos grupos de ratas. Para el caso de la sublínea HY fue solo la dosis más alta de propranolol (2 mg/Kg) la que produjo la disminución de la latencia de escape y en el número de errores respecto del primer ensayo. Resultados que coinciden con lo previamente reportado en ratones, modelo en el que la administración de propranolol (2 mg/Kg) por vía intraperitoneal disminuyó la exploración en el laberinto en Y, afectando su aprendizaje (Sun y cols., 2011). En el caso de la dosis de 0.5 mg/Kg de este bloqueador adrenérgico, se ha reportado en ratas Sprague-Dawley, que su administración 30 minutos antes de la prueba de discriminación incrementó el número de errores cometidos, cuando la memoria se evaluó tres semanas después del último aprendizaje (Devauges y Sara, 1991).

Los efectos obtenidos se deben a la función que tienen los receptores β -adrenérgicos sobre la codificación de la información (Floresco y Jentsch, 2011). Por ejemplo, en el aprendizaje espacial ocurre la liberación de noradrenalina, por parte del locus coeruleus en la región CA1 del hipocampo, lo cual promueve la depresión a largo plazo lo que a su vez favorece la discriminación espacial (Straube y cols., 2003), se ha mostrado que al administrar 2 μ g de propranolol por vía intracerebroventricular antes del entrenamiento el efecto previo es abatido, es decir se afecta el procesamiento inicial de la información (Lemon y cols., 2009).

La memoria de largo plazo de la sublínea LY se afectó con la administración de 0.5 y 2 mg/Kg de propranolol, respecto de la cepa Sprague-Dawley y la sublínea HY. Dornelles y cols., (2007) administraron 2 mg/Kg de este bloqueador β -adrenérgico, 15 minutos antes del entrenamiento en la prueba de reconocimiento de objetos, reportándose un déficit en la memoria de los sujetos 24 horas después del aprendizaje (Dornelles y cols, 2007). Así

mismo, la infusión de 0.1 y 1 μ g de propranolol en la amígdala lateral antes del entrenamiento también afectó la memoria a corto y largo plazo en la prueba de condicionamiento al miedo, evaluadas 3 horas y 2 días después del entrenamiento, respectivamente (Bush y cols., 2010). En base a estos resultados se ha demostrado que en diferentes pruebas que generan distintos niveles de emocionalidad, y en diferentes momentos post-entrenamiento, los receptores β -adrenérgicos participan en los procesos de codificación y consolidación de la memoria (van Stegeren, 2008).

La ausencia de efectos sobre ambos tipos de memoria en la cepa Sprague-Dawley y la sublínea HY podría estar relacionado con las dosis empleadas, ya que la dosis usada con más frecuencia ha sido de 10 mg/Kg de propranolol, la cual genera déficits en la consolidación de la memoria de reconocimiento de objetos evaluada 24 horas después del entrenamiento (Villain y cols., 2016); así como, en el paradigma de condicionamiento al miedo, esta dosis disminuyó la inmovilidad cuando se evaluó la memoria 48 horas después del aprendizaje (Díaz-Mataix y cols., 2017; Gazarini y cols., 2013). También se ha reportado que la administración de 25 y 30 mg/Kg de propranolol por vía intraperitoneal afectó la memoria espacial y la actividad locomotora, respectivamente, en una prueba de evitación espacial (Stuchlik y cols., 2009).

Por otra parte, en pruebas de memoria espacial como es el laberinto acuático de Morris, las dosis de 3 y 10 mg/Kg de propranolol, administradas antes del aprendizaje no afectaron la latencia de escape (Decker y cols., 1990), además, en esta misma prueba la administración de 10 y 20 mg/Kg de este β -bloqueador no produjo un efecto sobre la consolidación de la memoria (Saber y Cain, 2003). En el laberinto radial de ocho brazos, la administración de 10 tanto como de 20 mg/Kg de propranolol no afectaron la memoria de los sujetos evaluada cinco horas después del entrenamiento (Beatty y Rush, 1983). Nuestros resultados muestran que, en el laberinto de Barnes dosis inferiores a 10 mg/Kg de propranolol pueden tener efectos sobre la adquisición y la consolidación de la memoria. También que en futuros experimentos en la sublínea de alto bostezo se probarán dosis superiores del β -

bloqueador, para determinar la participación de este receptor en su aprendizaje y consolidación de la memoria.

En relación a lo anterior, la sensibilidad de la sublínea LY a las dosis de 1 y 2 mg/Kg de propranolol sugieren modificaciones en la expresión de sus receptores adrenérgicos, a esta posibilidad se le suman aspectos del fenotipo ansioso y depresivo de esta sublínea, ya que se ha reportado una disminución en la densidad de los receptores β -adrenérgicos y alteraciones en su unión a ligando en pacientes con depresión (Zhang y cols., 2022). En el caso de la ansiedad el silenciamiento del gen para el receptor β_2 -adrenérgico en ratones, incrementó la permanencia de los sujetos en el espacio ansiolítico de la caja luz oscuridad y en el brazo cerrado del laberinto en cruz elevado, es decir aumentó su ansiedad (Zhu y cols., 2017). Por ende, una de las perspectivas para la sublínea LY sería determinar la expresión de sus receptores β -adrenérgicos sobre su fenotipo ansioso y depresivo y cómo estas características se asocian con su aprendizaje y memoria (Ressler y Nemeroff, 2000).

Cabe señalar que en ninguno de los tres grupos probados se obtuvieron efectos con ninguna de las dosis de propranolol sobre la memoria de corto plazo. De hecho, Schiff y cols., (2017) mostraron que en la prueba de condicionamiento al miedo la infusión del agonista isoproterenol en la amígdala lateral, favoreció la memoria a corto plazo 3 horas después del entrenamiento, y que este mecanismo dependió de la plasticidad neuronal a través de receptores AMPA que son permeables al ión calcio, mientras que mejora la memoria a largo plazo 48 horas después de que ocurrió por la activación de las cinasas reguladas por señales extracelulares (Schiff y cols., 2017). En este contexto, los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que con las dosis de 0.5, 1 y 2 mg/Kg de propranolol administradas por vía sistémica tienen la capacidad de influir sobre las respuestas celulares que permiten la consolidación de información espacial a largo plazo.

El sistema noradrenérgico participa en los procesos de flexibilidad cognitiva, ya que a través de la administración de inhibidores de la recaptura de noradrenalina como la atomoxetina, mejora el desempeño de ratas en la prueba de cambio del enfoque de la atención (Bradshaw y cols., 2016). También se ha demostrado la participación de los

receptores β -adrenérgicos en estos mecanismos, ya que su activación con el agonista isoproterenol perjudicó el desempeño de los sujetos en una prueba reversa en los laberintos radial y de Barnes, mientras que la administración de propranolol revirtió este efecto (Grella y cols., 2021). Adicionalmente, la evidencia señala que esta repuesta solo es inducida por propranolol, ya que la administración de betaxolol, otro antagonista a los receptores β -adrenérgicos, no generó efectos sobre la flexibilidad cognitiva evaluada en la prueba de cambio del enfoque de la atención (Lapiz y Morilak, 2006).

Nuestros resultados mostraron que, en la prueba reversa en el laberinto de Barnes, se obtuvo que a corto plazo la dosis de 2 mg/Kg de propranolol disminuyó el tiempo de exploración de la zona aprendida respecto de la zona opuesta en la cepa Sprague-Dawley. En las sublíneas LY y HY se ha mostrado que la dosis de 1 y 2 mg/Kg de este bloqueador β -adrenérgico las que redujeron dicha variable (véase las Figuras 41 y 43). Al ocurrir esta disminución aumentó el tiempo de exploración en la zona opuesta del laberinto, es decir que los sujetos SD, HY y LY adaptaron su comportamiento para buscar la caja de escape y poder resolver la tarea, lo cual indica que el propranolol a dichas dosis mejoró su flexibilidad cognitiva.

Los resultados obtenidos coinciden a lo reportado en la literatura, ya que se ha mostrado que la administración de 1 mg/Kg de propranolol mejoró la flexibilidad cognitiva de ratas en la prueba de excavación, en la cual los sujetos debía adaptar su comportamiento para recibir una recompensa (Hecht y cols., 2014). De manera similar, en el laberinto acuático de Morris la administración subcutánea de 1 y 3 mg/Kg de propranolol disminuyó el tiempo que los sujetos exploraron el cuadrante aprendido respecto de los opuestos (Murchison y cols., 2004b). El mecanismo propuesto que explica esta respuesta señala que la inactivación de los receptores β -adrenérgicos permite que el sujeto se desvincule de las representaciones aprendidas, y pueda reclutar nuevos engramas que permitan la incorporación de nueva información para adaptar el comportamiento (Grella y cols., 2021).

7.16 Conclusiones del experimento 4.

1. La sublínea LY fue más sensible al efecto del propranolol sobre su memoria y aprendizaje, lo cual sugiere modificaciones en su señalización noradrenérgica respecto de la sublínea HY.
2. La activación de los receptores β -adrenérgicos participa en la flexibilidad cognitiva en ambas sublíneas.

7.17 Metodología experimento 5.

Objetivo específico.

El objetivo fue el de evaluar el efecto de la administración periférica de un antagonista a los receptores a glucocorticoides en la consolidación de la memoria en el laberinto de Barnes en los machos de las sublíneas de alto y bajo bostezo.

Se formaron de manera sistemática dos grupos experimentales LY, HY y un grupo control: Sprague-Dawley, cada uno de ellos con seis sujetos por grupo, con un total de 18 ratas. Para determinar el efecto del antagonismo del receptor a glucocorticoides en el aprendizaje y memoria a través de la administración de mifepristona.

Se empleó el protocolo propuesto por Vargas-López y cols., (2011) descrito en el Experimento 4, brevemente este consistió en una fase de adquisición con ocho ensayos consecutivos, separados por cuatro minutos entre sí y la fase de recuperación se evaluó 24 horas y 7 días después del último ensayo (Vargas-López y cols., 2011). Las pruebas se realizaron en el mismo cuarto de experimentación en las mismas condiciones antes descritas, incluido el laberinto de Barnes, manteniendo las mismas señales extra laberínticas. Todas las pruebas se videograbaron con una cámara Sony (HDR-PJ260V, Japón), un total de 12 ensayos por cada sujeto. La conducta se analizó con el programa The Observer XT v.11 (Noldus Technologies, Países Bajos) bajo el programa Windows 10. Se evaluó el número de errores y la latencia de escape.

La administración de mifepristona se realizó inmediatamente al finalizar la fase de adquisición en el laberinto de Barnes a seis sujetos de cada grupo experimental, se empleó la dosis de 10 mg/Kg en un volumen de 1 mL, el fármaco fue disuelto en 100 % de etanol y posteriormente en solución salina al 0.9 %, la concentración final de etanol fue de un 2% (Oitzl y de Kloet, 1992; Peeters y cols., 2004; Roozendaal y McGaugh, 1997b). Los seis sujetos restantes de cada grupo recibieron 1 mL/Kg de la solución vehículo.

7.17.1 Análisis estadístico.

Después de obtener los promedios de cada variable en cada ensayo se verificó que ambos parámetros cumplieran con los supuestos de normalidad y de homogeneidad de varianzas a través de las pruebas de Shapiro-Wilk y de Levene, respectivamente. Al no cumplirse dichos requisitos los datos fueron evaluados con estadística no paramétrica.

Para determinar diferencias entre los ensayos de la fase de adquisición se aplicó un análisis de varianza de medidas repetidas de rangos a cada variable de cada grupo experimental, seguido de una prueba de Tukey. Adicionalmente, el último ensayo de la fase de adquisición se comparó con los días de evaluación de la memoria utilizando la misma prueba antes mencionada.

Se realizó un análisis de varianza de rangos para determinar diferencias entre grupos y otro para determinar efectos de la inhibición de la señalización por glucocorticoides sobre la memoria espacial. De obtenerse diferencias significativas se realizó una prueba de Dunn. El análisis estadístico de los datos, y el graficado de los mismos se realizó con el programa Sigma-Plot versión 11.0 para Windows 10. En todos los análisis estadísticos el nivel de significancia fue de $P \leq 0.05$.

7.18. Resultados experimento 5.

7.18.1 Latencia de escape y número de errores en el entrenamiento y pruebas de memoria.

En la latencia de escape no se obtuvieron diferencias significativas al comparar el último entrenamiento con ambos tipos de memoria para ninguno de los grupos Sprague-Dawley, LY o HY controles o los grupos que fueron administrados con 10 mg/Kg de mifepristona (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, SD: $P=0.94$; LY: $P=0.57$; HY: $P=0.18$; véase la Tabla 4). En el número de errores cometidos por la sublínea HY administrada con mifepristona, se obtuvo un incremento significativo de esta variable durante la evaluación de la memoria a largo plazo, respecto del último entrenamiento (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, $\chi^2=7.52$, $gl=2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey, E8 vs. MLP, $P<0.05$; véase Figura 13A). En resto de los grupos control o los sujetos SD y LY que fueron administrados con mifepristona, no se obtuvieron diferencias significativas (prueba de Friedman de rangos de medidas repetidas, SD: $P=0.52$; LY: $P=0.57$; véase la Tabla 4).

Tabla 4. Comparación del número de errores y la latencia de escape en el último entrenamiento respecto del ensayo de evaluación de la memoria en sujetos controles y administrados con mifepristona.

Grupo	Tratamiento (10 mg/Kg)	Latencia de escape		
		E8	MCP	MLP
SD	Control	14.76 ± 4.77	14.3 ± 6.05	18.5 ± 6.63
	Mifepristona	6.98 ± 1.55	13.01 ± 4.7	6.87 ± 0.73
LY	Control	18.59 ± 7.41	19.86 ± 7.48	12.4 ± 5.29
	Mifepristona	16.78 ± 7.02	13.89 ± 2.64	33.87 ± 11.7
HY	Control	10.44 ± 2.79	24.06 ± 4.69	18.91 ± 4.19
	Mifepristona	11.03 ± 3.05	10.99 ± 1.29	37.29 ± 9.18
		Número de errores		
		E8	MCP	MLP
SD	Control	4.83 ± 1.49	2.33 ± 1.66	5.33 ± 2.96
	Mifepristona	2.4 ± 1.03	2.83 ± 1.53	0.5 ± 0.5
LY	Control	5.33 ± 1.52	3.66 ± 0.55	6.33 ± 1.87
	Mifepristona	3.66 ± 1.89	3.28 ± 0.77	7.85 ± 2.21
HY	Control	1.33 ± 0.98	3.66 ± 0.55	6.33 ± 1.87
	Mifepristona	1.66 ± 0.61	3.66 ± 2.29	9.5 ± 1.87*

SD= Sprague-Dawley, LY=low-yawning, HY= high-yawning, E8= ensayo 8, MCP= memoria de corto plazo, MLP= memoria de largo plazo. Número de errores: HY mifepristona MLP ≠ E8 (* $P < 0.05$). Los resultados son la media ± E. E. M. de seis sujetos por grupo.

7.18.2 Evaluación de la memoria de corto y largo plazo en presencia de la caja de escape.

7.18.2.1 Latencia de escape.

En la evaluación de la memoria a corto plazo se obtuvo una diferencia significativa en el grupo HY, después de la administración de 10 mg/Kg de mifepristona la cual disminuyó la latencia de escape respecto del grupo control (prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t=45.00$, $P < 0.01$; véase la Figura 43A). En los grupos Sprague-Dawley y LY no se obtuvieron

diferencias significativas en esta evaluación a corto plazo (prueba de la U de Mann Whitney, SD $P=1$; LY $P=0.62$).

En la evaluación de la memoria a largo plazo el grupo LY administrado con mifepristona se obtuvo un incremento significativo en la latencia de escape respecto del grupo LY control (prueba de la U de Mann Whitney $U=2$, $t= 55.00$, $P<0.01$; véase la Figura 43B). En los grupos Sprague-Dawley y HY no se obtuvieron diferencias significativas por efecto de la administración de mifepristona (prueba de la U de Mann Whitney, SD $P=0.62$; LY $P=0.25$).

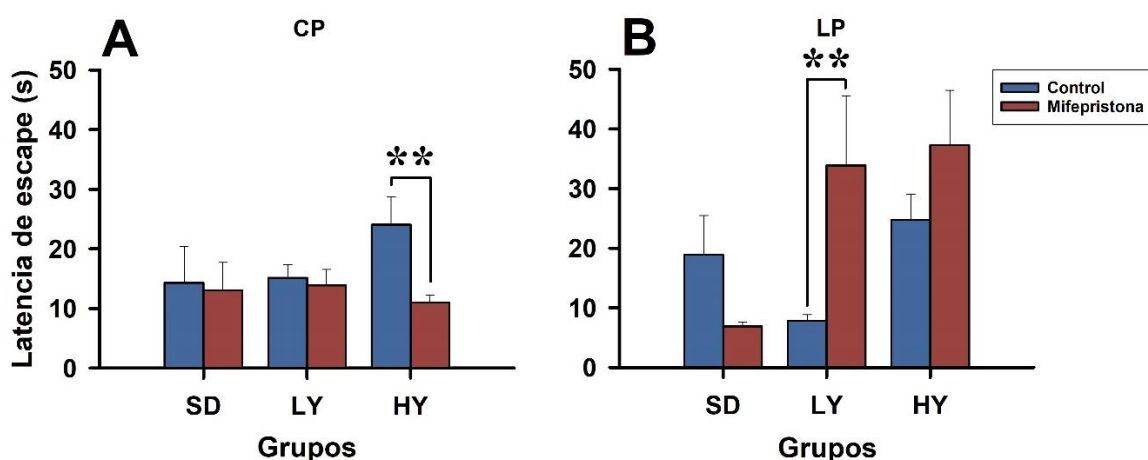


Figura 46. Latencia de escape en la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona. A) El grupo HY administrado con 10 mg/Kg de mifepristona mostró una disminución en la latencia de escape respecto de su grupo control, resultado que indica una mejora en su memoria de corto plazo (** $P<0.01$). B) La administración de mifepristona en la sublínea LY, durante la evaluación a largo plazo, aumentó significativamente la latencia de escape, respecto de su grupo control (** $P<0.01$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comparar entre los diferentes grupos Sprague-Dawley, y ambas sublíneas LY y HY administrados con mifepristona o vehículo, se obtuvieron diferencias significativas en la evaluación de la memoria a largo plazo, entre los grupos control de la sublínea HY se obtuvo un aumento en su latencia de escape respecto del grupo LY (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.61$ $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey HY vs. LY, $P=0.021$; véase la Figura 44A). En el caso de los grupos administrados con mifepristona en ambas sublíneas se obtuvo un incremento en su latencia de escape respecto de la cepa

Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=10$ $gl= 2$, $P<0.01$, seguido de la prueba de Tukey HY vs. SD y LY vs. SD, $P=0.049$; véase la Figura 44B).

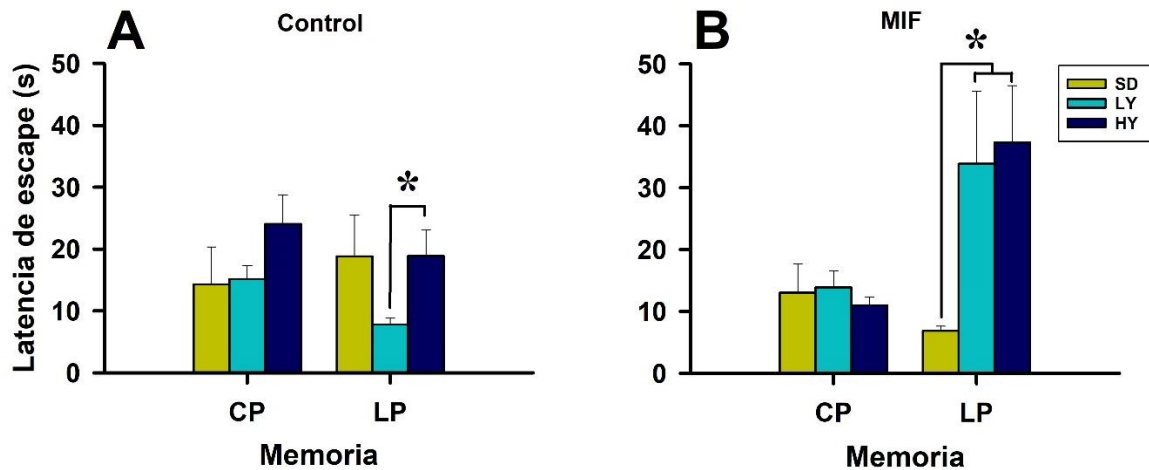


Figura 47. Latencia de escape en la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona. A) Entre los grupos control y en la evaluación a largo plazo se obtuvo un incremento en la latencia de escape en el grupo HY respecto del LY ($*P<0.05$). B) La administración de mifepristona en la sublínea LY y HY, durante la evaluación a largo plazo, aumentó significativamente la latencia de escape, respecto de su grupo control Sprague-Dawley ($*P<0.01$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. MIF=mifepristona, CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comprar entre los tipos de memoria, en los grupos control se obtuvo que la sublínea LY disminuyó su latencia de escape durante la evaluación a largo plazo respecto de la memoria de corto plazo (prueba de la U de Mann Whitney $U=4$, $t= 53.00$, $P<0.05$; véase la Figura 45A). Entre los grupos administrados con 10 mg/Kg de mifepristona la sublínea HY fue la que obtuvo un incremento en la latencia de escape en la evaluación de la memoria a largo plazo, respecto de la de corto plazo (prueba de la U de Mann Whitney $U=4.5$, $t= 25.00$, $P<0.05$; véase la Figura 45B).

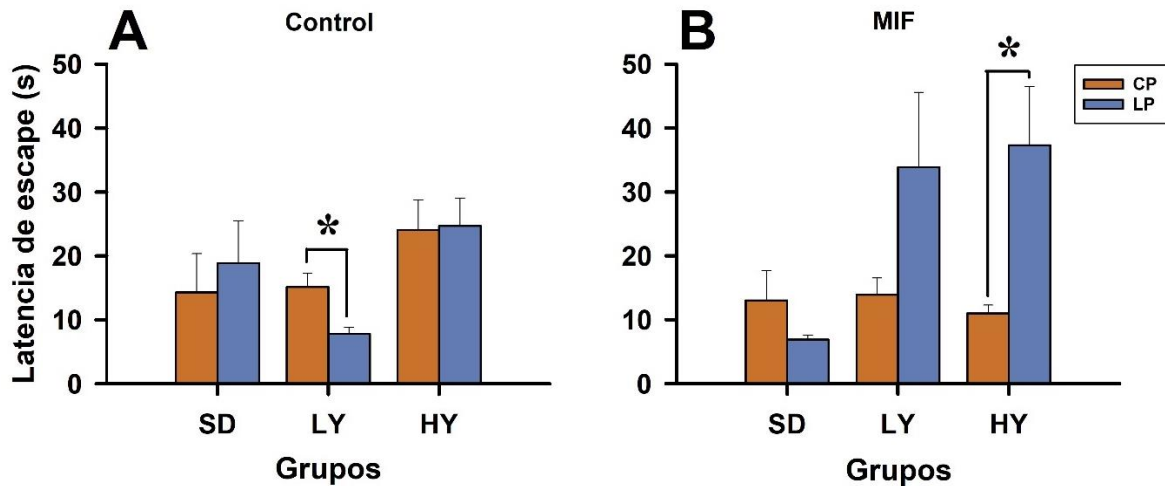


Figura 48. Latencia de escape, comparación entre la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona. A) En los grupos control LY hubo una mejora en su memoria a largo plazo, al disminuir la latencia de escape respecto de la evaluación a corto plazo, ($*P < 0.05$). B) La administración de mifepristona en la sublínea HY, durante la evaluación a largo plazo, aumentó significativamente la latencia de escape, respecto de la evaluación a corto plazo ($*P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

7.18.2.2 Número de errores

Al comparar el número de errores realizados entre los sujetos Sprague-Dawley, LY y HY a los que se les administró 10 mg/Kg de mifepristona o vehículo no se obtuvieron diferencias significativas en la evaluación de la memoria a corto plazo (prueba de la U de Mann Whitney, SD: $P=0.39$; LY: $P=0.39$; HY: $P=0.39$; véase la Figura 46A), y en la prueba de memoria a largo plazo (prueba de la U de Mann Whitney, SD: $P=0.35$; LY: $P=0.93$; HY: $P=0.24$; véase la Figura 46B).

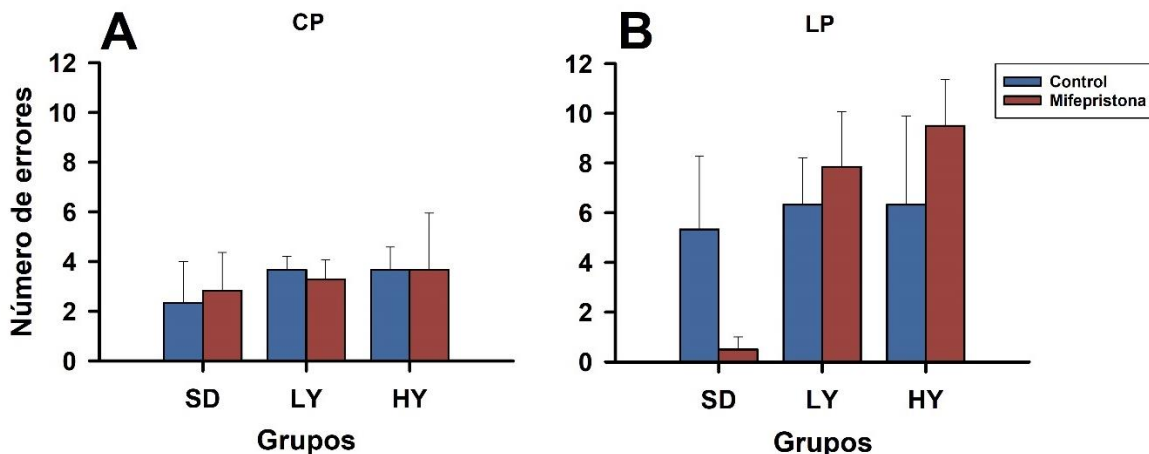


Figura 49. Número de errores en la evaluación de memoria a corto y largo plazo de los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning administrados con mifepristona. A) La administración de 10 mg/Kg de mifepristona no modificó el número de errores cometidos en ninguno de los grupos durante la evaluación a corto plazo, en comparación al vehículo ($P>0.05$). B) La administración de mifepristona en la cepa Sprague-Dawley generó una disminución no significativa en el número de errores durante la evaluación de la memoria a largo plazo ($P>0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comparar entre los grupos Sprague-Dawley, LY y HY controles no se obtuvieron diferencias significativas en el número de errores cometidos durante la evaluación de memoria de corto plazo y tampoco en la memoria a largo plazo (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, corto plazo: $P=0.23$; largo plazo: $P=0.74$; véase la Figura 47A). En las comparaciones realizadas entre los grupos administrados con el bloqueador del GR, en la memoria de largo plazo la sublínea HY cometió más errores para encontrar la caja de escape respecto de la cepa Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=6.91$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Dunn HY vs. SD, $P<0.05$; véase la Figura 47B).

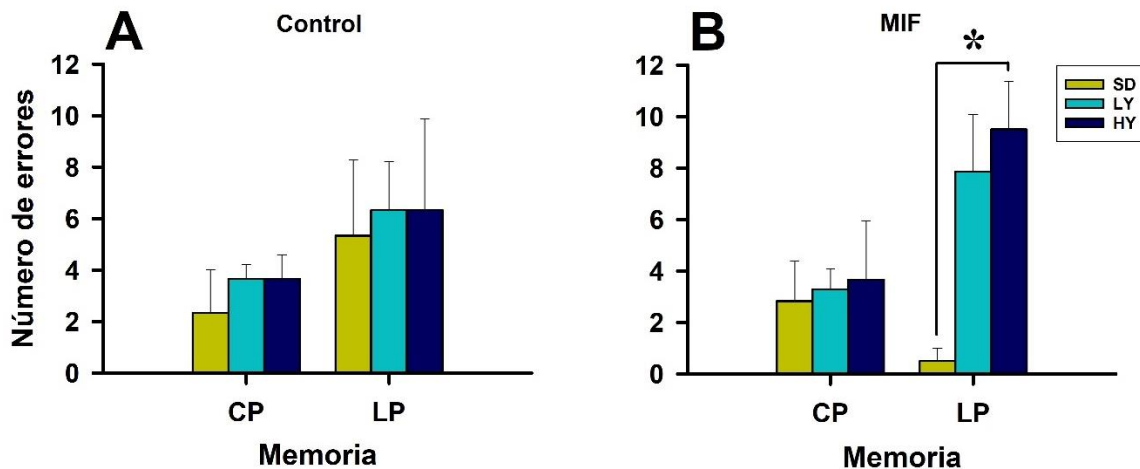


Figura 50. Número de errores en la evaluación de memoria a corto y largo plazo, comparación entre los grupos Sprague-Dawley, low-yawning y high-yawning, controles y administrados con mifepristona. A) En los grupos control no se obtuvieron diferencias significativas en el número de errores en ninguna de las pruebas de memoria ($P > 0.05$). B) La administración de 10 mg/Kg de mifepristona en la sublínea HY generó un aumento significativo en el número de errores durante la evaluación de la memoria a largo plazo, respecto de la cepa Sprague-Dawley ($*P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. MIF= mifepristona, CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comparar el número de errores cometidos entre ambas evaluaciones de la memoria, no se obtuvieron diferencias entre los grupos control en ninguna de las evaluaciones (prueba de rangos de Wilcoxon, SD: $P=0.37$; LY: $P=0.18$; HY: $P=0.52$; véase la Figura 49A). En el caso de los grupos administrados con 10 mg/Kg de mifepristona se obtuvo un incremento en el número de errores cometidos durante la evaluación de la memoria a largo plazo respecto de la memoria de corto plazo en los grupos HY y LY, sin ser significativo (prueba de rangos de Wilcoxon, LY: $P=0.21$; HY: $P=0.12$; véase la Figura 48B). En la cepa SD, se obtuvo lo contrario, ya que la mifepristona generó una disminución en el número de errores en la memoria a largo plazo respecto de la memoria a corto plazo, sin ser significativo (prueba de rangos de Wilcoxon, $P=0.25$; véase la Figura 48B).

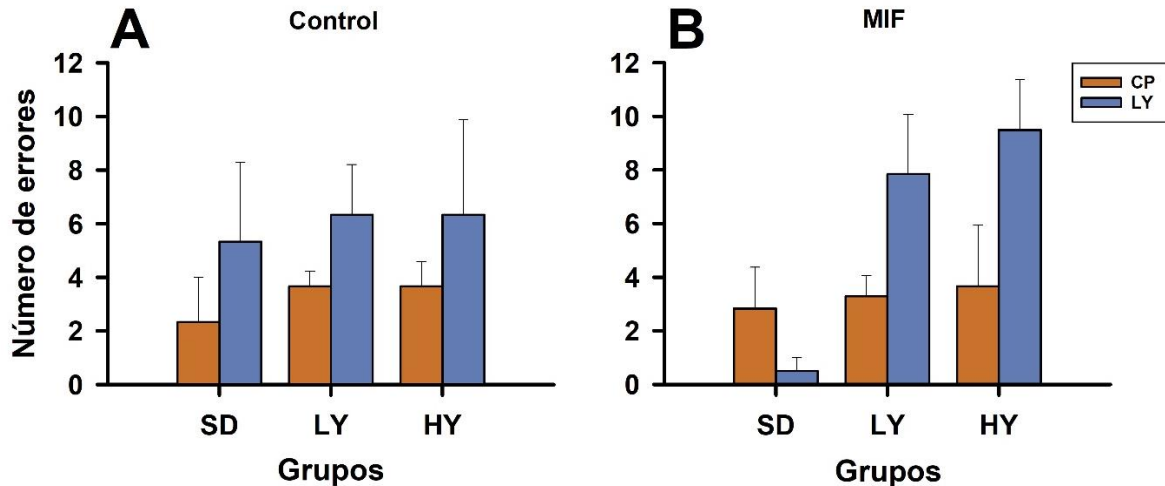


Figura 51. Comparación del número de errores entre ambas evaluaciones de la memoria; a corto y largo plazo, grupos controles y administrados con mifepristona. A) En los grupos control no se obtuvieron diferencias significativas en el número de errores en ninguna de las pruebas de memoria ($P > 0.05$). B) La administración de 10 mg/Kg de mifepristona en las sublíneas LY y HY generó un aumento no significativo en el número de errores durante la evaluación de la memoria a largo plazo, respecto de la prueba a corto plazo ($P > 0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. MIF= mifepristona, CP= corto plazo y LP= largo plazo.

7.18.3 Evaluación de la memoria de corto y largo plazo en ausencia de la caja de escape.

7.18.3.1 Tiempo de exploración en la ubicación aprendida y opuesta.

El grupo control Sprague-Dawley tuvo un incremento en el tiempo que exploró la zona opuesta respecto de la ubicación aprendida de la caja de escape, en la evaluación de la memoria a largo plazo (prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 21.00$, $P < 0.01$; véase la Figura 49A). En los sujetos que se les administró 10 mg/Kg de mifepristona tanto en la memoria de corto y largo plazo se obtuvo un aumento en el tiempo de exploración en la zona opuesta respecto de la ubicación aprendida de la caja de escape (corto plazo: prueba de la U de Mann Whitney $U=4$, $t= 25.00$, $P < 0.05$; largo plazo: prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 15.00$, $P < 0.01$; véase la Figura 49B).

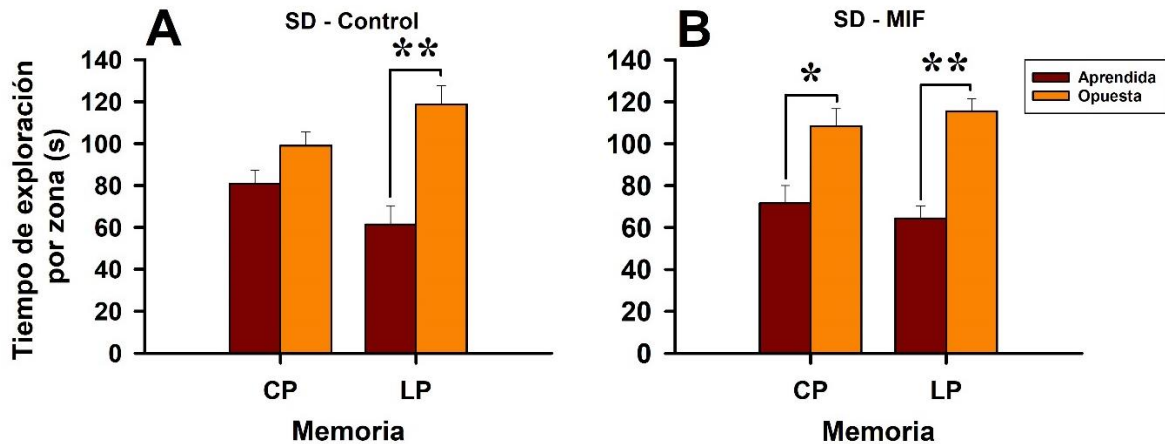


Figura 52. Tiempo de exploración de la zona aprendida y opuesta de la cepa Sprague-Dawley control y administrada con mifepristona, durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. **A)** En los grupos control solo en la memoria de largo plazo se obtuvo un aumento significativo en el tiempo de exploración en la ubicación opuesta respecto de la aprendida (** $P < 0.01$). **B)** En los sujetos administrados con 10 mg/Kg de mifepristona, en ambas evaluaciones de la memoria los sujetos invirtieron más tiempo explorando la ubicación opuesta respecto de la aprendida (CP: * $P < 0.05$; LP: ** $P < 0.01$). Las barras representan la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo. MIF= mifepristona, CP= corto plazo y LP= largo plazo.

En la cepa Sprague-Dawley, al comparar el grupo administrado con mifepristona con su respectivo grupo control, no se obtuvieron diferencias significativas en el tiempo de exploración en cada una de las zonas, en la memoria de corto y largo plazo (prueba de la U de Mann Whitney, corto plazo zona aprendida: $P=0.48$; corto plazo zona opuesta: $P=0.48$; largo plazo zona aprendida: $P=0.93$; largo plazo zona opuesta: $P=0.93$; véanse las Figuras 50A y B).

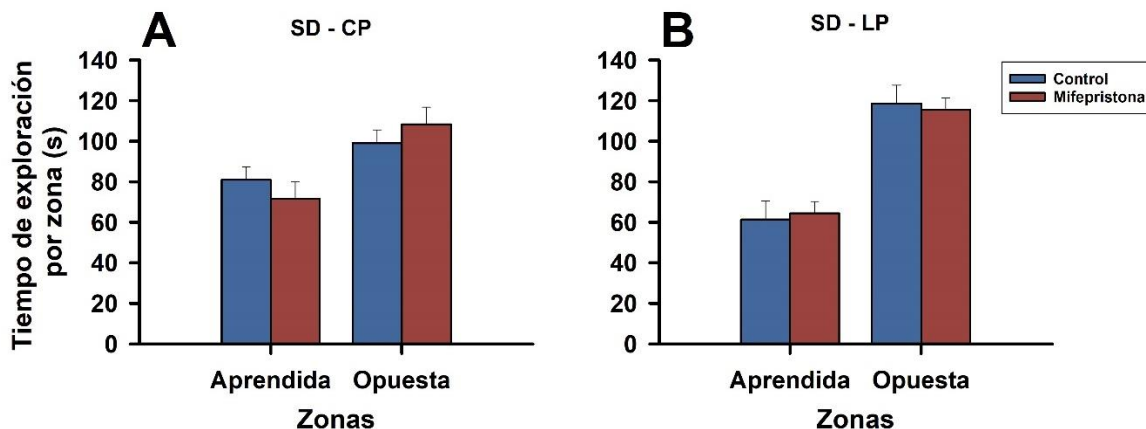


Figura 53. Efecto de la mifepristona sobre el tiempo de exploración de la zona aprendida y opuesta realizado por la cepa Sprague-Dawley, durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. A) La administración de 10 mg/Kg de mifepristona no modificó el tiempo de exploración invertido en cada una de las áreas durante la evaluación de la memoria a corto plazo ($P>0.05$). B) En la evaluación de la memoria a largo plazo tampoco se obtuvieron diferencias significativas por efecto de la mifepristona para ninguna de las zonas exploradas ($P>0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

En el grupo control de la sublínea LY se obtuvo un incremento significativo en el tiempo de exploración de la zona opuesta respecto de la ubicación aprendida, en la memoria a largo plazo (prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 21.00$, $P<0.01$; véase la Figura 51A). En el grupo administrado con mifepristona no se obtuvieron diferencias significativas en la exploración de ninguna de las zonas, ni tampoco en ninguna de la memoria de corto y largo plazo (prueba de la U de Mann Whitney, corto plazo: $P=0.90$; largo plazo: $P=0.09$; véase la Figura 51B).

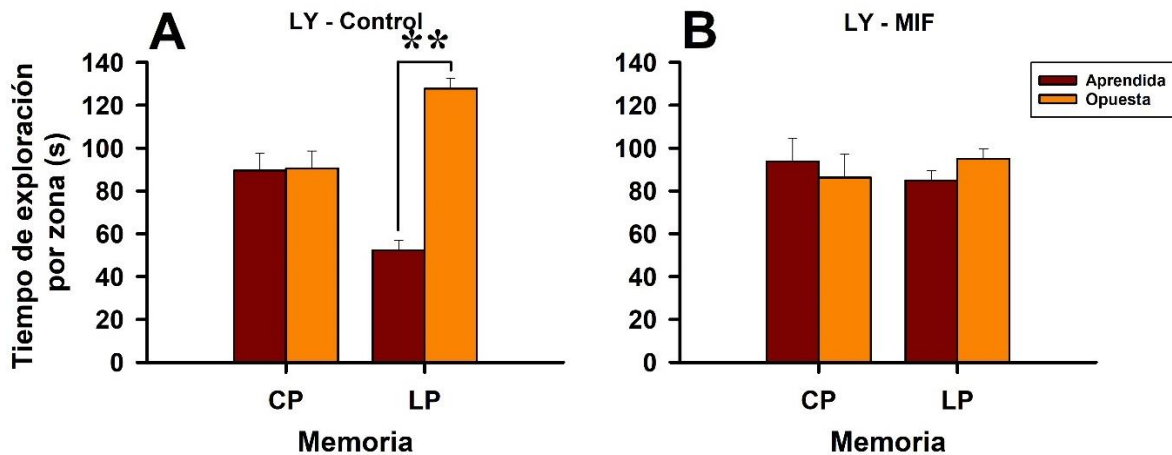


Figura 54. Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta de la sublínea LY durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. A) En el grupo control se obtuvo un aumento significativo de la exploración en la zona opuesta respecto la aprendida durante la evaluación de la memoria a largo plazo (** $P < 0.05$). B) En el grupo administrado con mifepristona no se obtuvieron diferencias significativas al comparar entre zonas, en ninguna de las evaluaciones de la memoria ($P > 0.05$). Las barras representan la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo. MIF= mifepristona, CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comparar el tiempo de exploración invertido en la zona aprendida y en la opuesta entre los grupos LY control y los que recibieron mifepristona, en la evaluación de la memoria a largo plazo se obtuvo que el fármaco aumentó significativamente el tiempo de exploración en la zona aprendida respecto del grupo administrado con el vehículo (prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 21.00$, $P < 0.01$; véase la Figura 52B). En cuanto a la zona opuesta, la mifepristona disminuyó el tiempo de exploración en esta zona respecto del grupo control (prueba de la U de Mann Whitney $U=0$, $t= 63.00$, $P < 0.01$; véase la Figura 52B). En la sublínea LY el bloqueador del receptor a glucocorticoides mejoró la memoria a largo plazo de los sujetos, afectando su flexibilidad cognitiva.

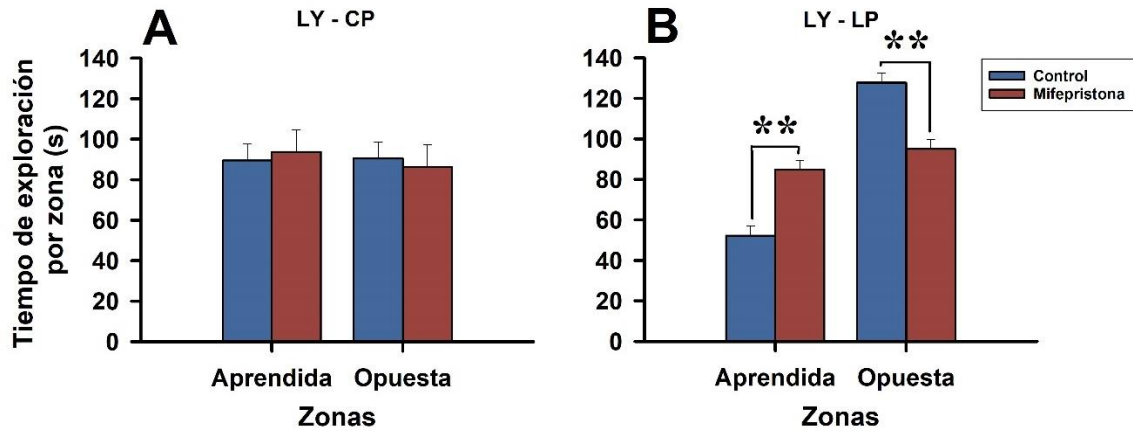


Figura 55. Efecto de la administración de mifepristona en la sublínea LY sobre el tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. **A)** En la evaluación de la memoria a corto plazo no se obtuvieron diferencias significativas sobre el tiempo de exploración en cada zona, por efecto de la administración de 10 mg/Kg de mifepristona ($P < 0.05$). **B)** La administración del bloqueador mifepristona aumentó la exploración en la zona aprendida (** $P < 0.01$) y por el contrario disminuyó esta variable en la zona opuesta (** $P < 0.01$), respecto del control administrado con el vehículo. Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

En la sublínea HY se obtuvo un incremento significativo en el tiempo de exploración de la ubicación opuesta respecto de la aprendida en los sujetos que recibieron mifepristona, tanto en la memoria de corto como de largo plazo (corto plazo: prueba de la U de Mann Whitney $U=1$, $t= 22.00$, $P < 0.01$; de largo plazo: prueba de la U de Mann Whitney $U=4$, $t= 25.00$, $P < 0.05$; véase la Figura 53B). En el grupo control las ratas HY no se obtuvieron diferencias significativas en la exploración entre ambas zonas y en ninguna de las evaluaciones de la memoria a corto o largo plazo (prueba de la U de Mann Whitney, corto plazo: $P=0.28$; largo plazo: $P=0.39$; véase la Figura 53A).

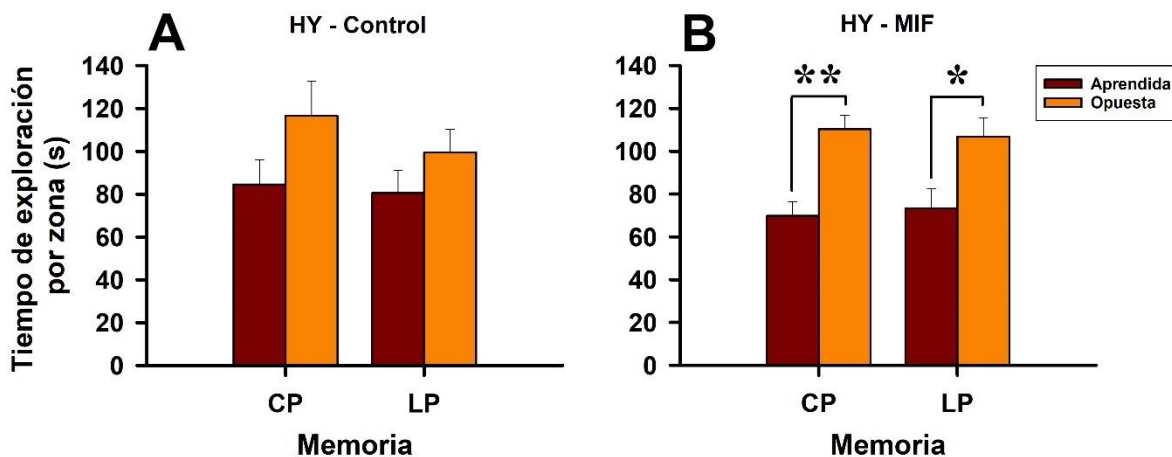


Figura 56. Tiempo de exploración en la zona aprendida y opuesta en sujetos HY control y administrados con mifepristona durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. A) En el grupo control no se obtuvieron diferencias significativas en la exploración por zonas en ninguna de las evaluaciones de la memoria ($P > 0.05$). B) En el grupo administrado con mifepristona ocurrió un aumento de la exploración en la zona opuesta respecto de la aprendida durante la evaluación a corto (** $P < 0.01$) y largo plazo (* $P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comparar los grupos HY control respecto de las que recibieron 10 mg/Kg de mifepristona no se obtuvieron diferencias significativas en el tiempo de exploración de cada zona en ninguna de las evaluaciones de la memoria de corto (prueba de la U de Mann-Whitney, aprendida: $P = 0.48$; opuesta: $P = 0.95$; véase la Figura 54A) o de largo plazo (prueba de la U de Mann-Whitney, aprendida: $P = 0.69$; opuesta: $P = 0.63$; véase la Figura 54B).

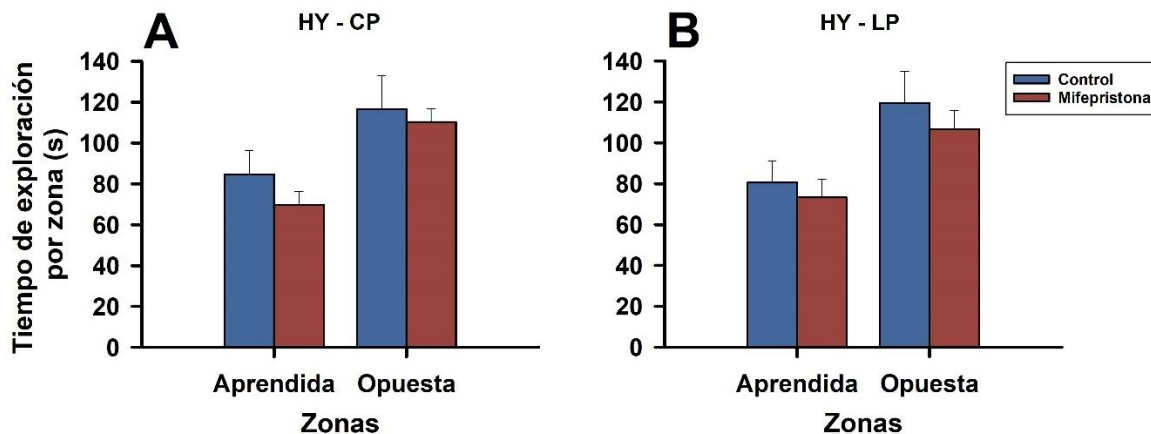


Figura 57. Efecto de la administración de mifepristona en la sublínea HY, sobre el tiempo de exploración de la zona aprendida y opuesta durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. A) En la evaluación de la memoria a corto plazo no se obtuvieron diferencias significativas en la exploración por zonas entre el grupo control y el administrado con mifepristona ($P>0.05$). B) La mifepristona no modificó el tiempo de exploración en cada una de las zonas, respecto del grupo control administrado con el vehículo ($P>0.05$). Las barras representan la media \pm E. E. M. de seis sujetos por grupo. CP= corto plazo y LP= largo plazo.

Al comparar entre los grupos control Sprague-Dawley, LY y HY, no se obtuvieron diferencias significativas en el tiempo que exploraron cada una de las zonas en ninguna de las evaluaciones de la memoria a corto o de largo plazo (análisis de varianza de Kruskal-Wallis $P>0.05$; véanse las Figuras 55A y B). Al comparar entre los grupos Sprague-Dawley, LY y HY administrados con mifepristona, se obtuvieron diferencias significativas en la memoria a largo plazo; la sublínea LY exploró más la zona aprendida respecto del grupo Sprague-Dawley (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.77$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey LY vs. SD, $P<0.05$; véase la Figura 55D). En la exploración de la zona opuesta se obtuvo el resultado contrario, la cepa Sprague-Dawley exploró más esta zona respecto de la sublínea LY (análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis $H=7.6$, $gl= 2$, $P<0.05$, seguido de la prueba de Tukey SD vs. LY, $P<0.05$; véase la Figura 55D).

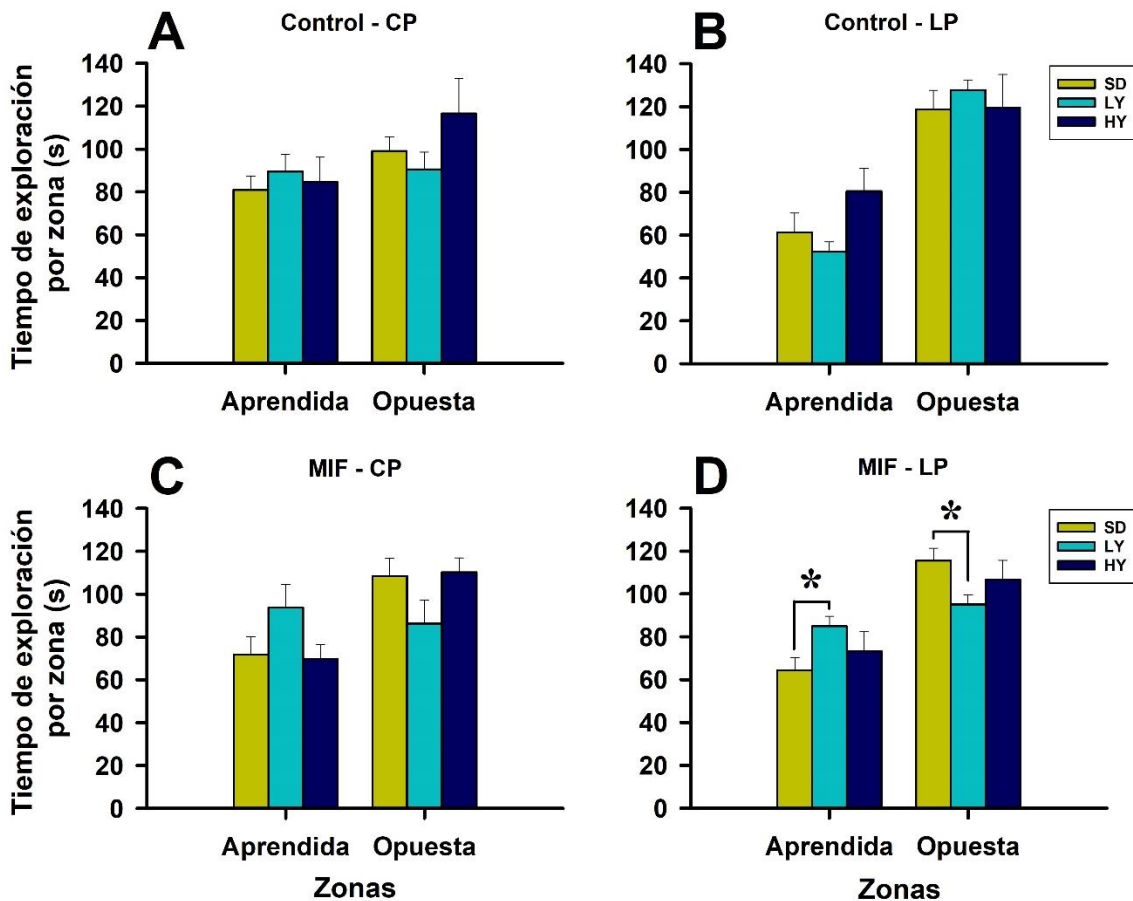


Figura 58. Tiempo de exploración de las ratas Sprague-Dawley, LY y HY en las zonas aprendida y opuesta durante la evaluación de la memoria a corto y largo plazo. A) En los grupos control a corto plazo no se obtuvieron diferencias significativas en la exploración que realizaron en cada zona ($P > 0.05$). B) En la evaluación a largo plazo, tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos control en la exploración que realizaron a cada zona ($P > 0.05$). C) A corto plazo, en los grupos administrados con mifepristona no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos ($P > 0.05$). D) En la evaluación de la memoria a largo plazo la sublínea LY exploró más la ubicación aprendida respecto de la cepa Sprague-Dawley ($P < 0.05$) y en la evaluación a largo plazo ocurrió el comportamiento opuesto ($P < 0.05$). Las barras representan la media \pm E. M. de seis sujetos por grupo. C=control, MIF= mifepristona, CP= corto plazo y LP= largo plazo.

7.19 Discusión del experimento 5.

La administración de mifepristona al finalizar el entrenamiento en el laberinto de Barnes afectó la memoria de largo plazo en la sublínea LY, al aumentar la latencia de escape respecto de su control, mientras que en las ratas HY se obtuvo el mismo efecto al incrementarse el número de errores respecto del último entrenamiento. Estos resultados son similares a lo reportado en una prueba de condicionamiento, donde la administración intracerebroventricular de 100 ng de mifepristona antes del entrenamiento disminuyó el

porcentaje de inmovilidad 24 horas y 7 días después del aprendizaje (Cordero y Sandi, 1998). De igual manera en la prueba de memoria espacial del laberinto acuático de Morris, esta vía de administración y dosis aplicada después de la primera sesión de entrenamiento afectó el desempeño de los sujetos cuando reingresaron al laberinto 24 horas después (Oitzl y de Kloet, 1992).

En estudios genéticos se ha determinado que los déficits en la consolidación de la memoria producidos por el bloqueo del receptor para glucocorticoides con mifepristona se deben a la represión de la transcripción de genes. Buurstede y cols., (2002) mostraron que la administración sistémica de mifepristona inmediatamente después del entrenamiento en la prueba de condicionamiento al miedo acústico, afectó la consolidación de la memoria cuando se evalúa 24 horas después, lo que se relacionó con la ausencia de expresión de ocho genes, los cuales son: *Fkbp5*, *Cx3cr1*, *Lao1*, *Mthfd2*, *Pnpla2*, *Wbp1l*, *Nrros* e *Irak2*, que estarían involucrados en cómo el receptor a glucocorticoides promueve la consolidación de la memoria (Buurstede y cols., 2022). Por ejemplo, el ratón knockout del gen *Cx3cr1* expresa déficits en su memoria evaluada en el laberinto acuático de Morris y la prueba de reconocimiento de objetos, a la par dicha inactivación del gen reduce el comportamiento ansioso y depresivo de estos sujetos en el campo abierto y la prueba de nado forzado, respectivamente (Liu y cols., 2020).

En el caso de la memoria de corto plazo, solo en la sublínea HY se obtuvo una reducción de la latencia de escape respecto del control, es decir que el antagonista para el receptor a glucocorticoides favoreció este tipo de memoria. Este resultado no ha sido reportado con anterioridad en la literatura, una posible explicación podría ser que la mifepristona puede actuar también como agonista parcial del receptor para glucocorticoides (Schulz y cols., 2002), y de esta manera mejoró la memoria en el grupo HY. Aunque los efectos agonísticos de mifepristona sobre la memoria tampoco se han reportado, otro modulador del receptor a glucocorticoides con función de activador y bloqueador; es el compuesto C108297, se ha reportado que tiene efectos favorecedores sobre la consolidación de la memoria, al aumentar la latencia de retención en la prueba de evitación inhibitoria (Zalachoras y cols.,

2013). En futuros experimentos es necesario determinar si la función agonística de la mifepristona en la consolidación se debe a la dosis usada o a la emocionalidad que la prueba de memoria genera en los sujetos.

La ausencia de efectos del tratamiento con mifepristona en ambas evaluaciones de la memoria de la cepa Sprague-Dawley, también se ha reportado previamente; Donley y cols., (2005) administraron a ratas de esta cepa tres dosis periféricas de mifepristona; 10, 20 y 30 mg/Kg, una hora antes del entrenamiento en la prueba de condicionamiento al miedo y no se obtuvieron efectos del tratamiento en el aprendizaje o en la recuperación de la memoria (Donley y cols., 2005). Estos autores interpretaron sus resultados en base a que tan solo un 26% del fármaco está biodisponible en el cerebro de ratas, lo cual reduce la capacidad del bloqueo del receptor para generar efectos a nivel central (Heikinheimo y Kekkonen, 1993). Sin embargo, en otro estudio se ha mostrado que la dosis de 10 mg/Kg de mifepristona administrada por vía subcutánea tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y generar efectos en el cerebro (Llaguno-Munive y cols., 2020).

Las comparaciones entre grupos mostraron que las sublíneas HY y LY fueron significativamente más sensibles al tratamiento con mifepristona respecto de su cepa de origen Sprague-Dawley. Estos resultados sugieren diferencias en la expresión de los receptores para glucocorticoides. En un modelo de consumo excesivo de alcohol en ratones la administración de mifepristona redujo la ingesta de esta sustancia, pero no así en su cepa de origen. Esta incrementada sensibilidad al antagonismo del GR se relacionó con una baja expresión del receptor en el cerebro de los sujetos así como de la proteína chaperona FKBP51, la cual es el resultado de la expresión canónica de la activación del GR (Savarese y cols., 2022).

Con relación al modelo antes descrito, la línea de ratas marchigiana de Cerdeña con preferencia a el alcohol (msP; de sus siglas en inglés) expresa una alta sensibilidad a estresores aunado a un excesivo consumo de alcohol, además de un incremento en la fosforilación de su receptor a glucocorticoides en la amígdala central, siendo este último el mecanismo principal a través del cual la corticosterona medía la activación de la

transcripción génica (Natividad y cols., 2021). Es factible citar estos reportes ya que, en un protocolo de auto consumo de alcohol administrado durante cuatro semanas, la sublínea LY consumió significativamente más etanol respecto del grupo HY (Fierro-Rojas, 2020). Considerando este resultado, así como los efectos de la mifepristona obtenidos en este trabajo, sería viable evaluar en futuros experimentos la expresión del receptor a glucocorticoides, así como los productos de su activación; como lo es la proteína FKBP51, en áreas involucradas con la respuesta al estrés, como lo son la amígdala o el hipocampo, mismas que intervienen en los procesos de memoria y aprendizaje.

Los sujetos Sprague-Dawley y high-yawning que recibieron mifepristona y se evaluó su memoria a corto y largo plazo exploraron durante más tiempo la zona opuesta respecto de la zona aprendida, lo cual indica que su flexibilidad cognitiva se benefició del bloqueo del receptor a glucocorticoides. Sin embargo, en ambos grupos no se obtuvieron diferencias significativas respecto del control. Previamente se ha reportado que la administración de mifepristona genera diferencias sutiles y no significativas en las pruebas reversas, razón por la cual se ha propuesto que el receptor GR no participa activamente en los procesos de flexibilidad cognitiva (Thai y cols., 2013), aunque si modula la consolidación de la memoria (Oitzl y cols., 1998).

En el grupo control de la sublínea LY obtuvimos a largo plazo una mayor exploración de la zona opuesta respecto de la aprendida, es decir que su flexibilidad cognitiva estuvo incrementada, este resultado coincide con lo reportado por Huzard y cols., (2020) quienes mostraron que una línea de ratas con una alta respuesta a los estresores resolvió con mayor rapidez una prueba reversa en el laberinto acuático de Morris (Huzard y cols., 2020). En los sujetos LY administrados con mifepristona no se obtuvieron diferencias en la exploración de cada zona, lo cual indica que el antagonismo del receptor a glucocorticoides disminuyó la exploración en la ubicación opuesta. Al comparar el tratamiento con mifepristona respecto a sus controles, la mifepristona aumentó el tiempo de exploración en la ubicación aprendida, es decir la mifepristona afectó la flexibilidad cognitiva en la sublínea de bajo bostezo.

El resultado anterior es llamativo ya que previamente se ha reportado que la administración de 10 mg/Kg de mifepristona mejora la flexibilidad cognitiva en una prueba de discriminación en los sujetos Long-Evans control, así como en los que fueron estresados previo a la prueba y por ende tenían mayores niveles de corticosterona (Bryce y Howland, 2015). Lo cual sugiere que la sublínea LY podría tener una modificación en la expresión o señalización del receptor a glucocorticoides, lo cual estuviera influyendo sobre la flexibilidad de su comportamiento, aspecto que se encuentra aunado a que en las comparaciones entre grupos la mifepristona aumentara la exploración en el área aprendida de esta sublínea respecto a lo obtenido en la cepa Sprague-Dawley.

7.20 Conclusiones del experimento 5.

1. La memoria espacial de largo plazo de la sublíneas LY y HY fue más sensible a los efectos del bloqueo del receptor a glucocorticoides respecto de la cepa Sprague-Dawley.
2. La flexibilidad cognitiva de la sublínea LY es regulada por la actividad del receptor a glucocorticoides.

8. Discusión general.

La sublínea low-yawning expresó una memoria de reconocimiento de objetos eficiente y por otro lado déficits en su memoria espacial evaluado en el laberinto de Barnes, mientras que la sublínea HY se desempeñó adecuadamente en ambas pruebas. Este hallazgo es relevante, y sugiere que las sublíneas tienen diferencias funcionales en la corteza perirrinal y el hipocampo, que son las áreas involucradas en el procesamiento de la memoria de reconocimiento y la espacial, respectivamente (Broadbent y cols., 2004; Kesner y cols., 2001).

Ambos tipos de memoria requieren de la neurotransmisión dopaminérgica, ya que la administración del antagonista SCH23390 para el receptor D1 en la corteza perirrinal afectó la memoria de reconocimiento respecto del grupo control (Balderas y cols., 2013), aunado a que la depleción de dopamina a través de lesiones con 6-hidroxidopamina en la

zona central del núcleo accumbens, disminuyó la memoria de reconocimiento de un grupo de ratas, mientras que la lesión realizada en la corteza del núcleo accumbens generó déficits en la memoria espacial (Nelson y cols., 2010). Dado que la sublínea HY expresa una mayor cantidad de receptores a dopamina D1 en el caudado putamen (Díaz-Romero y cols., 2005), y considerando los antecedentes expuestos, es factible considerar que su mejor memoria espacial respecto de la sublínea LY está relacionada a esta característica. Para comprobar esta hipótesis, en futuros experimentos se realizará la administración de antagonistas dopaminérgicos y se evaluará la memoria espacial de ambas sublíneas.

Otro neurotransmisor involucrado ampliamente en los procesos de memoria y aprendizaje es la acetilcolina (Huang y cols., 2022), el cual modula diferencialmente la memoria espacial y no espacial, ya que se ha reportado que en ratas la eliminación de los grupos celulares colinérgicos del septum medial y la banda diagonal vertical de Broca afectaron la memoria espacial de los sujetos, mientras que la eliminación de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert disminuyó solamente la memoria de reconocimiento de objetos (Okada y cols., 2015). Es relevante este reporte, ya que la sublínea HY expresa un tono colinérgico incrementado respecto de la sublínea LY, dado que el bostezo requiere una regulación dopaminérgica inhibitoria y colinérgica excitatoria y que las ratas HY requieren de una menor dosis de pilocarpina para aumentar su frecuencia de bostezo respecto de la sublínea LY (Urbá-Holmgren y cols., 1993), es probable que la mejor memoria espacial de la sublínea HY respecto del grupo LY esté relacionada con su incrementada neurotransmisión colinérgica.

Los experimentos tres, cuatro y cinco permitieron determinar el efecto individual de la señalización por noradrenalina y glucocorticoides en la consolidación y recuperación de la memoria de las sublíneas low-yawning, high-yawning y de la cepa Sprague-Dawley. Se ha descrito que en las interacciones que establecen ambas hormonas para influir en la memoria, la noradrenalina tiene un efecto modulador sobre la señal ejercida por los glucocorticoides, por ejemplo, al entrenar a sujetos en la prueba de reconocimiento de objetos la administración sistémica de 1 y 3 mg/Kg de corticosterona favoreció la

memoria, aunque cuando se coadministró con 3 mg/Kg de propranolol disminuyó significativamente el índice de reconocimiento del objeto novedoso (Bahtiyar y cols., 2020).

La modulación noradrenérgica depende de la activación en la amígdala basolateral, ya que la infusión de los antagonistas β -adrenérgicos propranolol, atenolol, o zinterol en esta zona antes del entrenamiento bloqueó el efecto favorecedor en la memoria inducido por la administración sistémica de dexametasona (Quirarte y cols., 1997). Estos antecedentes son relevantes dado que las dosis baja y media de corticosterona que fue administrada en la sublínea LY antes de la recuperación de la memoria, en lugar de afectar su desempeño generó una tendencia a su mejora, lo cual podría ser producto de modificaciones en su respuesta adrenérgica en la amígdala basolateral.

A este respecto, diferencias en el sistema noradrenérgico central en sujetos con respuestas incrementadas al estrés como en las ratas Fischer 344, un modelo animal caracterizado por la hiperreactividad de su eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) ante estresores (Vodička y cols., 2020), las cuales tienen una menor expresión del gen del receptor α_{2B} -adrenérgico en el hipocampo, así como mayor expresión de la enzima tirosina hidroxilasa en el núcleo estriado respecto de la línea de ratas Lewis, con menor actividad en el eje HHA (Herradón y cols., 2006). Aunque en este estudio no se evaluó memoria o aprendizaje, en un estudio independiente realizado en humanos se mostró que la expresión de una variante del receptor α_{2B} -adrenérgico se asoció con una mejor memoria de información emocional, así como una mayor probabilidad de consolidación de información de tipo traumático (de Quervain y cols., 2007).

Por ende, en futuros experimentos es necesario analizar la infusión de propranolol en la amígdala basolateral de la sublínea LY en diferentes momentos del proceso de aprendizaje y de la memoria, así como evaluar su memoria con o sin administración de corticosterona en este importante núcleo del sistema límbico. En el caso de la sublínea HY, en la cual si se afectó la recuperación de la memoria causada por corticosterona, pero no se obtuvieron efectos en su memoria causados por la administración de propranolol. Es importante describir el estado de su señalización noradrenérgica en la amígdala basolateral, y otras

áreas que participan en los procesos de aprendizaje y memoria como lo son el hipocampo o la corteza prefrontal.

Con el bloqueo del receptor a glucocorticoides con mifepristona inmediatamente después del entrenamiento se mostró que las sublíneas de alto y bajo bostezo fueron más sensibles al antiglucocorticoide, respecto de la cepa Sprague-Dawley. A través de este esquema de administración se evaluó solo el efecto sobre la consolidación de la memoria. El receptor a glucocorticoides también desempeña funciones en la reconsolidación de la información aprendida, ya que la infusión intra-hipocampal de mifepristona antes de la segunda recuperación del recuerdo afecta la memoria previamente consolidada (Nikzad y cols., 2011).

El antecedente anterior es importante ya que, se ha propuesto a la interferencia de la reconsolidación de la memoria como una estrategia para tratar el síndrome de estrés postraumático (Astill Wright y cols., 2021). Este padecimiento se desarrolla en comorbilidad con la depresión y la ansiedad (Smoller, 2016), dado que la sublínea LY, es un modelo de ansiedad innata, y que además expresa comportamientos de desesperanza aprendida en la prueba de nado forzado que la describen como depresiva (Bravo-Durán, 2020). Es relevante en futuros experimentos estudiar los mecanismos de reconsolidación de la memoria aversiva, el efecto de antiglucocorticoides como la mifepristona o de otros antagonistas selectivos para el GR. En el caso de la sublínea HY realizar las mismas evaluaciones también es factible, ya que permitiría determinar si su respuesta a glucocorticoides en la consolidación de la memoria se extiende a la reconsolidación de la misma.

El ensayo competitivo en el que se evaluó la elección de estrategia, proporcionó un resultado relevante ya que fue la indecisión expresada solamente por la sublínea LY, anteriormente se ha descrito que el comportamiento vicario de ensayo y error y la toma de decisiones durante el aprendizaje están regulados por señalización noradrenérgica (Amemiya y cols., 2016). Considerando que en pruebas de ansiedad la sublínea LY expresa este comportamiento y relacionado su afectación en el aprendizaje espacial causado por el

bloqueador β -adrenérgico, es plausible hipotetizar que la indecisión efectuada por la sublínea LY, está regulada por neurotransmisión noradrenérgica.

Debemos destacar que los estudios en modelos animales son reducidos, sin embargo, en humanos se ha mostrado que una mutación en el gen que codifica para el receptor α_{2B} -adrenérgico genera que después de un estresor elijan con menor frecuencia la estrategia estímulo-respuesta, además de que la imagenología realizada por resonancia magnética funcional mostró una disminución en la conectividad entre la amígdala y el caudado putamen respecto de los controles sin la mutación (Wirz y cols., 2017). Este genotipo dificultaría que los sujetos tomaran una decisión rápida en una situación estresante. En futuros experimentos se determinará si la actividad noradrenérgica central de la sublínea LY y su comportamiento en pruebas de solución dual, podrían ser un modelo del fenómeno reportado con los humanos.

Finalmente, los experimentos realizados proporcionan información básica del aprendizaje, la modulación de la memoria y la flexibilidad cognitiva por noradrenalina y glucocorticoides en las sublíneas de bajo y alto bostezo, la cual puede ser producto de una modificación noradrenérgica en el primer caso, mientras que en la sublínea HY se obtuvo un sistema responsivo de acuerdo con lo reportado en la literatura. En el caso de esta última sublínea su flexibilidad cognitiva le ofrece ventajas en un ambiente cambiante, ya que permite una mayor adaptación, y puede ser la base de su menor respuesta al estrés, lo que a su vez favorece su aprendizaje y memoria.

9. Conclusiones generales.

1. En la sublínea LY mostramos que es el sistema noradrenérgico el que modula su memoria espacial deficiente.
2. En la sublínea HY mostramos que su mayor flexibilidad cognitiva se debe a la acción sinérgica del sistema noradrenérgico y el de los glucocorticoides.

10. Referencias

- Achterberg, E.J.M., Trezza, V., Vanderschuren, L.J.M.J., 2014. Glucocorticoid receptor antagonism disrupts the reconsolidation of social reward-related memories in rats. *Behav. Pharmacol.* 25, 216–225. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000039>
- Aguilera, G., Liu, Y., 2012. THE MOLECULAR PHYSIOLOGY OF CRH NEURONS. *Front. Neuroendocrinol.* 33, 67–84. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.08.002>
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., Ramírez, M.J., 2007. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology* 32, 256–266. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.12.013>
- Amaral, D.G., Witter, M.P., 1989. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31, 571–591. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90424-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90424-7)
- Amaya, K.A., Smith, K.S., 2018. Neurobiology of habit formation. *Curr. Opin. Behav. Sci., Habits and Skills* 20, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.003>
- Amemiya, S., Kubota, N., Umeyama, N., Nishijima, T., Kita, I., 2016. Noradrenergic signaling in the medial prefrontal cortex and amygdala differentially regulates vicarious trial-and-error in a spatial decision-making task. *Behav. Brain Res.* 297, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.002>
- Antunes, M., Biala, G., 2012. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn. Process.* 13, 93–110. <https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>
- Ashokan, A., Sivasubramanian, M., Mitra, R., 2016. Seeding Stress Resilience through Inoculation. *Neural Plast.* 2016, 4928081. <https://doi.org/10.1155/2016/4928081>
- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J.B., Kandel, E.R., 2019. Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends Neurosci.* 42, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.005>
- Astill Wright, L., Horstmann, L., Holmes, E.A., Bisson, J.I., 2021. Consolidation/reconsolidation therapies for the prevention and treatment of PTSD and re-experiencing: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Psychiatry* 11, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01570-w>
- Aston-Jones, G., Waterhouse, B., 2016. Locus coeruleus: From global projection system to adaptive regulation of behavior. *Brain Res.* 1645, 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.001>
- Atsak, P., Hauer, D., Campolongo, P., Schelling, G., McGaugh, J.L., Roozendaal, B., 2012. Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 3504–3509. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200742109>
- Atucha, E., Vukojevic, V., Fornari, R.V., Ronzoni, G., Demougin, P., Peter, F., Atsak, P., Coolen, M.W., Papassotiropoulos, A., McGaugh, J.L., de Quervain, D.J.-F., Roozendaal, B., 2017. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala maintains hippocampus-dependent accuracy of remote memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, 9176–9181. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710819114>
- Atucha, E., Zalachoras, I., van den Heuvel, J.K., van Weert, L.T.C.M., Melchers, D., Mol, I.M., Belanoff, J.K., Houtman, R., Hunt, H., Roozendaal, B., Meijer, O.C., 2015. A Mixed Glucocorticoid/Mineralocorticoid Selective Modulator With Dominant Antagonism in the Male Rat Brain. *Endocrinology* 156, 4105–4114. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1390>
- Austin, A., 2018. Association of Adverse Childhood Experiences with Life Course Health and Development. *N. C. Med. J.* 79, 99–103. <https://doi.org/10.18043/ncm.79.2.99>

- Bahtiyar, S., Gulmez Karaca, K., Henckens, M.J.A.G., Roozendaal, B., 2020. Norepinephrine and glucocorticoid effects on the brain mechanisms underlying memory accuracy and generalization. *Mol. Cell. Neurosci.* 108, 103537. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103537>
- Baker, K.B., Kim, J.J., 2002. Effects of Stress and Hippocampal NMDA Receptor Antagonism on Recognition Memory in Rats. *Learn. Mem.* 9, 58–65. <https://doi.org/10.1101/lm.46102>
- Balderas, I., Moreno-Castilla, P., Bermudez-Rattoni, F., 2013. Dopamine D1 receptor activity modulates object recognition memory consolidation in the perirhinal cortex but not in the hippocampus. *Hippocampus* 23, 873–878. <https://doi.org/10.1002/hipo.22143>
- Barsegyan, A., McGaugh, J.L., Roozendaal, B., 2014. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates the consolidation of object-in-context recognition memory. *Front. Behav. Neurosci.* 8.
- Barsegyan, A., Mirone, G., Ronzoni, G., Guo, C., Song, Q., van Kuppeveld, D., Schut, E.H.S., Atsak, P., Teurlings, S., McGaugh, J.L., Schubert, D., Roozendaal, B., 2019. Glucocorticoid enhancement of recognition memory via basolateral amygdala-driven facilitation of prelimbic cortex interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116, 7077–7082. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901513116>
- Bauer, M.B., Currie, K.P.M., 2020. Chapter 29 - Adrenal Medulla Hormones, in: Litwack, G. (Ed.), *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*. Academic Press, pp. 635–653. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813814-4.00029-8>
- Bravo-Durán, A. (2020). Evaluación de la depresión en ratas de alto y bajo bostezo. rol de los inhibidores de la recaptura de la serotonina. Tesis de maestría. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Beatty, W.W., Rush, J.R., 1983. Spatial working memory in rats: Effects of monoaminergic antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18, 7–12. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(83\)90242-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(83)90242-3)
- Benarroch, E.E., 2018. Locus coeruleus. *Cell Tissue Res.* 373, 221–232. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1>
- Ben-Yakov, A., Dudai, Y., Mayford, M.R., 2015. Memory Retrieval in Mice and Men. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a021790. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021790>
- Berridge, C.W., Schmeichel, B.E., España, R.A., 2012. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med. Rev.* 16, 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.12.003>
- Berridge, C.W., Spencer, R.C., 2016. Differential Cognitive Actions of Norepinephrine $\alpha 2$ and $\alpha 1$ Receptor Signaling in the Prefrontal Cortex. *Brain Res.* 1641, 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.024>
- Bignami, G., 1965. Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Anim. Behav.* 13, 221–227. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(65\)90038-2](https://doi.org/10.1016/0003-3472(65)90038-2)
- Born, J., Wilhelm, I., 2012. System consolidation of memory during sleep. *Psychol. Res.* 76, 192–203. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0335-6>
- Bradshaw, S.E., Agster, K.L., Waterhouse, B.D., McGaughy, J.A., 2016. Age-related changes in prefrontal norepinephrine transporter density: The basis for improved cognitive flexibility after low doses of atomoxetine in adolescent rats. *Brain Res., New Evidence for Heterogeneous Organization and Actions of the Central Noradrenergic Transmitter System* 1641, 245–257. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.001>

- Breton-Provencher, V., Drummond, G.T., Sur, M., 2021. Locus Coeruleus Norepinephrine in Learned Behavior: Anatomical Modularity and Spatiotemporal Integration in Targets. *Front. Neural Circuits* 15.
- Brivio, P., Sbrini, G., Riva, M.A., Calabrese, F., 2020. Acute Stress Induces Cognitive Improvement in the Novel Object Recognition Task by Transiently Modulating Bdnf in the Prefrontal Cortex of Male Rats. *Cell. Mol. Neurobiol.* 40, 1037–1047. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00793-7>
- Broadbent, N.J., Squire, L.R., Clark, R.E., 2004. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 14515–14520. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406344101>
- Bryce, C.A., Howland, J.G., 2015. Stress facilitates late reversal learning using a touchscreen-based visual discrimination procedure in male Long Evans rats. *Behav. Brain Res.* 278, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.027>
- Bush, D.E.A., Caparosa, E.M., Gekker, A., LeDoux, J., 2010. Beta-Adrenergic Receptors in the Lateral Nucleus of the Amygdala Contribute to the Acquisition but Not the Consolidation of Auditory Fear Conditioning. *Front. Behav. Neurosci.* 4. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00154>
- Buurstede, J.C., Umeoka, E.H.L., da Silva, M.S., Krugers, H.J., Joëls, M., Meijer, O.C., 2022. Application of a pharmacological transcriptome filter identifies a shortlist of mouse glucocorticoid receptor target genes associated with memory consolidation. *Neuropharmacology* 216, 109186. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109186>
- Cadoni, C., 2016. Fischer 344 and Lewis Rat Strains as a Model of Genetic Vulnerability to Drug Addiction. *Front. Neurosci.* 10, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00013>
- Cahill, L., Pham, C.A., Setlow, B., 2000. Impaired memory consolidation in rats produced with beta-adrenergic blockade. *Neurobiol. Learn. Mem.* 74, 259–266. <https://doi.org/10.1006/nlme.1999.3950>
- Camp, R.M., Johnson, J.D., 2015. Repeated stressor exposure enhances contextual fear memory in a beta-adrenergic receptor-dependent process and increases impulsivity in a non-beta receptor-dependent fashion. *Physiol. Behav.* 150, 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.008>
- Campbell, A.M., Park, C.R., Zoladz, P.R., Muñoz, C., Fleshner, M., Diamond, D.M., 2008. Pre-training administration of tianeptine, but not propranolol, protects hippocampus-dependent memory from being impaired by predator stress. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 18, 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.04.004>
- Carbone, E., Borges, R., Eiden, L.E., García, A.G., Hernández-Cruz, A., 2019. Chromaffin Cells of the Adrenal Medulla: Physiology, Pharmacology, and Disease, in: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1443–1502. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190003>
- Carone, L., Oxberry, S.G., Twycross, R., Charlesworth, S., Mihalyo, M., Wilcock, A., 2017. Spironolactone. *J. Pain Symptom Manage.* 53, 288–292. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.12.320>
- Cartford, M.C., Allgeier, C.A., Bickford, P.C., 2002. The effects of beta-noradrenergic receptor blockade on acquisition of eyeblink conditioning in 3-month-old F344 rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 246–257. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4063>
- Cerpa, J.-C., Coutureau, E., Parkes, S.L., 2021. Dopamine and noradrenaline modulation of goal-directed behavior in orbital and medial prefrontal cortex: Toward a division of labor? *Behav. Neurosci.* 135, 138–153. <https://doi.org/10.1037/bne0000426>

- Champagne, D.L., Bagot, R.C., van Hasselt, F., Ramakers, G., Meaney, M.J., de Kloet, E.R., Joëls, M., Krugers, H., 2008. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 6037–6045. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0526-08.2008>
- Chan, S., Debono, M., 2010. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 1, 129–138. <https://doi.org/10.1177/2042018810380214>
- Chauveau, F., Tronche, C., Piérard, C., Liscia, P., Drouet, I., Coutan, M., Béracochéa, D., 2010. Rapid stress-induced corticosterone rise in the hippocampus reverses serial memory retrieval pattern. *Hippocampus* 20, 196–207. <https://doi.org/10.1002/hipo.20605>
- Cojocariu, S.A., Maștaleru, A., Sascău, R.A., Stătescu, C., Mitu, F., Leon-Constantin, M.M., 2021. Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. *Medicina (Mex.)* 57, 155. <https://doi.org/10.3390/medicina57020155>
- Conrad, C.D., Roy, E.J., 1993. Selective loss of hippocampal granule cells following adrenalectomy: implications for spatial memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 2582–2590. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-06-02582.1993>
- Coppens, C.M., de Boer, S.F., Koolhaas, J.M., 2010. Coping styles and behavioural flexibility: towards underlying mechanisms. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 365, 4021–4028. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0217>
- 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 Amst. Neth.* 5, 73–79. <https://doi.org/10.1080/1025389029000124404>
- Cordero, M.I., Sandi, C., 1998. A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: dependence upon training intensity. *Brain Res.* 786, 11–17. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01420-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01420-0)
- Cowan, N., 2014. Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educ. Psychol. Rev.* 26, 197–223. <https://doi.org/10.1007/s10648-013-9246-y>
- Cruz-Topete, D., Cidlowski, J.A., 2015. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 22, 20–32. <https://doi.org/10.1159/000362724>
- Dalm, S., Karssen, A.M., Meijer, O.C., Belanoff, J.K., de Kloet, E.R., 2019. Resetting the Stress System with a Mifepristone Challenge. *Cell. Mol. Neurobiol.* 39, 503–522. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0614-5>
- Díaz, L. (2019). Papel de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria de las ratas de las sublíneas de alto y bajo bostezo. Tesis de maestría. Instituto de Fisiología. Benemèrita Universidad Autónoma de Puebla.
- de Kloet, E.R., Joëls, M., 2017. Brain mineralocorticoid receptor function in control of salt balance and stress-adaptation. *Physiol. Behav.* 178, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.12.045>
- de Kloet, E.R., Meijer, O.C., de Nicola, A.F., de Rijk, R.H., Joëls, M., 2018. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuroinflammation. *Front. Neuroendocrinol.* 49, 124–145. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.003>
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joëls, M., 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev.* 19, 269–301. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331>

- de Quervain, D.J., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 1998. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394, 787–790. <https://doi.org/10.1038/29542>
- de Quervain, D.J.-F., Aerni, A., Schelling, G., Roozendaal, B., 2009. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front. Neuroendocrinol.* 30, 358–370. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.002>
- de Quervain, D.J.-F., Kolassa, I.-T., Ertl, V., Onyut, P.L., Neuner, F., Elbert, T., Papassotiropoulos, A., 2007. A deletion variant of the alpha2b-adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans. *Nat. Neurosci.* 10, 1137–1139. <https://doi.org/10.1038/nn1945>
- Decker, M.W., Gill, T.M., McGaugh, J.L., 1990. Concurrent muscarinic and β -adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Res.* 513, 81–85. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91091-T](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91091-T)
- den Boon, F.S., Sarabdjitsingh, R.A., 2017. Circadian and ultradian patterns of HPA-axis activity in rodents: Significance for brain functionality. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 31, 445–457. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.09.001>
- Deploey, N., Van Moortel, L., Rogatsky, I., Peelman, F., De Bosscher, K., 2023. The Biologist’s Guide to the Glucocorticoid Receptor’s Structure. *Cells* 12, 1636. <https://doi.org/10.3390/cells12121636>
- Devan, B.D., Hong, N.S., McDonald, R.J., 2011. Parallel associative processing in the dorsal striatum: Segregation of stimulus–response and cognitive control subregions. *Neurobiol. Learn. Mem.* 96, 95–120. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.002>
- Devauges, V., Sara, S.J., 1991. Memory retrieval enhancement by locus coeruleus stimulation: evidence for mediation by β -receptors. *Behav. Brain Res.* 43, 93–97. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80056-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80056-7)
- Díaz-Mataix, L., Piper, W.T., Schiff, H.C., Roberts, C.H., Campese, V.D., Sears, R.M., LeDoux, J.E., 2017. Characterization of the amplificatory effect of norepinephrine in the acquisition of Pavlovian threat associations. *Learn. Mem.* 24, 432–439. <https://doi.org/10.1101/lm.044412.116>
- Díaz-Romero, M., Arias-Montaña, J.A., Eguibar, J.R., Flores, G., 2005. Enhanced binding of dopamine D1 receptors in caudate-putamen subregions in High-Yawning Sprague-Dawley rats. *Synap. N. Y. N* 56, 69–73. <https://doi.org/10.1002/syn.20132>
- Donley, M.P., Schulkin, J., Rosen, J.B., 2005. Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear. *Behav. Brain Res.* 164, 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.020>
- Dorey, R., Piérard, C., Shinkaruk, S., Tronche, C., Chauveau, F., Baudonnat, M., Béracochéa, D., 2011. Membrane mineralocorticoid but not glucocorticoid receptors of the dorsal hippocampus mediate the rapid effects of corticosterone on memory retrieval. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 36, 2639–2649. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.152>
- Dornelles, A., de Lima, M.N.M., Graziotin, M., Presti-Torres, J., Garcia, V.A., Scalco, F.S., Roesler, R., Schröder, N., 2007. Adrenergic enhancement of consolidation of object recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 88, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.01.005>
- DuBois, D.C., Sukumaran, S., Jusko, W.J., Almon, R.R., 2013. Evidence for a glucocorticoid receptor beta splice variant in the rat and its physiological regulation in liver. *Steroids* 78, 312–320. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.014>
- Dudai, Y., 2012. The restless engram: consolidations never end. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 227–247. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150500>

- Dudai, Y., Karni, A., Born, J., 2015. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron* 88, 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Dudchenko, P.A., 2001. How do animals actually solve the T maze? *Behav. Neurosci.* 115, 850–860.
- Duvarci, S., Pare, D., 2014. Amygdala Microcircuits Controlling Learned Fear. *Neuron* 82, 966–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.042>
- Eichenbaum, H., 2017. Time (and space) in the hippocampus. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 17, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.010>
- Escorihuela, R.M., Fernández-Teruel, A., Gil, L., Aguilar, R., Tobeña, A., Driscoll, P., 1999. Inbred Roman high- and low-avoidance rats: differences in anxiety, novelty-seeking, and shuttlebox behaviors. *Physiol. Behav.* 67, 19–26. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(99\)00064-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00064-5)
- Escorihuela, R.M., Tobeña, A., Fernández-Teruel, A., 1995. Environmental enrichment and postnatal handling prevent spatial learning deficits in aged hypoemotional (Roman high-avoidance) and hyperemotional (Roman low-avoidance) rats. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 2, 40–48. <https://doi.org/10.1101/lm.2.1.40>
- Fareri, D.S., Tottenham, N., 2016. Effects of early life stress on amygdala and striatal development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 19, 233–247. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.04.005>
- Feld, G.B., Born, J., 2017. Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr. Opin. Neurobiol.* 44, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.012>
- Felitti, V.J., Anda, R.F., Nordenberg, D., Williamson, D.F., Spitz, A.M., Edwards, V., Koss, M.P., Marks, J.S., 2019. REPRINT OF: Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am. J. Prev. Med.* 56, 774–786. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.04.001>
- Ferbinteanu, J., 2019. Memory systems 2018 – towards a new paradigm. *Neurobiol. Learn. Mem.* 157, 61–78. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.005>
- Ferbinteanu, J., 2016. Contributions of Hippocampus and Striatum to Memory-Guided Behavior Depend on Past Experience. *J. Neurosci.* 36, 6459–6470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0840-16.2016>
- Ferguson, D., Sapolsky, R., 2007. Mineralocorticoid receptor overexpression differentially modulates specific phases of spatial and nonspatial memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 8046–8052. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1187-07.2007>
- Ferry, B., McGaugh, J.L., 2008. Involvement of basolateral amygdala alpha2-adrenoceptors in modulating consolidation of inhibitory avoidance memory. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 15, 238–243. <https://doi.org/10.1101/lm.760908>
- Ferry, B., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 1999a. Involvement of alpha1-adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage. *Eur. J. Pharmacol.* 372, 9–16. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00169-7)
- Ferry, B., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 1999b. Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoceptors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 5119–5123. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05119.1999>
- Finsterwald, C., Alberini, C.M., 2014. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol. Learn. Mem.* 112, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.017>
- Fitzsimons, C.P., Herbert, J., Schouten, M., Meijer, O.C., Lucassen, P.J., Lightman, S., 2016. Circadian and ultradian glucocorticoid rhythmicity: Implications for the effects of glucocorticoids on

- neural stem cells and adult hippocampal neurogenesis. *Front. Neuroendocrinol.* 41, 44–58. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.05.001>
- Flavell, C.R., Gascoyne, R.M., Lee, J.L.C., 2020. Postreactivation mifepristone impairs generalization of strongly conditioned contextual fear memories. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 27, 483–487. <https://doi.org/10.1101/lm.052167.120>
- Floresco, S.B., Jentsch, J.D., 2011. Pharmacological Enhancement of Memory and Executive Functioning in Laboratory Animals. *Neuropsychopharmacology* 36, 227–250. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.158>
- Fole, A., Miguéns, M., Morales, L., González-Martín, C., Ambrosio, E., Del Olmo, N., 2017. Lewis and Fischer 344 rats as a model for genetic differences in spatial learning and memory: Cocaine effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 76, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.024>
- Franklin, T.B., Saab, B.J., Mansuy, I.M., 2012. Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron* 75, 747–761. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Fuentes, S., Daviu, N., Garrido, P., Gagliano, H., Zelena, D., Monasterio, N., Armario, A., Nadal, R., 2014. Sex-dependent effects of an early life treatment in rats that increases maternal care: vulnerability or resilience? *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00056>
- Fung, M.M., Viveros, O.H., O'Connor, D.T., 2008. Diseases of the adrenal medulla. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 192, 325–335. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01809.x>
- Gallo-Payet, N., Battista, M.-C., 2014. Steroidogenesis-adrenal cell signal transduction. *Compr. Physiol.* 4, 889–964. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130050>
- Gallo-Payet, N., Payet, M.D., 2003. Mechanism of action of ACTH: beyond cAMP. *Microsc. Res. Tech.* 61, 275–287. <https://doi.org/10.1002/jemt.10337>
- Gasser, J., Pereira de Vasconcelos, A., Cosquer, B., Boutillier, A.-L., Cassel, J.-C., 2020. Shifting between response and place strategies in maze navigation: Effects of training, cue availability and functional inactivation of striatum or hippocampus in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 167, 107131. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107131>
- Gaudenzi, C., Mifsud, K.R., Reul, J.M.H.M., 2023. Insights into isoform-specific mineralocorticoid receptor action in the hippocampus. *J. Endocrinol.* 258, e220293. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0293>
- Gawel, K., Gibula, E., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., Kotlinska, J.H., 2019. Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents-methodological consideration. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 392, 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y>
- Gazarini, L., Stern, C.A.J., Carobrez, A.P., Bertoglio, L.J., 2013. Enhanced noradrenergic activity potentiates fear memory consolidation and reconsolidation by differentially recruiting α 1- and β -adrenergic receptors. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 20, 210–219. <https://doi.org/10.1101/lm.030007.112>
- Gerstner, J.R., Yin, J.C.P., 2010. Circadian rhythms and memory formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 577–588. <https://doi.org/10.1038/nrn2881>
- Glennon, E., Carcea, I., Martins, A.R.O., Multani, J., Shehu, I., Svirsky, M.A., Froemke, R.C., 2019. Locus coeruleus activation accelerates perceptual learning. *Brain Res.* 1709, 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.048>
- Gold, P.E., van Buskirk, R., 1978. Effects of α - and β -adrenergic receptor antagonists on post-trial epinephrine modulation of memory: Relationship to post-training brain norepinephrine concentrations. *Behav. Biol.* 24, 168–184. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(78\)93045-6](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(78)93045-6)

- Goldenberg, J.E., Lentzou, S., Ackert-Smith, L., Knowlton, H., Dash, M.B., 2020. Interindividual differences in memory system local field potential activity predict behavioral strategy on a dual-solution T-maze. *Hippocampus* 30, 1313–1326. <https://doi.org/10.1002/hipo.23258>
- Goldfarb, E.V., Phelps, E.A., 2017. Stress and the trade-off between hippocampal and striatal memory. *Curr. Opin. Behav. Sci., Stress and behavior* 14, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.11.017>
- Goode, T.D., Leong, K.-C., Goodman, J., Maren, S., Packard, M.G., 2016. Enhancement of striatum-dependent memory by conditioned fear is mediated by beta-adrenergic receptors in the basolateral amygdala. *Neurobiol. Stress* 3, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.02.004>
- Goodman, J., McIntyre, C., Packard, M.G., Goodman, J., McIntyre, C., Packard, M.G., 2017. Amygdala and Emotional Modulation of Multiple Memory Systems, *The Amygdala - Where Emotions Shape Perception, Learning and Memories*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69109>
- Goodman, J., McIntyre, C.K., 2017. Impaired Spatial Memory and Enhanced Habit Memory in a Rat Model of Post-traumatic Stress Disorder. *Front. Pharmacol.* 8, 663. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00663>
- Goodman, J., Packard, M.G., 2018. The role of the dorsal striatum in extinction: A memory systems perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* 150, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.02.028>
- Goswami, S., Samuel, S.K., Rodríguez Sierra, O., Cascardi, M., Pare, D., 2012. A rat model of post-traumatic stress disorder reproduces the hippocampal deficits seen in the human syndrome. *Front. Behav. Neurosci.* 6. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00026>
- Grella, S.L., Gomes, S.M., Lackie, R.E., Renda, B., Marrone, D.F., 2021. Norepinephrine as a spatial memory reset signal. *Behav. Pharmacol.* 32, 531–548. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000648>
- Grewal, S.S., Shepherd, J.K., Bill, D.J., Fletcher, A., Dourish, C.T., 1997. Behavioural and pharmacological characterisation of the canopy stretched attend posture test as a model of anxiety in mice and rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 133, 29–38. <https://doi.org/10.1007/s002130050367>
- Groze, V., Ileana, D., 1996. A follow-up study of adopted children from Romania. *Child Adolesc. Soc. Work J.* 13, 541–565. <https://doi.org/10.1007/BF01874306>
- Gruber, A., McDonald, R., 2012. Context, emotion, and the strategic pursuit of goals: interactions among multiple brain systems controlling motivated behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 6.
- Gyires, K., Zádori, Z.S., Török, T., Mátyus, P., 2009. α 2-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions. *Neurochem. Int.* 55, 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.05.014>
- Harrison, F.E., Reiserer, R.S., Tomarken, A.J., McDonald, M.P., 2006. Spatial and nonspatial escape strategies in the Barnes maze. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 13, 809–819. <https://doi.org/10.1101/lm.334306>
- Havekes, R., Abel, T., 2017. The tired hippocampus: The molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 44, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.005>
- Hecht, P.M., Will, M.J., Schachtman, T.R., Welby, L.M., Beversdorf, D.Q., 2014. Beta-adrenergic antagonist effects on a novel cognitive flexibility task in rodents. *Behav. Brain Res.* 260, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.11.041>
- Heikinheimo, O., Kekkonen, R., 1993. Dose-Response Relationships of RU 486. *Ann. Med.* 25, 71–76. <https://doi.org/10.3109/07853899309147861>

- Hernandez, P.J., Abel, T., 2008. The role of protein synthesis in memory consolidation: progress amid decades of debate. *Neurobiol. Learn. Mem.* 89, 293–311. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.09.010>
- Herradón, G., Ezquerro, L., Morales, L., Franklin, B., Silos-Santiago, I., Alguacil, L.F., 2006. Lewis and Fischer 344 strain differences in alpha2-adrenoceptors and tyrosine hydroxylase expression. *Life Sci.* 78, 862–868. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.093>
- Herrman, H., Stewart, D.E., Diaz-Granados, N., Berger, E.L., Jackson, B., Yuen, T., 2011. What is resilience? *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 56, 258–265. <https://doi.org/10.1177/070674371105600504>
- Hinds, T.D., Ramakrishnan, S., Cash, H.A., Stechschulte, L.A., Heinrich, G., Najjar, S.M., Sanchez, E.R., 2010. Discovery of glucocorticoid receptor-beta in mice with a role in metabolism. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 24, 1715–1727. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0411>
- Hornor, G., 2017. Resilience. *J. Pediatr. Health Care Off. Publ. Natl. Assoc. Pediatr. Nurse Assoc. Pract.* 31, 384–390. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2016.09.005>
- Howell, B.R., Sanchez, M.M., 2011. Understanding behavioral effects of early life stress using the reactive scope and allostatic load models. *Dev. Psychopathol.* 23, 1001–1016. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000460>
- Howland, J.G., Czakoff, B.N., 2010. Effects of acute stress and GluN2B-containing NMDA receptor antagonism on object and object–place recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.10.006>
- Huang, Q., Liao, C., Ge, F., Ao, J., Liu, T., 2022. Acetylcholine bidirectionally regulates learning and memory. *J. Neurorestoratology* 10, 100002. <https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2022.100002>
- Huff, N.C., Wright-Hardesty, K.J., Higgins, E.A., Matus-Amat, P., Rudy, J.W., 2005. Context pre-exposure obscures amygdala modulation of contextual-fear conditioning. *Learn. Mem.* 12, 456–460. <https://doi.org/10.1101/lm.6705>
- Hui, G.K., Figueroa, I.R., Poytress, B.S., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., Weinberger, N.M., 2004. Memory enhancement of classical fear conditioning by post-training injections of corticosterone in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 81, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2003.09.002>
- Huzard, D., Vouros, A., Monari, S., Astori, S., Vasilaki, E., Sandi, C., 2020. Constitutive differences in glucocorticoid responsiveness are related to divergent spatial information processing abilities. *Stress* 23, 37–49. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1625885>
- Introini-Collison, I.B., Dalmaz, C., McGaugh, J.L., 1996. Amygdala beta-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 57–64. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0006>
- Ivy, A.S., Rex, C.S., Chen, Y., Dubé, C., Maras, P.M., Grigoriadis, D.E., Gall, C.M., Lynch, G., Baram, T.Z., 2010. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 13005–13015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1784-10.2010>
- Izquierdo, A., Brigman, J.L., Radke, A.K., Rudebeck, P.H., Holmes, A., 2017. The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* 345, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>
- Jacobson, T.K., Gruenbaum, B.F., Markus, E.J., 2012. Extensive training and hippocampus or striatum lesions: Effect on place and response strategies. *Physiol. Behav.* 105, 645–652. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.09.027>
- Janak, P.H., Tye, K.M., 2015. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* 517, 284–292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>

- Jeffery, K.J., 2018. The Hippocampus: From Memory, to Map, to Memory Map. *Trends Neurosci.* 41, 64–66. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.12.004>
- Jeneson, A., Squire, L.R., 2012. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 19, 15–25. <https://doi.org/10.1101/lm.024018.111>
- Jenkins, J.S., Meakin, J.W., Nelson, D.H., Thorn, G.W., 1958. Inhibition of adrenal steroid 11-oxygenation in the dog. *Science* 128, 478–480. <https://doi.org/10.1126/science.128.3322.478-a>
- Joëls, M., 2018. Corticosteroids and the brain. *J. Endocrinol.* 238, R121–R130. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0226>
- Joëls, M., 2006. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.03.007>
- Joëls, M., Baram, T.Z., 2009. The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 459–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Joëls, M., de Kloet, E.R., 2017. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: The brain mineralocorticoid receptor: a saga in three episodes. *J. Endocrinol.* 234, T49–T66. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0660>
- Joëls, M., Krugers, H.J., 2007. LTP after stress: up or down? *Neural Plast.* 2007, 93202. <https://doi.org/10.1155/2007/93202>
- Joëls, M., Pasricha, N., Karst, H., 2013. The interplay between rapid and slow corticosteroid actions in brain. *Eur. J. Pharmacol.* 719, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.015>
- Johnson, A.K., Edwards, R.L., Puwak, H., 1993. Foster Care and Adoption Policy in Romania: Suggestions For International Intervention. *Child Welfare* 72, 489–506.
- Johnson, D.E., Miller, L.C., Iverson, S., Thomas, W., Franchino, B., Dole, K., Kiernan, M.T., Georgieff, M.K., Hostetter, M.K., 1992. The Health of Children Adopted From Romania. *JAMA* 268, 3446–3451. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490240054036>
- Kaler, S.R., Freeman, B.J., 1994. Analysis of Environmental Deprivation: Cognitive and Social Development in Romanian Orphans. *J. Child Psychol. Psychiatry* 35, 769–781. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01220.x>
- Kandel, E.R., Dudai, Y., Mayford, M.R., 2014. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 157, 163–186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schütz, G., Joëls, M., 2005. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 19204–19207. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507572102>
- Karst, H., Joëls, M., 2001. Calcium currents in rat dentate granule cells are altered after adrenalectomy. *Eur. J. Neurosci.* 14, 503–512. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01668.x>
- Kauppi, B., Jakob, C., Färnegårdh, M., Yang, J., Ahola, H., Alarcon, M., Calles, K., Engström, O., Harlan, J., Muchmore, S., Ramqvist, A.-K., Thorell, S., Öhman, L., Greer, J., Gustafsson, J.-Å., Carlstedt-Duke, J., Carlquist, M., 2003. The Three-dimensional Structures of Antagonistic and Agonistic Forms of the Glucocorticoid Receptor Ligand-binding Domain: RU-486 INDUCES A TRANSCONFORMATION THAT LEADS TO ACTIVE ANTAGONISM*. *J. Biol. Chem.* 278, 22748–22754. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212711200>
- Kent, M., Bardi, M., Hazelgrove, A., Sewell, K., Kirk, E., Thompson, B., Trexler, K., Terhune-Cotter, B., Lambert, K., 2017. Profiling coping strategies in male and female rats: Potential neurobehavioral markers of increased resilience to depressive symptoms. *Horm. Behav.* 95, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.07.011>

- Kesner, R.P., Ravindranathan, A., Jackson, P., Giles, R., Chiba, A.A., 2001. A Neural Circuit Analysis of Visual Recognition Memory: Role of Perirhinal, Medial, and Lateral Entorhinal Cortex. *Learn. Mem.* 8, 87–95. <https://doi.org/10.1101/lm.29401>
- Khaksari, M., Rashidy-Pour, A., Vafaei, A.A., 2007. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone-induced impairment of memory retrieval in rats. *Neuroscience* 149, 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.08.016>
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., Tonegawa, S., 2017. Engrams and Circuits Crucial for Systems Consolidation of a Memory. *Science* 356, 73–78. <https://doi.org/10.1126/science.aam6808>
- Knowlton, B.J., Patterson, T.K., 2018. Habit Formation and the Striatum. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 37, 275–295. https://doi.org/10.1007/7854_2016_451
- Kosaki, Y., Pearce, J.M., McGregor, A., 2018. The response strategy and the place strategy in a plus-maze have different sensitivities to devaluation of expected outcome. *Hippocampus* 28, 484–496. <https://doi.org/10.1002/hipo.22847>
- Kosaki, Y., Poulter, S.L., Austen, J.M., McGregor, A., 2015. Dorsolateral striatal lesions impair navigation based on landmark-goal vectors but facilitate spatial learning based on a “cognitive map.” *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 22, 179–191. <https://doi.org/10.1101/lm.037077.114>
- Kovács, K.J., 2013. CRH: The link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress. *J. Chem. Neuroanat., The tale of a person and a peptide: Wylie W. Vale Jr. and the role of corticotropin-releasing factor in the stress response* 54, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2013.05.003>
- Krugers, H.J., Joëls, M., 2014. Long-lasting Consequences of Early Life Stress on Brain Structure, Emotion and Cognition. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 18, 81–92. https://doi.org/10.1007/7854_2014_289
- Krugers, H.J., van der Linden, S., van Olst, E., Alfarez, D.N., Maslam, S., Lucassen, P.J., Joëls, M., 2007. Dissociation between apoptosis, neurogenesis, and synaptic potentiation in the dentate gyrus of adrenalectomized rats. *Synap. N. Y. N* 61, 221–230. <https://doi.org/10.1002/syn.20359>
- Kryptos, A.-M., Eftting, M., Kindt, M., Beckers, T., 2015. Avoidance learning: a review of theoretical models and recent developments. *Front. Behav. Neurosci.* 9, 189. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00189>
- Lambert, K.G., Tu, K., Everette, A., Love, G., McNAMARA, I., Bardi, M., Kinsley, C.H., 2006. Explorations of Coping Strategies, Learned Persistence, and Resilience in Long-Evans Rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1094, 319–324. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.042>
- Landgraf, R., Wigger, A., Holsboer, F., Neumann, I.D., 1999. Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behaviour. *J. Neuroendocrinol.* 11, 405–407. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00342.x>
- Lapiz, M.D.S., Morilak, D.A., 2006. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience* 137, 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.031>
- LeDoux, J.E., Pine, D.S., 2016. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am. J. Psychiatry* 173, 1083–1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>
- Lee, J.H., Lee, S., Kim, J.-H., 2017. Amygdala Circuits for Fear Memory: A Key Role for Dopamine Regulation. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 23, 542–553. <https://doi.org/10.1177/1073858416679936>

- Lemon, N., Aydin-Abidin, S., Funke, K., Manahan-Vaughan, D., 2009. Locus Coeruleus Activation Facilitates Memory Encoding and Induces Hippocampal LTD that Depends on β -Adrenergic Receptor Activation. *Cereb. Cortex* 19, 2827–2837. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp065>
- Leong, K.-C., Packard, M.G., 2014. Exposure to predator odor influences the relative use of multiple memory systems: role of basolateral amygdala. *Neurobiol. Learn. Mem.* 109, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.015>
- Levine, S., Chevalier, J.A., Korchin, S.J., 1956. The effects of early shock and handling on later avoidance learning. *J. Pers.* 24, 475–493. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1956.tb01283.x>
- Li, S., Fan, Y.-X., Wang, W., Tang, Y.-Y., 2012. Effects of acute restraint stress on different components of memory as assessed by object-recognition and object-location tasks in mice. *Behav. Brain Res.* 227, 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.007>
- Liebsch, G., Montkowski, A., Holsboer, F., Landgraf, R., 1998. Behavioural profiles of two Wistar rat lines selectively bred for high or low anxiety-related behaviour. *Behav. Brain Res.* 94, 301–310. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)00198-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00198-8)
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P.M., Meaney, M.J., 1997. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277, 1659–1662. <https://doi.org/10.1126/science.277.5332.1659>
- Liu, Y., Zhang, T., Meng, D., Sun, L., Yang, G., He, Y., Zhang, C., 2020. Involvement of CX3CL1/CX3CR1 in depression and cognitive impairment induced by chronic unpredictable stress and relevant underlying mechanism. *Behav. Brain Res.* 381, 112371. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112371>
- Llaguno-Munive, M., León-Zetina, S., Vazquez-Lopez, I., Ramos-Godinez, M. del P., Medina, L.A., Garcia-Lopez, P., 2020. Mifepristone as a Potential Therapy to Reduce Angiogenesis and P-Glycoprotein Associated With Glioblastoma Resistance to Temozolomide. *Front. Oncol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581814>
- Lonergan, M.H., Olivera-Figueroa, L.A., Pitman, R.K., Brunet, A., 2013. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 38, 222–231. <https://doi.org/10.1503/jpn.120111>
- Lozano, Y.R., Serafín, N., Prado-Alcalá, R.A., Roozendaal, B., Quirarte, G.L., 2013. Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 101, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.01.001>
- Luine, V.N., 2008. Sex steroids and cognitive function. *J. Neuroendocrinol.* 20, 866–872. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01710.x>
- Lymperopoulos, A., Brill, A., McCrink, K.A., 2016. GPCRs of adrenal chromaffin cells & catecholamines: The plot thickens. *Int. J. Biochem. Cell Biol., G Protein-Coupled Receptors (GPCRs)* 77, 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.02.003>
- Macrì, S., Zoratto, F., Laviola, G., 2011. Early-stress regulates resilience, vulnerability and experimental validity in laboratory rodents through mother-offspring hormonal transfer. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1534–1543. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.014>
- Mallory, C.S., Giocomo, L.M., 2018. Heterogeneity in hippocampal place coding. *Curr. Opin. Neurobiol.* 49, 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.02.014>
- Marin, M.-F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R.-P., Sindi, S., Arseneault-Lapierre, G., Fiocco, A.J., Lupien, S.J., 2011. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol. Learn. Mem.* 96, 583–595. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.016>

- Markov, D.D., Dolotov, O.V., Grivennikov, I.A., 2023. The Melanocortin System: A Promising Target for the Development of New Antidepressant Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 6664. <https://doi.org/10.3390/ijms24076664>
- Masten, A.S., Tellegen, A., 2012. Resilience in developmental psychopathology: contributions of the Project Competence Longitudinal Study. *Dev. Psychopathol.* 24, 345–361. <https://doi.org/10.1017/S095457941200003X>
- McCall, J.G., Al-Hasani, R., Siuda, E.R., Hong, D.Y., Norris, A.J., Ford, C.P., Bruchas, M.R., 2015. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron* 87, 605–620. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.002>
- McDonald, R.J., Hong, N.S., 2013. How does a specific learning and memory system in the mammalian brain gain control of behavior? *Hippocampus* 23, 1084–1102. <https://doi.org/10.1002/hipo.22177>
- McEwen, B.S., 2007. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B.S., 2003. Mood disorders and allostatic load. *Biol. Psychiatry* 54, 200–207. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00177-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00177-x)
- McEwen, B.S., Gray, J., Nasca, C., 2015. Recognizing Resilience: Learning from the Effects of Stress on the Brain. *Neurobiol. Stress* 1, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.09.001>
- McGaugh, J.L., 2013. Making lasting memories: Remembering the significant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 10402–10407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301209110>
- McGaugh, J.L., 2000. Memory--a century of consolidation. *Science* 287, 248–251. <https://doi.org/10.1126/science.287.5451.248>
- McGaugh, J.L., McIntyre, C.K., Power, A.E., 2002. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 539–552. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4082>
- McGaugh, J.L., Roozendaal, B., 2002. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 205–210. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00306-9](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00306-9)
- McIntyre, C.K., McGaugh, J.L., Williams, C.L., 2012. Interacting Brain Systems Modulate Memory Consolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1750–1762. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.001>
- McLay, R.N., Freeman, S.M., Zadina, J.E., 1998. Chronic corticosterone impairs memory performance in the Barnes maze. *Physiol. Behav.* 63, 933–937. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00529-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00529-5)
- Meaney, M.J., 2001. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>
- Meduri, G.U., Chrousos, G.P., 2020. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. *Front. Endocrinol.* 11, 161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00161>
- Mello-Carpes, P.B., da Silva de Vargas, L., Gayer, M.C., Roehrs, R., Izquierdo, I., 2016. Hippocampal noradrenergic activation is necessary for object recognition memory consolidation and can promote BDNF increase and memory persistence. *Neurobiol. Learn. Mem.* 127, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.11.014>
- Metherell, L.A., Chan, L.F., Clark, A.J.L., 2006. The genetics of ACTH resistance syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 20, 547–560. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.09.002>

- Moncek, F., Kvetnansky, R., Jezova, D., 2001. Differential responses to stress stimuli of Lewis and Fischer rats at the pituitary and adrenocortical level. *Endocr. Regul.* 35, 35–41.
- Morilak, D.A., Barrera, G., Echevarria, D.J., Garcia, A.S., Hernandez, A., Ma, S., Petre, C.O., 2005. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 1214–1224. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.007>
- Morris, R., 2013. Neurobiology of Learning and Memory, in: Pfaff, D.W. (Ed.), *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical*. Springer, New York, NY, pp. 2173–2211. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1997-6_81
- Moser, M.-B., Rowland, D.C., Moser, E.I., 2015. Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a021808. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021808>
- Moyaho, A., Eguibar, J.R., Diaz, J.L., 1995. Induced grooming transitions and open field behaviour differ in high- and low-yawning sublines of Sprague-Dawley rats. *Anim. Behav.* 50, 61–72. <https://doi.org/10.1006/anbe.1995.0221>
- Muigg, P., Hetzenauer, A., Hauer, G., Hauschild, M., Gaburro, S., Frank, E., Landgraf, R., Singewald, N., 2008. Impaired extinction of learned fear in rats selectively bred for high anxiety--evidence of altered neuronal processing in prefrontal-amygdala pathways. *Eur. J. Neurosci.* 28, 2299–2309. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06511.x>
- Muneoka, K., Shirayama, Y., Horio, M., Iyo, M., Hashimoto, K., 2013. Differential levels of brain amino acids in rat models presenting learned helplessness or non-learned helplessness. *Psychopharmacology (Berl.)* 229, 63–71. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3080-2>
- Murata, H., Higuchi, T., Otagiri, M., 2016. Oral pharmacokinetics and in-vitro metabolism of metyrapone in male rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 68, 970–979. <https://doi.org/10.1111/jphp.12560>
- Murchison, C.F., Zhang, X.-Y., Zhang, W.-P., Ouyang, M., Lee, A., Thomas, S.A., 2004a. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell* 117, 131–143. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00259-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00259-4)
- Murchison, C.F., Zhang, X.-Y., Zhang, W.-P., Ouyang, M., Lee, A., Thomas, S.A., 2004b. A Distinct Role for Norepinephrine in Memory Retrieval. *Cell* 117, 131–143. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00259-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00259-4)
- Natividad, L.A., Steinman, M.Q., McGinn, M.A., Sureshchandra, S., Kerr, T.M., Ciccocioppo, R., Messaoudi, I., Edwards, S., Roberto, M., 2021. Impaired hypothalamic feedback dysregulates brain glucocorticoid signaling in genetically-selected Marchigian Sardinian alcohol-preferring rats. *Addict. Biol.* 26, e12978. <https://doi.org/10.1111/adb.12978>
- Nava-Mesa, M.O., Lamprea, M.R., Múnera, A., 2013. Divergent short- and long-term effects of acute stress in object recognition memory are mediated by endogenous opioid system activation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 106, 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.002>
- Nelson, A.J.D., Thur, K.E., Marsden, C.A., Cassaday, H.J., 2010. Dissociable roles of dopamine within the core and medial shell of the nucleus accumbens in memory for objects and place. *Behav. Neurosci.* 124, 789–799. <https://doi.org/10.1037/a0021114>
- Nicholas, A.P., Pieribone, V.A., Hökfelt, T., 1993. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: An in situ hybridization study. *Neuroscience* 56, 1023–1039. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90148-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90148-9)
- Nicolaidis, N.C., Willenberg, H.S., Bornstein, S.R., Chrousos, G.P., 2000. Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Blackman, M.R., Boyce, A., Chrousos, G., Corpas, E., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Kapoor, N., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Shah,

- A.S., Singer, F., Sperling, M.A., Stratakis, C.A., Trencze, D.L., Wilson, D.P. (Eds.), Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
- Nikzad, S., Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A., Haghghi, S., 2011. Systemic and intrahippocampal administrations of the glucocorticoid receptor antagonist RU38486 impairs fear memory reconsolidation in rats. *Stress Amst. Neth.* 14, 459–464. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.548171>
- Novais, A., Monteiro, S., Roque, S., Correia-Neves, M., Sousa, N., 2017. How age, sex and genotype shape the stress response. *Neurobiol. Stress* 6, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.004>
- Novoselova, T.V., King, P.J., Guasti, L., Metherell, L.A., Clark, A.J.L., Chan, L.F., 2019. ACTH signalling and adrenal development: lessons from mouse models. *Endocr. Connect.* 8, R122–R130. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0190>
- Oakley, R.H., Cidlowski, J.A., 2013. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132, 1033–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>
- O’Dell, T.J., Connor, S.A., Guglietta, R., Nguyen, P.V., 2015. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 22, 461–471. <https://doi.org/10.1101/lm.031088.113>
- Ohl, F., Roedel, A., Storch, C., Holsboer, F., Landgraf, R., 2002. Cognitive performance in rats differing in their inborn anxiety. *Behav. Neurosci.* 116, 464–471. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.116.3.464>
- Oitzl, M.S., Champagne, D.L., van der Veen, R., de Kloet, E.R., 2010. Brain development under stress: Hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev., Special Section: Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress: A tribute to Seymour “Gig” Levine* 34, 853–866. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.006>
- Oitzl, M.S., de Kloet, E.R., 1992. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* 106, 62–71. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.1.62>
- Oitzl, Melly S, Flutterm, M., de Kloet, E.R., 1998. Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial learning in rats. *Brain Res.* 797, 159–162. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00387-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00387-4)
- Oitzl, M. S., Flutterm, M., Sutanto, W., de Kloet, E.R., 1998. Continuous blockade of brain glucocorticoid receptors facilitates spatial learning and memory in rats. *Eur. J. Neurosci.* 10, 3759–3766. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00381.x>
- Okada, K., Nishizawa, K., Kobayashi, T., Sakata, S., Kobayashi, K., 2015. Distinct roles of basal forebrain cholinergic neurons in spatial and object recognition memory. *Sci. Rep.* 5, 13158. <https://doi.org/10.1038/srep13158>
- Oken, B.S., Chamine, I., Wakeland, W., 2015. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behav. Brain Res.* 282, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.047>
- Okuda, S., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 2004. Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 853–858. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307803100>
- Oliveira-Júnior, B.A. de, Marques, D.B., Rossignoli, M.T., Prizon, T., Leite, J.P., Ruggiero, R.N., 2023. Multidimensional behavioral profiles associated with resilience and susceptibility after inescapable stress. <https://doi.org/10.1101/2023.11.08.566266>
- Oomen, C.A., Soeters, H., Audureau, N., Vermunt, L., van Hasselt, F.N., Manders, E.M.M., Joëls, M., Lucassen, P.J., Krugers, H., 2010. Severe early life stress hampers spatial learning and

- neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 6635–6645. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0247-10.2010>
- Ortega-de San Luis, C., Ryan, T.J., 2022. Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram. *J. Biol. Chem.* 298, 101866. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101866>
- Packard, M.G., 2009. Anxiety, cognition, and habit: A multiple memory systems perspective. *Brain Res., Stress, Coping, and Disease* 1293, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.029>
- Packard, M.G., Gabriele, A., 2009. Peripheral anxiogenic drug injections differentially affect cognitive and habit memory: role of basolateral amygdala. *Neuroscience* 164, 457–462. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.054>
- Packard, M.G., Goodman, J., 2013. Factors that influence the relative use of multiple memory systems. *Hippocampus* 23, 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hipo.22178>
- Packard, M.G., Hirsh, R., White, N.M., 1989. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 9, 1465–1472. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-05-01465.1989>
- Packard, M.G., Knowlton, B.J., 2002. Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 563–593. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>
- Packard, M.G., McGaugh, J.L., 1996. Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 65–72. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0007>
- Paller, K.A., Wagner, A.D., 2002. Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn. Sci.* 6, 93–102. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01845-3](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01845-3)
- Paul, C.-M., Magda, G., Abel, S., 2009. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behav. Brain Res.* 203, 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.022>
- Peeters, B.W.M.M., Tonnaer, J.A.D.M., Groen, M.B., Broekkamp, C.L.E., van der Voort, H.A.A., Schoonen, W.G.F.J., Smets, R.J.M., Vanderheyden, P.M.L., Gebhard, R., Ruigt, G.S.F., 2004. Short Review Glucocorticoid Receptor Antagonists: New Tools to Investigate Disorders Characterized by Cortisol Hypersecretion. *Stress* 7, 233–241. <https://doi.org/10.1080/10253890400019672>
- Perez, D.M., 2020. α 1-Adrenergic Receptors in Neurotransmission, Synaptic Plasticity, and Cognition. *Front. Pharmacol.* 11.
- Perez, S., Cui, Y., Vignoud, G., Perrin, E., Mendes, A., Zheng, Z., Touboul, J., Venance, L., 2022. Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities. *Cell Rep.* 38. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110521>
- Pfau, M.L., Russo, S.J., 2015. Peripheral and Central Mechanisms of Stress Resilience. *Neurobiol. Stress* 1, 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.09.004>
- Pikkarainen, M., Rönkkö, S., Savander, V., Insausti, R., Pitkänen, A., 1999. Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J. Comp. Neurol.* 403, 229–260.
- Pilly, P.K., Grossberg, S., 2012. How do spatial learning and memory occur in the brain? Coordinated learning of entorhinal grid cells and hippocampal place cells. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1031–1054. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00200
- Plotsky, P.M., Meaney, M.J., 1993. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in

- adult rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 18, 195–200. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(93\)90189-v](https://doi.org/10.1016/0169-328x(93)90189-v)
- Poe, G.R., Foote, S., Eschenko, O., Johansen, J.P., Bouret, S., Aston-Jones, G., Harley, C.W., Manahan-Vaughan, D., Weinshenker, D., Valentino, R., Berridge, C., Chandler, D.J., Waterhouse, B., Sara, S.J., 2020. Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nat. Rev. Neurosci.* 21, 644–659. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0360-9>
- Poldrack, R.A., Packard, M.G., 2003. Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia* 41, 245–251. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00157-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00157-4)
- Pugh, C.R., Fleshner, M., Rudy, J.W., 1997. Type II glucocorticoid receptor antagonists impair contextual but not auditory-cue fear conditioning in juvenile rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 67, 75–79. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.3741>
- Quirarte, G.L., de la Teja, I.S.L., 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. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 16, 586–589. <https://doi.org/10.1101/lm.1493609>
- Quirarte, G.L., Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 1997. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 14048–14053. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.14048>
- Radyushkin, K., Anokhin, K., Meyer, B.I., Jiang, Q., Alvarez-Bolado, G., Gruss, P., 2005. Genetic ablation of the mammillary bodies in the Foxb1 mutant mouse leads to selective deficit of spatial working memory. *Eur. J. Neurosci.* 21, 219–229. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03844.x>
- Ramamoorthy, S., Cidlowski, J.A., 2016. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 42, 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.002>
- Redish, A.D., 2016. Vicarious trial and error. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 147–159. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.30>
- Reiserer, R.S., Harrison, F.E., Syverud, D.C., McDonald, M.P., 2007. Impaired spatial learning in the APPSwe + PSEN1DeltaE9 bigenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Genes Brain Behav.* 6, 54–65. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00221.x>
- Ressler, K.J., Nemeroff, C.B., 2000. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress. Anxiety* 12 Suppl 1, 2–19. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4)
- Reul, J.M., de Kloet, E.R., 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117, 2505–2511. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>
- Reul, J.M.H.M., Collins, A., Saliba, R.S., Mifsud, K.R., Carter, S.D., Gutierrez-Mecinas, M., Qian, X., Linthorst, A.C.E., 2015. Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience. *Neurobiol. Stress* 1, 44–59. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.001>
- Ricon, T., Toth, E., Leshem, M., Braun, K., Richter-Levin, G., 2012. Unpredictable chronic stress in juvenile or adult rats has opposite effects, respectively, promoting and impairing resilience. *Stress Amst. Neth.* 15, 11–20. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.572207>
- Roesler, R., Parent, M.B., LaLumiere, R.T., McIntyre, C.K., 2021. Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 184, 107490. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107490>

- Roozendaal, B., 2003. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 1213–1223. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.015>
- Roozendaal, B., Castello, N.A., Vedana, G., Barsegyan, A., McGaugh, J.L., 2008. Noradrenergic Activation of the Basolateral Amygdala Modulates Consolidation of Object Recognition Memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 576–579. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.06.010>
- Roozendaal, B., de Quervain, D.J.-F., Schelling, G., McGaugh, J.L., 2004. A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 81, 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2003.10.001>
- Roozendaal, B., Hermans, E.J., 2017. Norepinephrine effects on the encoding and consolidation of emotional memory: improving synergy between animal and human studies. *Curr. Opin. Behav. Sci., Stress and behavior* 14, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.02.001>
- Roozendaal, B., Koolhaas, J.M., Bohus, B., 1993. Posttraining norepinephrine infusion into the central amygdala differentially enhances later retention in Roman high-avoidance and low-avoidance rats. *Behav. Neurosci.* 107, 575–579. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.4.575>
- Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 2011. Memory modulation. *Behav. Neurosci.* 125, 797–824. <https://doi.org/10.1037/a0026187>
- Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 1997a. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol. Learn. Mem.* 67, 176–179. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.3765>
- Roozendaal, B., McGaugh, J.L., 1997b. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci.* 9, 76–83. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01355.x>
- Roper, J., O'Carroll, A.-M., Young, W., Lolait, S., 2011. The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. *Stress Amst. Neth.* 14, 98–115. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.512376>
- Rosenfeld, C.S., Ferguson, S.A., 2014. Barnes maze testing strategies with small and large rodent models. *J. Vis. Exp. JoVE* e51194. <https://doi.org/10.3791/51194>
- Roskoden, T., Linke, R., Schwegler, H., 2005. Transient early postnatal corticosterone treatment of rats leads to accelerated acquisition of a spatial radial maze task and morphological changes in the septohippocampal region. *Behav. Brain Res.* 157, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.06.007>
- 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, 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.007>
- Russo, S.J., Murrugh, J.W., Han, M.-H., Charney, D.S., Nestler, E.J., 2012. Neurobiology of resilience. *Nat. Neurosci.* 15, 1475–1484. <https://doi.org/10.1038/nn.3234>
- Saber, A.J., Cain, D.P., 2003. Combined β -Adrenergic and Cholinergic Antagonism Produces Behavioral and Cognitive Impairments in the Water Maze: Implications for Alzheimer Disease and Pharmacotherapy with β -Adrenergic Antagonists. *Neuropsychopharmacology* 28, 1247–1256. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300163>
- Sajadi, A.A., Samaei, S.A., Rashidy-Pour, A., 2007. Blocking effects of intra-hippocampal naltrexone microinjections on glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval in rats. *Neuropharmacology* 52, 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.08.021>

- Salehi, B., Cordero, M.I., Sandi, C., 2010. Learning under stress: the inverted-U-shape function revisited. *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* N 17, 522–530. <https://doi.org/10.1101/lm.1914110>
- Sánchez-Vega, B., Krett, N., Rosen, S.T., Gandhi, V., 2006. Glucocorticoid receptor transcriptional isoforms and resistance in multiple myeloma cells. *Mol. Cancer Ther.* 5, 3062–3070. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0344>
- Sandi, C., Pinelo-Nava, M.T., 2007. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast.* 2007, 78970. <https://doi.org/10.1155/2007/78970>
- Santos, L., Behrens, L., Barbosa, C., Tiefensee-Ribeiro, C., Rosa-Silva, H., Somensi, N., Brum, P.O., Silveira, A.K., Rodrigues, M.S., de Oliveira, J., Gelain, D.P., Almeida, R.F., Moreira, J.C.F., 2024. Histone 3 Trimethylation Patterns are Associated with Resilience or Stress Susceptibility in a Rat Model of Major Depression Disorder. *Mol. Neurobiol.* <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03912-3>
- Sapolsky, R.M., 2015. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat. Neurosci.* 18, 1344–1346. <https://doi.org/10.1038/nn.4109>
- Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 21, 55–89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
- Savarese, A.M., Grigsby, K.B., Jensen, B.E., Borrego, M.B., Finn, D.A., Crabbe, J.C., Ozburn, A.R., 2022. Corticosterone Levels and Glucocorticoid Receptor Gene Expression in High Drinking in the Dark Mice and Their Heterogeneous Stock (HS/NPT) Founder Line. *Front. Behav. Neurosci.* 16. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.821859>
- Schiff, H.C., Johansen, J.P., Hou, M., Bush, D.E.A., Smith, E.K., Klein, J.E., LeDoux, J.E., Sears, R.M., 2017. β -Adrenergic Receptors Regulate the Acquisition and Consolidation Phases of Aversive Memory Formation Through Distinct, Temporally Regulated Signaling Pathways. *Neuropsychopharmacology* 42, 895–903. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.238>
- Schmidt, B., Papale, A., Redish, A.D., Markus, E.J., 2013. Conflict between place and response navigation strategies: Effects on vicarious trial and error (VTE) behaviors. *Learn. Mem.* 20, 130–138. <https://doi.org/10.1101/lm.028753.112>
- Schoch, G.A., D'Arcy, B., Stihle, M., Burger, D., Bär, D., Benz, J., Thoma, R., Ruf, A., 2010. Molecular Switch in the Glucocorticoid Receptor: Active and Passive Antagonist Conformations. *J. Mol. Biol.* 395, 568–577. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.11.011>
- Schulz, D., Mirrione, M.M., Henn, F.A., 2010. Cognitive aspects of congenital learned helplessness and its reversal by the monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor deprenyl. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 291–301. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.11.003>
- Schulz, M., Eggert, M., Baniahmad, A., Dostert, A., Heinzl, T., Renkawitz, R., 2002. RU486-induced Glucocorticoid Receptor Agonism Is Controlled by the Receptor N Terminus and by Corepressor Binding*. *J. Biol. Chem.* 277, 26238–26243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203268200>
- Schutsky, K., Ouyang, M., Castelino, C.B., Zhang, L., Thomas, S.A., 2011. Stress and glucocorticoids impair memory retrieval via β 2-adrenergic, Gi/o-coupled suppression of cAMP signaling. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 14172–14181. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2122-11.2011>
- Schwabe, L., 2017. Memory under stress: from single systems to network changes. *Eur. J. Neurosci.* 45, 478–489. <https://doi.org/10.1111/ejn.13478>
- Schwabe, L., 2013. Stress and the engagement of multiple memory systems: Integration of animal and human studies. *Hippocampus* 23, 1035–1043. <https://doi.org/10.1002/hipo.22175>

- Schwabe, L., Dalm, S., Schächinger, H., Oitzl, M.S., 2008. Chronic stress modulates the use of spatial and stimulus-response learning strategies in mice and man. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.015>
- Schwabe, L., Hermans, E.J., Joëls, M., Roozendaal, B., 2022. Mechanisms of memory under stress. *Neuron* 110, 1450–1467. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.02.020>
- Schwabe, L., Römer, S., Richter, S., Dockendorf, S., Bilak, B., Schächinger, H., 2009. Stress effects on declarative memory retrieval are blocked by a beta-adrenoceptor antagonist in humans. *Psychoneuroendocrinology* 34, 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.009>
- Schwabe, L., Schächinger, H., de Kloet, E.R., Oitzl, M.S., 2010. Corticosteroids operate as a switch between memory systems. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 1362–1372. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21278>
- Seitz, J., Kubicki, M., Jacobs, E.G., Cherkerzian, S., Weiss, B.K., Papadimitriou, G., Mouradian, P., Buka, S., Goldstein, J.M., Makris, N., 2019. Impact of sex and reproductive status on memory circuitry structure and function in early midlife using structural covariance analysis. *Hum. Brain Mapp.* 40, 1221–1233. <https://doi.org/10.1002/hbm.24441>
- Sekeres, M.J., Winocur, G., Moscovitch, M., 2018. The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation. *Neurosci. Lett.* 680, 39–53. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.006>
- Senzai, Y., 2019. Function of local circuits in the hippocampal dentate gyrus-CA3 system. *Neurosci. Res.* 140, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.11.003>
- Sidney, S., 1957. NONPARAMETRIC STATISTICS FOR THE BEHAVIORAL SCIENCES:, in: *The Journal of Nervous and Mental Disease*. p. 497. <https://doi.org/10.1097/00005053-195707000-00032>
- 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. *Neurobiol. Learn. Mem.* 141, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.020>
- Smoller, J.W., 2016. The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology* 41, 297–319. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.266>
- Smythe, J.W., Murphy, D., Timothy, C., Costall, B., 1997. Hippocampal Mineralocorticoid, but Not Glucocorticoid, Receptors Modulate Anxiety-Like Behavior in Rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56, 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00244-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00244-4)
- Song, S., 2009. Consciousness and the consolidation of motor learning. *Behav. Brain Res.* 196, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.034>
- Sonuga-Barke, E.J.S., Kennedy, M., Kumsta, R., Knights, N., Golm, D., Rutter, M., Maughan, B., Schlotz, W., Kreppner, J., 2017. Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation: the young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian Adoptees study. *The Lancet* 389, 1539–1548. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30045-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30045-4)
- Spanswick, S.C., Epp, J.R., Keith, J.R., Sutherland, R.J., 2007. Adrenalectomy-induced granule cell degeneration in the hippocampus causes spatial memory deficits that are not reversed by chronic treatment with corticosterone or fluoxetine. *Hippocampus* 17, 137–146. <https://doi.org/10.1002/hipo.20252>
- Spiga, F., Walker, J.J., Terry, J.R., Lightman, S.L., 2014. HPA axis-rhythms. *Compr. Physiol.* 4, 1273–1298. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140003>
- Squire, L.R., 2017. Memory for relations in the short term and the long term after medial temporal lobe damage. *Hippocampus* 27, 608–612. <https://doi.org/10.1002/hipo.22716>

- Squire, L.R., Dede, A.J.O., 2015. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a021667. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S., 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science* 253, 1380–1386. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>
- Steimer, T., Driscoll, P., 2003. Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress Amst. Neth.* 6, 87–100. <https://doi.org/10.1080/1025389031000111320>
- Stein-Behrens, B.A., Lin, W.J., Sapolsky, R.M., 1994. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J. Neurochem.* 63, 596–602. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63020596.x>
- Straube, T., Korz, V., Balschun, D., Uta Frey, J., 2003. Requirement of β -adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *J. Physiol.* 552, 953–960. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049452>
- Stuchlik, A., Petrasek, T., Vales, K., 2009. A dose-response study of the effects of pre-test administration of beta-adrenergic receptor antagonist propranolol on the learning of active place avoidance, a spatial cognition task, in rats. *Behav. Brain Res.* 200, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.010>
- Sun, H., Mao, Y., Wang, J., Ma, Y., 2011. Effects of beta-adrenergic antagonist, propranolol on spatial memory and exploratory behavior in mice. *Neurosci. Lett.* 498, 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.04.076>
- Sun, Y., Hunt, S., Sah, P., 2015. Norepinephrine and Corticotropin-Releasing Hormone: Partners in the Neural Circuits that Underpin Stress and Anxiety. *Neuron* 87, 468–470. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.022>
- Suzuki, W., Naya, Y., 2011. Two Routes for Remembering the Past. *Cell* 147, 493–495. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.005>
- Sweis, B.M., Veverka, K.K., Dhillon, E.S., Urban, J.H., Lucas, L.R., 2013. Individual differences in the effects of chronic stress on memory: behavioral and neurochemical correlates of resiliency. *Neuroscience* 246, 142–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.052>
- Szuhany, K.L., Simon, N.M., 2022. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA* 328, 2431–2445. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>
- Tank, A.W., Lee Wong, D., 2015. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr. Physiol.* 5, 1–15. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140007>
- Tasker, J.G., Di, S., Malcher-Lopes, R., 2006. Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 147, 5549–5556. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0981>
- TASKER, J.G., HERMAN, J.P., 2011. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Stress Amst. Neth.* 14, 398–406. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.586446>
- ter Heegde, F., De Rijk, R.H., Vinkers, C.H., 2015. The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology* 52, 92–110. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.022>
- Thai, C.A., Zhang, Y., Howland, J.G., 2013. Effects of acute restraint stress on set-shifting and reversal learning in male rats. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 13, 164–173. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0124-8>
- Toro, C.A., Maya, G.C., Sierra, G.L., 2009. Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal.

- Totah, N.K.B., Logothetis, N.K., Eschenko, O., 2019. Noradrenergic ensemble-based modulation of cognition over multiple timescales. *Brain Res., Behavioral Consequences of Noradrenergic Actions in Sensory Networks* 1709, 50–66. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.031>
- Tottenham, N., Gabard-Durnam, L.J., 2017. The developing amygdala: a student of the world and a teacher of the cortex. *Curr. Opin. Psychol.* 17, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.06.012>
- Tsigos, C., Chrousos, G.P., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 53, 865–871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
- Uchoa, E.T., Aguilera, G., Herman, J.P., Fiedler, J.L., Deak, T., de Sousa, M.B.C., 2014. Novel aspects of glucocorticoid actions. *J. Neuroendocrinol.* 26, 557–572. <https://doi.org/10.1111/jne.12157>
- Ugarte, A., Eguibar, J.R., Cortés, Ma. del C., León-Chávez, B.A., Melo, A.I., 2011. Comparative analysis of maternal care in the high-yawning (HY) and low-yawning (LY) sublines from sprague-dawley rats. *Dev. Psychobiol.* 53, 105–117. <https://doi.org/10.1002/dev.20497>
- Ulmann, A., Teutsch, G., Philibert, D., 1990. RU 486. *Sci. Am.* 262, 42–48. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0690-42>
- Urbá-Holmgren, R., Santos, A., Holmgren, B., Eguibar, J.R., 1993. Two inbred rat sublines that differ in spontaneous yawning behavior also differ in their responses to cholinergic and dopaminergic drugs. *Behav. Brain Res.* 56, 155–159. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90033-m](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90033-m)
- Urbá-Holmgren, R., Trucios, N., Holmgren, B., Eguibar, J.R., Gavito, A., Cruz, G., Santos, A., 1990. Genotypic dependency of spontaneous yawning frequency in the rat. *Behav. Brain Res.* 40, 29–35. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90039-h](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90039-h)
- Vaher, P., Luine, V., Gould, E., McEwen, B.S., 1994. Adrenalectomy impairs spatial memory in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 746, 405–407. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb39269.x>
- van der Staay, F.J., Schuurman, T., van Reenen, C.G., Korte, S.M., 2009. Emotional reactivity and cognitive performance in aversively motivated tasks: a comparison between four rat strains. *Behav. Brain Funct. BBF* 5, 50. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-50>
- van Stegeren, A.H., 2008. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol. (Amst.)* 127, 532–541. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.10.004>
- Vargas-López, V., Lamprea, M.R., Múnera, A., 2011. Characterizing spatial extinction in an abbreviated version of the Barnes maze. *Behav. Processes* 86, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2010.08.002>
- Vargas-López, V., Torres-Berrio, A., González-Martínez, L., Múnera, A., Lamprea, M.R., 2015. Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behav. Brain Res.* 291, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.006>
- Vázquez, D.M., López, J.F., Morano, M.I., Kwak, S.P., Watson, S.J., Akil, H., 1998. Alpha, beta, and gamma mineralocorticoid receptor messenger ribonucleic acid splice variants: differential expression and rapid regulation in the developing hippocampus. *Endocrinology* 139, 3165–3177. <https://doi.org/10.1210/endo.139.7.6095>
- Veo, K., Reinick, C., Liang, L., Moser, E., Angleson, J.K., Dores, R.M., 2011. Observations on the ligand selectivity of the melanocortin 2 receptor. *Gen. Comp. Endocrinol.* 172, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.006>
- Viho, E.M.G., Buurstede, J.C., Mahfouz, A., Koorneef, L.L., van Weert, L.T.C.M., Houtman, R., Hunt, H.J., Kroon, J., Meijer, O.C., 2019. Corticosteroid Action in the Brain: The Potential of Selective Receptor Modulation. *Neuroendocrinology* 109, 266–276. <https://doi.org/10.1159/000499659>

- Villain, H., Benkahoul, A., Drougard, A., Lafragette, M., Muzotte, E., Pech, S., Bui, E., Brunet, A., Birmes, P., Rouillet, P., 2016. Effects of Propranolol, a β -noradrenergic Antagonist, on Memory Consolidation and Reconsolidation in Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00049>
- Vodička, M., Vavřínová, A., Mikulecká, A., Zicha, J., Behuliak, M., 2020. Hyper-reactivity of HPA axis in Fischer 344 rats is associated with impaired cardiovascular and behavioral adaptation to repeated restraint stress. *Stress Amst. Neth.* 23, 667–677. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1777971>
- Vogel, S., Fernández, G., Joëls, M., Schwabe, L., 2016. Cognitive Adaptation under Stress: A Case for the Mineralocorticoid Receptor. *Trends Cogn. Sci.* 20, 192–203. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.12.003>
- Walker, C.-D., Bath, K.G., Joels, M., Korosi, A., Larauche, M., Lucassen, P.J., Morris, M.J., Raineki, C., Roth, T.L., Sullivan, R.M., Taché, Y., Baram, T.Z., 2017. Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential. *Stress Amst. Neth.* 20, 421–448. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1343296>
- Walker, J.J., Terry, J.R., Lightman, S.L., 2010. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc. Biol. Sci.* 277, 1627–1633. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.2148>
- Wallukat, G., 2002. The beta-adrenergic receptors. *Herz* 27, 683–690. <https://doi.org/10.1007/s00059-002-2434-z>
- Wang, D., Levine, J.L.S., Avila-Quintero, V., Bloch, M., Kaffman, A., 2020. Systematic review and meta-analysis: effects of maternal separation on anxiety-like behavior in rodents. *Transl. Psychiatry* 10, 174. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0856-0>
- White, N., Packard, M., McDonald, R., 2013. Dissociation of Memory Systems: The Story Unfolds. *Behav. Neurosci.* 127, 813–834. <https://doi.org/10.1037/a0034859>
- White, N.M., McDonald, R.J., 2002. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol. Learn. Mem.* 77, 125–184. <https://doi.org/10.1006/nlme.2001.4008>
- Willig, F., M’Harzi, M., Delacour, J., 1991. Contribution of the Roman strains of rats to the elaboration of animal models of memory. *Physiol. Behav.* 50, 913–919. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90414-j](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90414-j)
- Wirz, L., Wacker, J., Felten, A., Reuter, M., Schwabe, L., 2017. A Deletion Variant of the α 2b-Adrenoceptor Modulates the Stress-Induced Shift from “Cognitive” to “Habit” Memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 2149–2160. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3507-16.2017>
- Wong, T.P., Howland, J.G., Robillard, J.M., Ge, Y., Yu, W., Titterness, A.K., Brebner, K., Liu, L., Weinberg, J., Christie, B.R., Phillips, A.G., Wang, Y.T., 2007. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 11471–11476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702308104>
- Woods, C., Tomlinson, J.W., 2015. The Dehydrogenase Hypothesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 872, 353–380. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_16
- Wossink, J., Karst, H., Mayboroda, O., Joëls, M., 2001. Morphological and functional properties of rat dentate granule cells after adrenalectomy. *Neuroscience* 108, 263–272. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00414-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00414-6)
- Yang, H., Narayan, S., Schmidt, M.V., 2023. From ligands to behavioral outcomes: understanding the role of mineralocorticoid receptors in brain function. *Stress Amst. Neth.* 26, 2204366. <https://doi.org/10.1080/10253890.2023.2204366>

- Yang, Y., Wang, J.-Z., 2017. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Front. Neural Circuits* 11.
- Zalachoras, I., Houtman, R., Atucha, E., Devos, R., Tijssen, A.M.I., Hu, P., Lockey, P.M., Datson, N.A., Belanoff, J.K., Lucassen, P.J., Joëls, M., de Kloet, E.R., Roozendaal, B., Hunt, H., Meijer, O.C., 2013. Differential targeting of brain stress circuits with a selective glucocorticoid receptor modulator. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 7910–7915. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219411110>
- Zannas, A.S., Binder, E.B., 2014. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav.* 13, 25–37. <https://doi.org/10.1111/gbb.12104>
- Zhang, H., Cui, M., Cao, J.-L., Han, M.-H., 2022. The Role of Beta-Adrenergic Receptors in Depression and Resilience. *Biomedicines* 10, 2378. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102378>
- Zhou, M., Kindt, M., Joëls, M., Krugers, H.J., 2011. Blocking Mineralocorticoid Receptors prior to Retrieval Reduces Contextual Fear Memory in Mice. *PLOS ONE* 6, e26220. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026220>
- Zhu, H., Liu, Z., Zhou, Y., Yin, X., Xu, B., Ma, L., Liu, X., 2017. Lack of β 2-AR Increases Anxiety-Like Behaviors and Rewarding Properties of Cocaine. *Front. Behav. Neurosci.* 11. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00049>
- Zoladz, P.R., Kalchik, A.E., Hoffman, M.M., Aufdenkampe, R.L., Burke, H.M., Woelke, S.A., Pisansky, J.M., Talbot, J.N., 2014. Brief, pre-retrieval stress differentially influences long-term memory depending on sex and corticosteroid response. *Brain Cogn.* 85, 277–285. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.010>