

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“EFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LAS MAPK EN EL
HIPOCAMPO DORSAL SOBRE LA CONSOLIDACIÓN DE
LA MEMORIA DE UN APENDIZAJE DE EVITACIÓN
INHIBITORIA”**

TESIS INDIVIDUAL

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA**

PRESENTA

KARLA PAOLA VALENZUELA PÉREZ

**DIRIGIDA POR
Dra. LAURA CRISTINA BERUMEN SEGURA**

**CODIRIGIDA POR
Dra. ANDREA CRISTINA MEDINA FRAGOSO**

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QUERÉTARO, 2026

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“EFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LAS MAPK EN EL
HIPOCAMPO DORSAL SOBRE LA CONSOLIDACIÓN DE
LA MEMORIA DE UN APENDIZAJE DE EVITACIÓN
INHIBITORIA”**

TESIS INDIVIDUAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA
PRESENTA**

KARLA PAOLA VALENZUELA PÉREZ

DIRIGIDA POR

Dra. LAURA CRISTINA BERUMEN SEGURA

CODIRIGIDA POR

Dra. LAURA CRISTINA MEDINA FRAGOSO

SINODALES

Dra. LAURA CRISTINA BERUMEN SEGURA _____
DIRECTORA

Dra. ANDREA CRISTINA MEDINA FRAGOSO _____
CODIRECTORA

Dra. FABIOLA HERNANDEZ ROSAS _____
SINODAL

Dra. ALICIA IRASEMA MENDIETA TREJO _____
SINODAL

Dr. ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA _____
SINODAL

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Andrea Cristina Medina Fragoso y al Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá por aceptarme en el laboratorio, por ser mi guía en los experimentos y por apoyarme de manera incondicional guiándome en todo momento. Porque gracias a ustedes tuve la oportunidad de presentarme en congresos y proyectos. Muchas gracias por su confianza y su orientación.

A la Dra. Laura Cristina Berumen Seguro por el apoyo académico, el seguimiento y la atención que me ayudó a poder culminar correctamente mi tesis.

A la Dra. Alicia Irasema Mendieta Trejo y la Dra. Fabiola Hernández Rosas por guiarme académicamente y darme herramientas para poder comprender mejor muchos temas que desconocía, por apoyarme con sus revisiones para que este trabajo tuviera forma.

A la Universidad Autónoma de Querétaro, a la Universidad Nacional de México y al Instituto de neurobiología por permitir que me formara profesionalmente. A PAPIIT-UNAM IN215525 por auspiciar este proyecto. A Secihti -11799 por auspiciar el apoyo a la investigación científica.

A los integrantes del laboratorio de Aprendizaje y Memoria del Instituto de Neurobiología: Dra. Gina Lorena Quirarte, M. V. Z. Norma Serafín López, Dr. Antonio Fuentes Ibañez por enriquecer mi trabajo y ayudarme con sus valiosos comentarios y aportaciones.

Al Sr. Bernardino Osorio Rojas por su meticuloso y dedicado trabajo en el cuidado, mantenimiento y atención a los sujetos experimentales.

A mis compañeros del laboratorio Juan Pablo Quintana, José Luis Martínez y Fernando Ibarra quienes me apoyaron en todo momento en el laboratorio en la obtención de datos experimentales y me ayudaron a completar mi trabajo.

A mis compañeros de la universidad Alexander Nava, Jorge Tierrablanca, Lizeth Pérez, Jaqueline Hernández y Karla Ochoa por su compañerismo, apoyo y amistad. Por su infinita paciencia y momentos que hicieron que la estancia en la universidad fuera una mejor experiencia.

A mis gatos Chiquis, Morgan, Toby, Gasparin y Lara por ser mi apoyo emocional en todo este proceso.

A mi papá por apoyarme y por forjar mi carácter.

A mis hermanas Lesly y Valeria por ser mi mayor ejemplo, por su cariño y guía. Por siempre protegerme, cuidar de mí y acompañarme.

A mi mamá por ser la mujer que más admiro en el mundo. Por darme su cariño, ejemplo, amor y ayuda. Por apoyarme en cada momento, por su esfuerzo constante, por su paciencia y por la formación que me dio como persona.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE CUADROS.....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iv
RESUMEN	
I. ANTECEDENTES.....	1
I.1. Conceptos generales de aprendizaje y memoria	1
I.1.1. Definición de aprendizaje	1
I.1.2. Definición de memoria.....	1
I.1.3. Tipos y clasificaciones de memoria	3
I.2. Bases neurobiológicas del aprendizaje y memoria.....	4
I.2.1. Papel del hipocampo en la memoria contextual y aversiva	4
I.2.2. Estructuras cerebrales relevantes para la memoria	6
I.3. Procesos moleculares en la consolidación de la memoria	8
I.3.1. Síntesis de proteínas como requisito para la memoria.....	8
I.4. Papel de la vía MAPK/ERK en la consolidación de la memoria'	9
I.4.1. Organización general de la cascada Ras-Raf-MEK-ERK.....	9
I.5. Inhibidor de la vía MAPK/ERK (PD098059)	11
II. HIPÓTESIS	12
III. OBJETIVOS	13
III.1. General.....	13
III.2. Específicos	13
IV. METODOLOGÍA	14
IV.1. Materiales	14
IV.1.1. Reactivos.....	14
IV.2. Método	15
IV.2.1. Sujetos	15
IV.2.2. Cirugía estereotáxica	16
IV.2.3. Manipulación	17
IV.2.4. Preparación de fármacos y administración.....	17
IV.2.5. Entrenamiento	17
IV.2.6. Prueba de retención	19
IV.2.7. Verificación de colocación de cánulas.....	19
IV.2.8. Desecho de residuos peligrosos	20

IV.2.9. Análisis estadístico.....	20
IV.3. Diseño experimental.....	21
V. Resultados.....	24
V.1. Verificación histológica de la localización de los microinyectores	24
V.2. Curva dosis-respuesta del inhibidor PD098059	25
V.3. Efecto de la inhibición sobre la memoria de corto plazo.....	26
V.4. Análisis de la dependencia de estado	28
V.5. Efecto de un estímulo aversivo de alta intensidad.....	28
VI. DISCUSIÓN	30
VII. CONCLUSIÓN	36
VIII. REFERENCIAS.....	37

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Diseño para evaluar curva dosis respuesta	21
2	Diseño para evaluar memoria de corto plazo	22
3	Diseño para evaluar dependencia de estado.....	22
4	Diseño para evaluar entrenamiento intenso	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Organización anatómica de las regiones del hipocampo.....	6
2	Vía de señalización MAPK/ERK.	10
3	Cámara de evitación inhibitoria.....	19
4	Corte coronal y representativo del hipocampo dorsal.....	24
5	Posicionamiento de puntas de los microinyectores	25
6	Efecto dosis-respuesta del inhibidor	26
7	Efecto de la inhibición sobre la memoria de corto plazo.. ..	27
8	Evaluación de la dependencia de estado.	28
9	Efecto bajo entrenamiento aversivo intenso.	29

RESUMEN

La consolidación de la memoria depende de la síntesis de proteínas y de la activación de cascadas de señalización intracelular en regiones como el hipocampo dorsal (HD). Entre ellas, la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK/ERK) participa en la plasticidad sináptica y en la activación de factores de transcripción que inducen cambios moleculares. El objetivo de este proyecto fue evaluar el papel de esta vía en la consolidación de la memoria de ratas Wistar entrenadas en la tarea de evitación inhibitoria (EI) con intensidades de 1.0 o 3.0 mA. Se implantaron cánulas bilaterales en el HD para administrar el inhibidor de MEK1/2 (PD098059: 2.0, 4.0 u 8.0 $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$) o vehículo quince minutos antes del entrenamiento. El estudio comprendió cuatro fases: curva dosis-respuesta, evaluación de memoria a corto plazo, análisis de dependencia de estado y efecto de la inhibición bajo entrenamiento intenso.

Se encontró que la inhibición de MAPK/ERK en el HD deteriora la consolidación de la memoria de largo plazo de manera dosis-dependiente (específicamente con 4.0 μg) cuando se utiliza un estímulo moderado de 1.0 mA. Este efecto amnésico fue selectivo para la memoria de largo plazo, ya que la memoria de corto plazo (30 min) permaneció intacta. Asimismo, se determinó que el déficit observado no se debe a una dependencia de estado farmacológico. Por el contrario, bajo un entrenamiento de alta intensidad (3.0 mA), la memoria se preservó a pesar de la inhibición de la vía, lo que sugiere el reclutamiento de mecanismos moleculares alternativos ante estímulos aversivos intensos. En conclusión, la vía MAPK/ERK es crítica para la consolidación bajo condiciones estándar de aprendizaje, pero no es el mecanismo predominante ante experiencias de aprendizaje incrementado

I. ANTECEDENTES

I.1. Conceptos generales de aprendizaje y memoria

I.1.1. Definición de aprendizaje

El aprendizaje es un mecanismo neurobiológico mediante el cual se adquieren o modifican habilidades, comportamientos, actitudes y conocimientos (Lafontaine y col., 2020). Es un proceso fundamental para el desarrollo cognitivo y conductual en humanos y animales que se adquiere a lo largo del tiempo, mediante la experiencia, la observación y la interacción con el entorno (Rakesh, 2024). En el campo de la neurobiología del aprendizaje, generalmente se define como el proceso mediante el cual la experiencia produce un cambio relativamente duradero en la conducta o en el potencial conductual, que no puede atribuirse a estados transitorios como la fatiga, la maduración o efectos farmacológicos (Klein, 2012).

I.1.2. Definición de memoria

La memoria suele definirse como un proceso adaptativo en el que participa el almacenamiento de información derivada del aprendizaje en el cerebro, necesaria para la regulación del comportamiento y la supervivencia (Ortega-De San Luis y Ryan, 2022). Se acepta que el proceso de memoria incluye tres fases principales: la adquisición o codificación, la consolidación y el almacenamiento de información (Molina y col., 2020). La codificación cerebral se refiere al proceso mediante el cual la actividad cerebral (es decir, la activación de poblaciones de neuronas) representa y transforma la información del mundo externo o interno en señales neuronales, que permite que el cerebro represente el mundo, lo almacene como memoria y lo use para guiar la conducta.

La segunda fase, es el proceso de consolidación, el cual se caracteriza por la estabilización y organización de recuerdos, ya que la información nueva se conecta con el conocimiento y las memorias existentes, se realiza un fortalecimiento neuronal en el que nuevas conexiones sinápticas estabilizan

recuerdos para convertirlos de forma duradera para almacenarlos en el neocórtex para su posterior recuperación (Brodt y col., 2023).

La tercera fase es el proceso de almacenamiento en el cual se trabaja la memoria a corto plazo o de trabajo, en la que una información que se procesa en momentos como conversaciones permanecen aquí y la memoria a largo plazo, en la que los recuerdos se mantienen de forma más duradera y se accede a ellos cuando es necesario (Sridhar y col., 2023).

La consolidación es un mecanismo complejo y dinámico en el que se permite transformar la información recién adquirida durante una experiencia de aprendizaje en una representación estable y duradera en el cerebro, en la que se representan cambios sinápticos y moleculares, así como la reorganización de redes neuronales (Cowan y col., 2021). Este proceso es importante para que el conocimiento no se pierda poco después de su adquisición, sino que pueda mantenerse en el tiempo y ser recuperado cada vez que sea necesario (Goto, 2022). El proceso de consolidación puede dividirse en al menos dos fases. La primera es la consolidación sináptica, que ocurre en las horas siguientes a la adquisición de nueva información, e implica cambios a nivel celular y molecular que fortalecen las conexiones sinápticas entre neuronas (Guskjolen y col., 2023). La segunda es la consolidación sistémica o de sistemas, que puede extenderse por periodos de días a años, e implica la reorganización gradual de las redes cerebrales, en la cual la dependencia inicial del hipocampo disminuye a medida que las memorias se integran en regiones corticales más amplias (Okuda y col., 2021). Durante el aprendizaje, la consolidación no ocurre de manera automática, sino que puede verse modulada por diversos factores, como el nivel de atención dedicado a la codificación, el grado de repetición o práctica, el significado del contenido aprendido, las emociones asociadas a la experiencia y procesos como la conciliación del sueño (Cotton y Ricker, 2022).

Comprender los mecanismos de consolidación de la memoria permite optimizar estrategias y el diseño de ambientes de aprendizaje más efectivos, pues facilita la identificación de condiciones que favorecen la retención del conocimiento a largo plazo (Shwabe y col., 2022). Este mecanismo ayuda a explorar dificultades

en el aprendizaje, la rehabilitación de funciones cognitivas deterioradas y a comprender cómo se almacenan y se transforman experiencias en conocimiento duradero (Kumar y col., 2023).

Adicionalmente, se tiene la etapa de recuperación o acceso a la información, en la cual se evocan o recuperan recuerdos, es decir, se accede a la información registrada y almacenada y se reconoce o identifica la información correcta entre varias opciones (Goto, 2022).

I.1.3. Tipos y clasificaciones de memoria

Conforme la literatura va evolucionando, la clasificación de la memoria se va actualizando: se tiene la de corto y largo plazo, la declarativa y no declarativa, así como la contextual y la aversiva (Guzmán-Ramos y col., 2022).

Una memoria a corto plazo retiene temporalmente información para objetivos específicos, como recordar un número de teléfono o seguir instrucciones. Se tiene una capacidad limitada, ya que puede retener entre 5 y 9 elementos a la vez (Casella y Al Khalili, 2024). Su duración es breve, de segundos a horas, ya que la información se desvanece rápidamente si no se transfiere a memoria a largo plazo. Dentro de esta clasificación se incluye la memoria sensorial (captada por los sentidos), la memoria inmediata (información que se tiene por breve periodo de tiempo) y la memoria de trabajo (información que se manipula para realizar tareas) (Ortega-De San Luis y Ryan, 2022). Mientras que la memoria a largo plazo almacena información duradera para su recuperación posterior. Su capacidad es amplia y no tiene un límite conocido, al igual que la duración, que puede ir de horas a años (Jiang y col., 2024).

La memoria a largo plazo se divide en memoria declarativa y memoria no declarativa (Bouyeure y Noulhiane, 2020). La memoria declarativa es explícita y se basa en hechos o eventos; se da de manera consciente y puede expresarse

con mediante ideas y palabras (Jawabri y Cascela, 2023). La memoria no declarativa es implícita e incluye habilidades motoras que se aprenden; no se puede explicar fácilmente con palabras. Se da mediante exposiciones previas a estímulos que facilitan la respuesta posterior a ese mismo estímulo sin ser conscientes de haberlo visto antes. Asimismo, puede ser un condicionamiento clásico en la que el aprendizaje es asociativo con respuestas a ciertos estímulos (Damis, 2022).

También se dispone de una clasificación de la memoria contextual y aversiva (Leschik, 2025). La memoria contextual se refiere a la capacidad de organizar y recordar información junto con su fuente y las circunstancias en las que se aprendió; incluye elementos como el lugar, el tiempo, las personas, las emociones y otros detalles que rodean un recuerdo específico (Cohen y Kahana, 2022). La memoria aversiva, también llamada memoria de miedo contextual, es la formación de una memoria de miedo vinculada a un contexto específico; se produce cuando dicho contexto se asocia con un estímulo aversivo o peligroso, lo que recuerda el evento como traumático o dañino y provoca una respuesta de miedo o ansiedad al volver a ese lugar (Damis, 2022).

1.2. Bases neurobiológicas del aprendizaje y memoria

1.2.1. Papel del hipocampo en la memoria contextual y aversiva

El hipocampo es una estructura del lóbulo temporal medial; cumple una función esencial en la formación, consolidación y recuperación de las memorias episódicas y espaciales (Albadawi, 2025).

Su estructura se divide en el giro dentado, el cuerno de Amón (CA1, CA2, CA3) y el subículo, como se muestra en la Figura 1 (Kolibus y col., 2025). El giro dentado es una franja crenada y la porción más interna del hipocampo y su función es la formación de nuevas memorias y la exploración de entornos nuevos (Sun y col., 2023). El cuerno de Amón se subdivide en tres regiones; la región CA1 está compuesta de células piramidales que son esenciales para el aprendizaje,

procesamiento y almacenamiento de la memoria espacial y formación de nuevas memorias, la región CA2 es una región especializada que se cree que participa en la memoria de reconocimiento social, es decir, la capacidad de reconocer a otros individuos de la misma especie, la región CA3 está formada por neuronas piramidales con laterales axónicas que se conectan entre sí, formando una red recurrente que se encarga de conectar la información del giro dentado y CA2 con CA1 (Chauhan y col., 2021; Tsai y col. 2022). Finalmente, el subículo es la corteza más interna del hipocampo, la parte más posterior del mismo y se encarga de procesar y modificar información que provenga del hipocampo, enviándola a otras áreas del cerebro para funciones como la memoria, la regulación emocional y la integración social (Danieli y col., 2023).

Se ha demostrado que existen diferencias funcionales a lo largo de su eje longitudinal, en particular entre las regiones dorsal y ventral. Se menciona que el hipocampo dorsal es más cognitivo y espacial, mientras que el hipocampo ventral es más emocional y relacionado con la motivación y estrés (Babl y Sigurdsson, 2025).

El hipocampo ventral se dedica a procesar las emociones asociadas a los estímulos y a regular respuesta a estrés. Guía la toma de decisiones y las acciones en función del valor emocional de las recompensas sociales, la comida y otras experiencias. Ambas regiones trabajan juntas, pero con funciones distintas (Sun y col., 2023). En este contexto, el hipocampo dorsal ha sido ampliamente asociado con la codificación precisa de información espacial y contextual, así como la consolidación de memorias explícitas o declarativas, especialmente en roedores (Albadawi, 2025).

En el proceso de consolidación de la memoria, el hipocampo dorsal juega un papel fundamental en las fases tempranas, cuando la memoria aún es dependiente de esta estructura. Durante este periodo, se producen cambios sinápticos intensos que facilitan la estabilización inicial de la memoria (Goto, 2022). A medida que progresa la consolidación sistemática, la dependencia funcional del hipocampo dorsal disminuye gradualmente, y la información se transfiere hacia áreas

corticales, el neocórtex, a través de procesos de reactivación y reorganización sináptica que ocurren durante el sueño (Brodt y col., 2023).

Estudios en animales han demostrado que lesiones selectivas, inactivación neuronal, manipulación genética del hipocampo dorsal alteran significativamente la consolidación y recuperación de memorias espaciales y contextuales, como se observa en tareas de laberintos o pruebas de miedo condicionado al contexto (Ramos y Moron, 2022). Además, se ha observado que la activación de neuronas en el hipocampo dorsal durante el sueño de ondas lentas se correlaciona con la reactivación de patrones neuronales asociados a la experiencia previa, lo que respalda su participación en la consolidación de la memoria (Feliciano-Ramos y col., 2023).

La evidencia sugiere que el hipocampo dorsal no solo es crucial para la adquisición y consolidación inicial de memorias dependientes del contexto y del espacio, sino que también actúa como un nodo transitorio en la transferencia de estas memorias hacia estructuras neocorticales donde se almacenan de manera más estable a largo plazo (McNaughton y Bannerman, 2024).

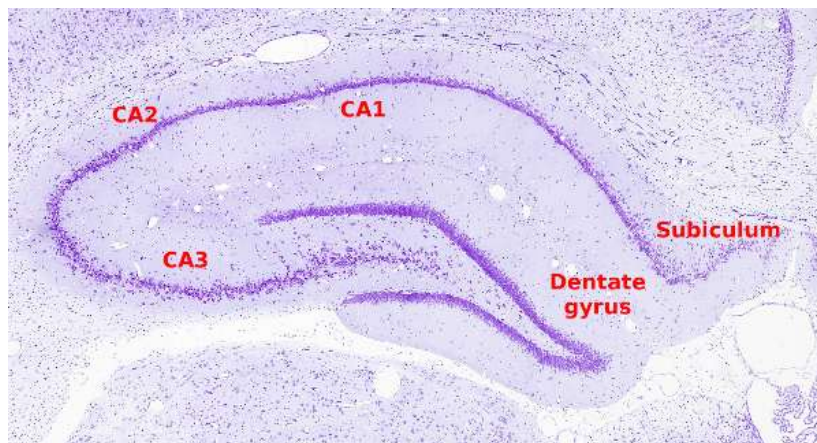


Figura 1. Organización anatómica de las regiones del hipocampo (Megías y col., 2023).

I.2.2. Estructuras cerebrales relevantes para la memoria

En relación con los procesos relacionados con la memoria, hay estructuras que interactúan directamente con los mecanismos de la memoria contextual del

hipocampo, estas estructuras son la corteza entorrinal y parahipocámpica, la amígdala, la corteza prefrontal, el lóbulo parietal y el fórnix (Huang y col., 2021).

La corteza entorrinal y la parahipocámpica actúan como entrada y salida de información del hipocampo, procesando información espacial y contextual antes de llegar a él. Son cruciales para la memoria, especialmente la memoria episódica y espacial, ya que actúan como la principal interfaz entre el neocórtex y el hipocampo (Hernández-Fraustro y Vivar, 2024). La corteza entorrinal preprocesa información sensorial y la transmite al hipocampo, mientras que la corteza parahipocámpica procesa información contextual y de estímulos novedosos, integrándolos en la memoria (Peng y Burwell, 2021).

La amígdala asocia recuerdos con emociones, consolidando y fortaleciendo las memorias, especialmente las de miedo o estrés. Aunque el hipocampo es fundamental para formar el contenido del recuerdo, la amígdala añade la capa emocional, haciendo que los recuerdos con carga afectiva sean más vívidos y duraderos (Paré y Headley, 2023).

La corteza prefrontal y el hipocampo interactúan de forma recíproca en la memoria episódica; actúan como directores para organizar y recuperar recuerdos, mientras que el hipocampo es clave para su formación. Estas dos regiones se conectan directa e indirectamente (a través del tálamo) y sincronizan su actividad, especialmente en la codificación y recuperación de memorias episódicas, aunque la corteza prefrontal también puede inhibir el hipocampo durante la recuperación de recuerdos, lo cual explica la formación de memorias falsas (Okado y Stark, 2003; McNaughton y Vann, 2022).

El lóbulo parietal es importante para la memoria de trabajo, la memoria episódica detallada y para integrar información de diferentes fuentes, actuando junto con el hipocampo y otras áreas cerebrales para formar un recuerdo coherente. Integra la información sensorial y cognitiva para ayudar a comprender el entorno, lo cual es fundamental para crear recuerdos detallados (Simons y col., 2022).

El fórnix es una vía clave de sustancia blanca que conecta el hipocampo con estructuras diencefálicas y del prosencéfalo basal, transmitiendo información esencial para la formación y recuperación de recuerdos episódicos y semánticos, sirve como una vía principal que conecta el hipocampo con otras estructuras del sistema límbico, facilitando la recuperación de la memoria (Benear y col., 2020).

I.3. Procesos moleculares en la consolidación de la memoria

I.3.1. Síntesis de proteínas como requisito para la memoria

La consolidación de la memoria de largo plazo depende de la activación de mecanismos moleculares que permiten transformar una señal transitoria en cambios sinápticos estables (Prado-Alcala y col., 2020). Entre estos procesos, está la síntesis de proteínas inducida por la experiencia (Soliani y col., 2024).

Diversos estudios han demostrado que la inhibición farmacológica de la síntesis de proteínas en el hipocampo impide la formación de memorias duraderas, sin afectar de manera significativa la memoria de corto plazo (Raven y col., 2021). Esto sugiere que, mientras la memoria inmediata se sostiene principalmente por modificaciones postraduccionales y cambios funcionales en receptores sinápticos, la memoria de largo plazo requiere la generación de nuevas proteínas que aseguren la reorganización estructural de la sinapsis (Huang y col., 2021).

En conjunto, la evidencia experimental indica que la síntesis de proteínas es indispensable para convertir la activación sináptica en modificaciones estructurales duraderas, como la formación de nuevas espinas dendríticas, el reforzamiento de conexiones existentes y la reorganización del citoesqueleto neuronal (Montiel y col., 2025). Por lo tanto, la síntesis de proteínas inducida por la experiencia representa un punto de convergencia entre la actividad neuronal y los cambios moleculares que garantizan la consolidación de la memoria de largo plazo (Goto, 2022).

I.4. Papel de la vía MAPK/ERK en la consolidación de la memoria´

I.4.1. Organización general de la cascada Ras-Raf-MEK-ERK

La vía de señalización MAPK/ERK (proteína cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señales extracelulares) es una cascada de transducción de señales intracelulares altamente conservada entre especies, que regula procesos fundamentales como la diferenciación celular, el crecimiento, la supervivencia y, en el sistema nervioso, la plasticidad sináptica y la formación de memorias (Ng y col., 2024). Esta vía se activa en respuesta a señales extracelulares como factores neurotróficos, neurotransmisores o estimulación sináptica intensa, y culmina con la activación de factores de transcripción que inducen cambios en la expresión génica necesarios para la consolidación de la memoria a largo plazo (Gascó y col., 2020).

La vía señalada en la Figura 2 comienza con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel fundamental en la plasticidad sináptica, la memoria y el aprendizaje. Este proceso comienza con la liberación de BDNF desde la neurona presináptica hacia el espacio extracelular, donde se une a su receptor específico TrkB localizado en la membrana de la neurona postsináptica.

Una vez que el BDNF se une a TrkB, comienza la activación de Ras. La unión de ligandos a receptores tirosina-cinasa o receptores acoplados a proteínas G desencadena el reclutamiento de proteínas adaptadoras como Grb2 y SOS. Estas, a su vez, actúan como factores intercambiadores de nucleótidos de guanina, promoviendo el intercambio de GDP por GTP en Ras. Ras, una GTPasa que funciona como interruptor molecular, permite en su estado activo el reclutamiento de Raf hacia la membrana celular. Este reclutamiento permite la activación de Raf, una cinasa de serina/treonina que constituye el primer proceso de la cascada de señalización de las MAPKs (Mozarelli y col., 2024).

Seguido a ello, comienza la fosforilación de MEK1/2, Raf fosforila y activa a MEK1/2 (MAPK/ERK cinasa), una cinasa dual capaz de fosforilar residuos de

serina/treonina y tirosina para activar ERK1/2, MEK1/2 fosforila a ERK1/2, las MAPKs efectivas de esta vía, que una vez activadas pueden translocarse al núcleo (Barbosa y col., 2021). Dentro del núcleo, ERK1/2 fosforila a factores de transcripción como CREB, Elk-1 y c-Fos, promoviendo la expresión de genes relacionados con plasticidad neuronal, como BDNF (Gascó y col., 2020).

Esto desencadena la síntesis de proteínas inducida por aprendizaje, indispensable para la consolidación de memorias de largo plazo. En términos funcionales, esta cascada actúa como un mecanismo de amplificación y traducción de señales, transformando estímulos sinápticos transitorios en cambios moleculares estables que aseguran la reorganización sináptica (Luboeinski y Tetzlaff, 2021).

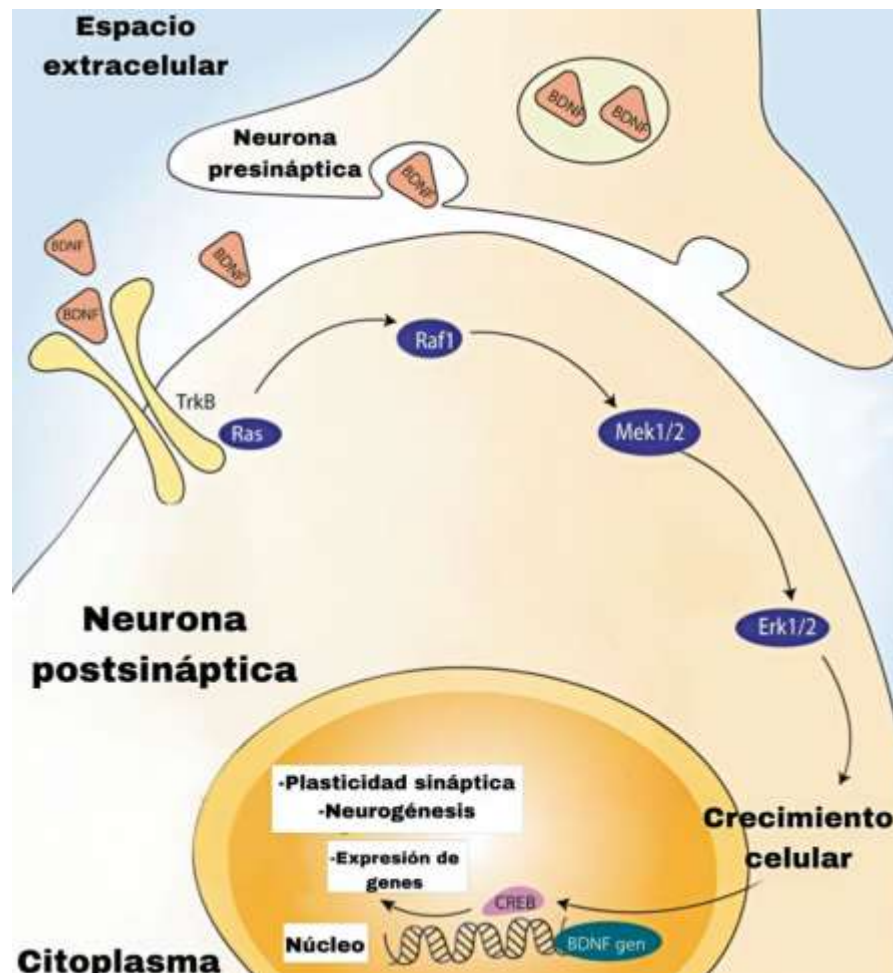


Figura 2. Vía de señalización MAPK/ERK. Modificado de Eyiletten y col., 2021.

I.5. Inhibidor de la vía MAPK/ERK (PD098059)

En modelos animales, especialmente en roedores, se ha demostrado que la activación de la vía MAPK/ERK en el hipocampo es esencial para la consolidación de la memoria de largo plazo, pero no necesariamente para su adquisición inmediata (Gascó, 2020). Por ejemplo, la inhibición farmacológica de ERK mediante inhibidores específicos, como PD098059, bloquea la formación de memorias de largo plazo.

El compuesto PD098059 es un inhibidor sintético ampliamente utilizado en la investigación neurobiológica para estudiar la función de la vía MAPK/ERK en procesos de plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva y reversible de MEK1/2, enzimas que fosforilan y activan ERK1/2. Al unirse al dominio inactivo de MEK1/2, PD098059 impide su activación por Raf y, posteriormente, bloquea la señalización hacia ERK1/2, evitando así la translocación nuclear de ERK y la inducción de genes asociados a la plasticidad neuronal (Sheng y col., 2010; Hassan y col., 2025).

Una característica importante de este inhibidor es que no afecta directamente a ERK1/2 ni a otros miembros de la familia MAPK, lo que le confiere especificidad experimental. No obstante, su acción es reversible: una vez metabolizada la molécula, MEK1/2 puede volver a activarse en presencia de estímulos sinápticos o factores de crecimiento, restableciendo la función de la vía (Sheng y col., 2010).

Gracias a estas propiedades, el PD098059 se ha consolidado como una herramienta útil para demostrar el papel esencial de la señalización ERK/MAPK en la síntesis de proteínas inducida por aprendizaje, en la consolidación de memorias de largo plazo y en fenómenos de plasticidad sináptica dependientes del hipocampo (Hassan y col., 2025).

II. HIPÓTESIS

La consolidación de la memoria aversiva en la tarea de evitación inhibitoria depende de la vía de señalización intracelular MAPK/ERK. Ante un estímulo de intensidad moderada, ambas vías participan en la codificación y el almacenamiento de la memoria; sin embargo, frente a un estímulo aversivo alto este efecto podría ser revertido debido a la activación de mecanismos moleculares adicionales.

III. OBJETIVOS

III.1. General

Evaluar el papel de la vía MAPK/ERK en la consolidación de la memoria en ratas Wistar, mediante su inhibición farmacológica con PD098059, en el hipocampo dorsal durante la tarea de evitación inhibitoria, bajo condiciones de aprendizaje moderado e incrementado.

III.2. Específicos

- Determinar el efecto dosis-respuesta de la inhibición de MAPK/ERK en el hipocampo dorsal sobre la memoria de largo plazo en ratas entrenadas con estimulación moderada.
- Evaluar si la inhibición de MAPK/ERK altera la memoria de corto plazo en la tarea de evitación inhibitoria.
- Analizar si la inhibición de las MAPK induce dependencia de estado en la retención de la memoria.
- Examinar el efecto de la inhibición de MAPK/ERK sobre la consolidación de la memoria en ratas entrenadas con estimulación incrementada.

IV. METODOLOGÍA

Todos los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con los lineamientos del Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México (Proyecto 098.A) y de la Universidad Autónoma de Querétaro para el uso de animales experimentales, acordes con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (2001) y las normas estipuladas en la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (Consejo Nacional de Investigación, 2011).

IV.1. Materiales

IV.1.1. Reactivos

IV.1.1.1. Cirugía estereotáxica

- 1) Pentobarbital sódico (Aranda Laboratorios).
- 2) Atropina (Pisa).
- 3) Adrenalina (Pisa)
- 4) Xilocaína (Pisa).
- 5) Solución salina (Pisa)

IV.1.1.2. Preparación de fármacos y administración

- 1) DMSO (Sigma-Aldrich).
- 2) PD098059 (Sigma-Aldrich).
- 3) Solución salina (Pisa).

IV.1.1.3. Procesamiento de tejido

- 1) Pentobarbital sódico (Aranda Laboratorios).
- 2) Formaldehido (J.T. Baker).
- 3) Solución salina (Pisa).
- 4) Etanol absoluto (J.T. Baker).

- 5) Etanol 96 % (Nieto Hermanos).
- 6) Acetato de violeta de cresilo (Sigma-Aldrich).
- 7) Permunt (Fisher Scientific).
- 8) Xileno (J.T. Baker).
- 9) Ácido acético glacial (Productos Químicos Monterrey).
- 10) Agua desionizada.

IV.2. Método

IV.2.1. Sujetos

Se utilizaron Ratas Wistar machos de 250-350 g obtenidas del Bioterio del Instituto de Neurobiología, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se alojaron en cajas individuales (45.5 cm x 25.1 cm x 19.5 cm) con agua y alimento *ad libitum* (dieta para roedores, LabDiet), con un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas (encendiendo las luces a las 7:00 am) en el bioterio del laboratorio, con condiciones controladas de temperatura (22 °C) y humedad (60.70%). Las pruebas conductuales se llevaron a cabo durante la fase de luz entre las 9:00 am y la 1:00 pm.

El agua de los bebederos y la comida se mantuvieron *ad libitum*. Asimismo, se realizó la limpieza a las cajas de alojamiento dos veces a la semana. Fueron etiquetadas con el nombre del experimentador responsable, el número del sujeto experimental, la fecha y el peso del sujeto al llegar al bioterio. Los sujetos se identificaron con su número experimental escrito en su cola con marcador indeleble.

Las ratas fueron monitoreadas diariamente con el fin de identificar oportunamente cualquier signo de sufrimiento externo. Los criterios de evaluación incluyeron la pérdida o ganancia anormal de peso corporal, la presencia de síntomas de enfermedad (como letargo, falta de respuesta a estímulos, dificultad respiratoria, alteraciones en la marcha o pelaje erizado) y cambios fisiológicos evidentes (por ejemplo, secreciones, deshidratación o posturas anormales). En caso de que un animal presentara uno o más de estos indicadores de manera sostenida o progresiva, sería considerado en estado de sufrimiento. Para evitar un deterioro

mayor en su bienestar, dichos animales fueron sometidos a eutanasia humanitaria mediante la administración de una sobredosis de pentobarbital sódico, procedimiento reconocido y aprobado por las normas internacionales de bienestar animal. Este protocolo busca garantizar que, en todo momento, se priorice el bienestar de los animales y se minimice el dolor y el sufrimiento innecesario.

IV.2.2. Cirugía estereotáxica

Las ratas utilizadas para la cirugía fueron pesadas previamente para calcular la dosis de pentobarbital sódico (50 mg/kg i.p.). Las ratas, al presentar el plano anestésico adecuado para comenzar la cirugía, fueron marcadas con el número de rata correspondiente y se les inyectó atropina (0.4 mg/kg i.p.) para evitar la broncoaspiración. Posteriormente, se rasuró la parte superior de la cabeza.

Las cirugías se realizaron utilizando aparatos estereotáxicos (Stoelting Co., IL). En el área rasurada se le inyectó lidocaína (100 mL, Pisacaína 2%), se hizo una pequeña incisión (1.5 cm aprox.) con bisturí, y se limpió todo el tejido hasta que se visualizó el cráneo y fue visible bregma. Con ayuda de dos pinzas, se mantuvo el tejido abierto para disponer de un mayor campo de trabajo. Posteriormente, sobre el tejido expuesto se colocó una dosis de adrenalina (un par de gotas) para detener el sangrado por su capacidad vasoconstrictora.

Dos cánulas de acero inoxidable de calibre 23 y 10 mm de longitud fueron implantadas, una en cada hemisferio, en el hipocampo dorsal. Basándonos en el atlas de Paxinos y Watson (2007), las coordenadas fueron: anteroposterior (AP), -3.8 mm desde bregma; mediolateral (ML), ± 2.7 mm desde la línea media; dorsoventral (DV), -2.7 mm desde la superficie del cráneo. Una vez colocadas las cánulas, se aseguraron al cráneo mediante acrílico dental a un tornillo de anclaje. Finalmente, se les colocó un estilete de la misma longitud que las cánulas, para evitar que se tapen. Las pruebas conductuales comenzaron 7 días después para garantizar su recuperación postquirúrgica.

IV.2.3. Manipulación

La manipulación se inició dos días después de la cirugía y se realizaron tres sesiones de 5 minutos cada una durante tres días seguidos. Este paso consistió en poner sobre las piernas del experimentador una toalla blanca y, sobre ella, poner la rata y sujetarla cuidadosamente para manejarla con ambas manos (usando guantes). Al mismo tiempo, se verificó que las cánulas estuvieran libres de obstrucciones y se registró el estado de salud, registrando el peso y observando las condiciones físicas. Un día antes del entrenamiento, se realizó una simulación de la administración intracerebral utilizando inyectores falsos, que sobresalían 1 mm de la punta de la cánula. Este procedimiento se realizó para que la introducción del inyector no fuera una variable que interfiriera con el entrenamiento, ya que induce una leve lesión; además, la rata se familiariza con el ruido de la bomba de infusión que duró un minuto y un minuto más de espera hasta que el procedimiento terminara.

IV.2.4. Preparación de fármacos y administración

El inhibidor PD098059 se disolvió en DMSO al 40% y se agregó solución salina, preparando así las dosis de 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y 8 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. Por lo tanto, el vehículo fue preparado con solución salina y DMSO al 40%.

La administración bilateral del inhibidor y del vehículo en el hipocampo dorsal se realizó 15 minutos antes del entrenamiento. Se insertaron inyectores que sobresalen 1 mm de la punta de la cánula y se infundió un volumen de 0.5 μL por hemisferio a una velocidad de 0.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ mediante una bomba de microinfusión automática (WPI, modelo 220i). Los inyectores permanecieron colocados durante 60 segundos adicionales para garantizar la adecuada difusión del fármaco.

IV.2.5. Entrenamiento

El entrenamiento y la prueba de retención se llevaron a cabo en una cámara de condicionamiento diseñada específicamente para estudiar el aprendizaje de

evitación inhibitoria. La cámara de evitación inhibitoria (EI) está compuesta por dos compartimentos del mismo tamaño (30 cm x 30 cm x 30 cm) separados por una puerta deslizante (tipo guillotina). El compartimento iluminado, llamado de seguridad, está iluminado por un foco de 10 watts colocado en la tapa del compartimento y tiene una rejilla en el piso. El compartimento oscuro, llamado de castigo, de 30 cm de longitud, es oscuro y sus paredes laterales son placas de acero inoxidable tienen forma de V, las cuales llegan al piso del compartimento, estando separadas en este lugar por una distancia de 1.5 cm (justo a la mitad del compartimento) (Fig. 3). A través de estas placas se administró la estimulación aversiva (choque eléctrico de 1.0 o 3.0 mA) pues están conectadas a una unidad de corriente constante (Grass Instruments Co., modelo CCU-1A, EEUU), en serie con un estimulador que genera pulsos cuadrados (Grass Instruments Co., modelo S-48, EE. UU.). La cámara de condicionamiento se ubica en un cuarto sonoamortiguado y oscuro provisto de ruido blanco de fondo.

El entrenamiento se realizó 15 minutos después de las inyecciones del fármaco. Se colocó al sujeto en el compartimento de seguridad y 10 segundos después se abrió la puerta que lo separa del compartimento de castigo. La puerta se cerró una vez que la rata pasó con las cuatro patas al compartimento de castigo, midiéndose la latencia de entrada; es decir, el tiempo en segundos en que la rata tardó en cruzar al compartimento de castigo; en seguida se administró un choque eléctrico constante de 1.0 mA o 3 mA (según el grupo experimental) durante 10 segundos. En el segundo 5, se abrió la puerta para que la rata escapara y así se midió la latencia de escape; es decir, el tiempo, en segundos, que la rata tardó en pasar del compartimento de castigo al de seguridad, donde permaneció 30 segundos antes de ser regresada a su caja-habitación.

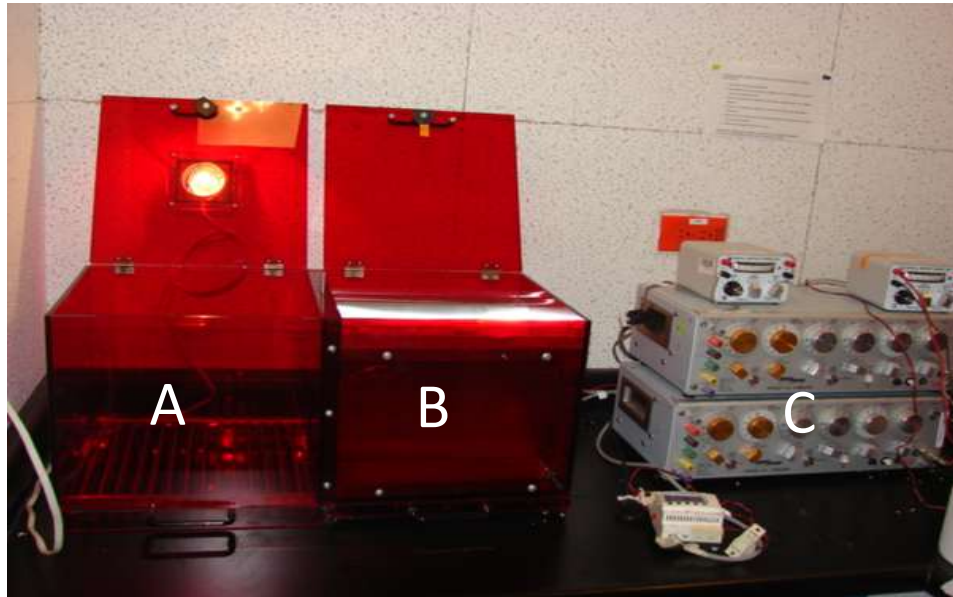


Figura 3. Cámara de evitación inhibitoria. A. Compartimento de seguridad (iluminado). B. Compartimento de castigo (oscuro). C. Estimulador.

IV.2.6. Prueba de retención

La prueba de retención se llevó a cabo 24 horas después del entrenamiento. El procedimiento seguido en la sesión de retención fue similar al descrito para la sesión de entrenamiento, excepto que no se administró el choque eléctrico. Se registró el tiempo transcurrido entre la apertura de la puerta y el momento en que la rata entró por completo al compartimento de castigo (latencia de retención). Se dio por terminada esta sesión una vez que la rata pasó al compartimento de castigo o que transcurrieron 600 segundos. Finalizada esta prueba, se retiró la rata y se guardó en su caja-habitación.

IV.2.7. Verificación de colocación de cánulas

Los sujetos fueron sacrificados 24 horas después de la prueba de retención mediante una sobredosis de pentobarbital sódico y se perfundió por vía intracardiaca con solución salina isotónica, seguida de formaldehído al 4%. Se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco con formaldehído al 4% durante al menos 5 días. Pasado este tiempo, los cerebros fueron colocados en un porta cerebros con ayuda del fijador Tissue Tek. Se dejaron en un criostato (LEICA CM1850) a una temperatura de -20°C para mantenerlos en congelación y de este

modo poder realizar cortes coronales de 50 micras de grosor. Se recolectaron cortes de la zona del hipocampo donde estaban implantadas las cánulas y se colocaron en portaobjetos gelatinizados con sulfato de cromo y potasio.

Los tejidos fueron teñidos usando la técnica de tinción de Nissl, haciendo uso de cristal violeta, etanol al 50%, 70%, 90% y 100%, xileno y permount, siguiendo la metodología de Paul y col. (2008). Se verificó la posición de la punta de los inyectores observando las laminillas a través de un microscopio (Leica S6E L12, Alemania). Aquellos animales que mostraron los inyectores fuera de la zona del hipocampo dorsal fueron excluidos del análisis estadístico.

IV.2.8. Desecho de residuos peligrosos

La recolección y segregación de los residuos biológico-infecciosos generados, incluidos cadáveres, material de curación, desechables, absorbentes y objetos punzocortantes, se llevó a cabo conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 (2003). La disposición final de dichos residuos fue realizada por el Laboratorio Universitario de Bioterio del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

IV.2.9. Análisis estadístico

Los datos conductuales obtenidos fueron analizados mediante pruebas no paramétricas, dado que no cumplen con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianza, debido al corte arbitrario de 600 segundos en la prueba de retención. Para comparar diferencias entre múltiples grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. En los casos en que se detectaron diferencias significativas, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para comparar pares de grupos. Asimismo, para evaluar diferencias dentro de un mismo grupo en distintas fases de la tarea, se empleó la prueba de rangos de Wilcoxon.

Los resultados se expresan como medianas \pm error rangos intercuartiles, considerando un nivel de significancia < 0.05 .

IV.3. Diseño experimental

En la primera fase se realizó una curva dosis-respuesta del inhibidor de la vía MAPK/ERK (PD098059) con el fin de determinar la dosis que produjera un efecto sobre la memoria de largo plazo bajo condiciones de aprendizaje moderado. Para ello se administró, bilateralmente vehículo (DMSO al 40% en solución salina) o PD098059 en dosis de 2.0, 4.0 y 8.0 $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$ (Cuadro 1). La administración se realizó 15 minutos antes del entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria (EI) con un choque eléctrico de 1.0 mA. Durante el entrenamiento se registraron la latencia de adquisición y la de escape. En la prueba de retención, 24 horas después del entrenamiento, se registró la latencia de retención.

Cuadro 1. Diseño para evaluar curva dosis respuesta

Tratamiento	n mínima
2.0 μg / 0.5 μL PD098059	6
4.0 μg / 0.5 μL PD098059	6
8.0 μg / 0.5 μL PD098059	6
Vehículo (VEH)	6

En la segunda fase experimental se evaluó la memoria a corto plazo. Grupos independientes de ratas recibieron, 15 minutos antes del entrenamiento, el vehículo o la dosis de PD098059 4.0 μg que produjo un efecto amnésico en la primera fase. Los animales fueron entrenados en la tarea de EI con una intensidad de 1.0 mA y se registraron las latencias de adquisición y escape. En cada grupo, la retención de la memoria se evaluó a los 30 minutos y a las 24 horas después del entrenamiento, con el fin de contrastar los efectos sobre la memoria de corto y de largo plazo. El diseño de grupos se resume en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Diseño para evaluar memoria de corto plazo

Tratamiento	Prueba de retención	n mínima
4.0 µg / 0.5 µL PD098059	30 min y 24 h después del entrenamiento.	6
Vehículo (VEH)	30 min y 24 h después del entrenamiento.	6

La tercera fase experimental se realizó para determinar si el tratamiento induce dependencia de estado. Grupos independientes de ratas recibieron vehículo o PD098059 (4.0 µg) tanto 15 min antes del entrenamiento como 15 min antes de la prueba de retención. El entrenamiento se llevó a cabo con un choque de 1.0 mA y la prueba de retención se evaluó 24 horas después. El análisis de la dependencia de estado se basa en comparar si la memoria se preservaba únicamente cuando el estado farmacológico coincidía tanto en el entrenamiento como en la prueba. El diseño de grupos se resume en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Diseño para evaluar dependencia de estado

Tratamiento	Tratamiento	n mínima
4.0 µg / 0.5 µL PD098059	15 min antes del entrenamiento y 15 min antes de la prueba de retención.	6
Vehículo (VEH)	15 min antes del entrenamiento y 15 min antes de la prueba de retención.	6

Finalmente, en la cuarta fase experimental se evaluó el efecto de la inhibición de MAPK/ERK bajo condiciones de aprendizaje incrementado, utilizando un choque de 3.0 mA durante el entrenamiento en la tarea de evitación inhibitoria. En esta fase, se administró vehículo o 4.0 µg de PD098059, 15 minutos antes del

entrenamiento. La memoria se evaluó a las 24 horas. El propósito de esta fase es determinar si un estímulo aversivo más intenso puede preservar la memoria aun cuando la vía MAPK/ERK está inhibida. Se ha demostrado ampliamente que la administración de una gran variedad de agentes amnésicos no produce deficiencias en la memoria cuando los sujetos son sometidos a un aprendizaje incrementado (Prado-Alcalá et al., 2012). El diseño de grupos se resume en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Diseño para evaluar entrenamiento intenso

Tratamiento	Intensidad	n mínima
4.0 µg / 0.5 µL PD098059	3.0 mA	6
Vehículo (VEH)	3.0 mA	6

V. Resultados

V.1. Verificación histológica de la localización de los microinyectores

Se realizó el análisis histológico de los cortes coronales (50 μm) de todos los sujetos estudiados para confirmar la localización de las puntas de los microinyectores en el hipocampo dorsal. Como se muestra en la Figura 4, la tinción de Nissl permitió identificar el rastro de las cánulas y el sitio preciso de la infusión.

En la Figura 5 se muestran los sitios de inyección correspondientes a los distintos grupos experimentales. Las puntas se localizaron dentro de las regiones del hipocampo dorsal, con una distribución bilateral adecuada. Los animales cuyos microinyectores se encontraron fuera de esta región fueron excluidos del análisis estadístico. El número final de sujetos incluidos fue de $n = 84$.

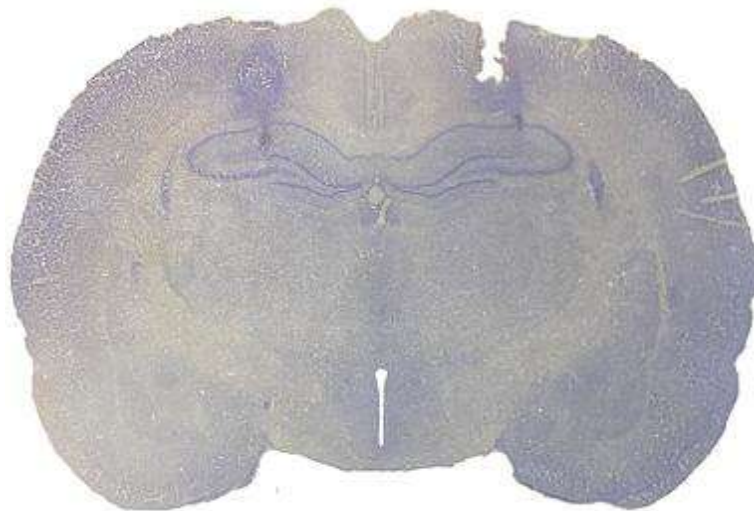


Figura 4. Corte coronal y representativo del hipocampo dorsal. Se puede observar la trayectoria de una cánula con las puntas de los microinyectores.

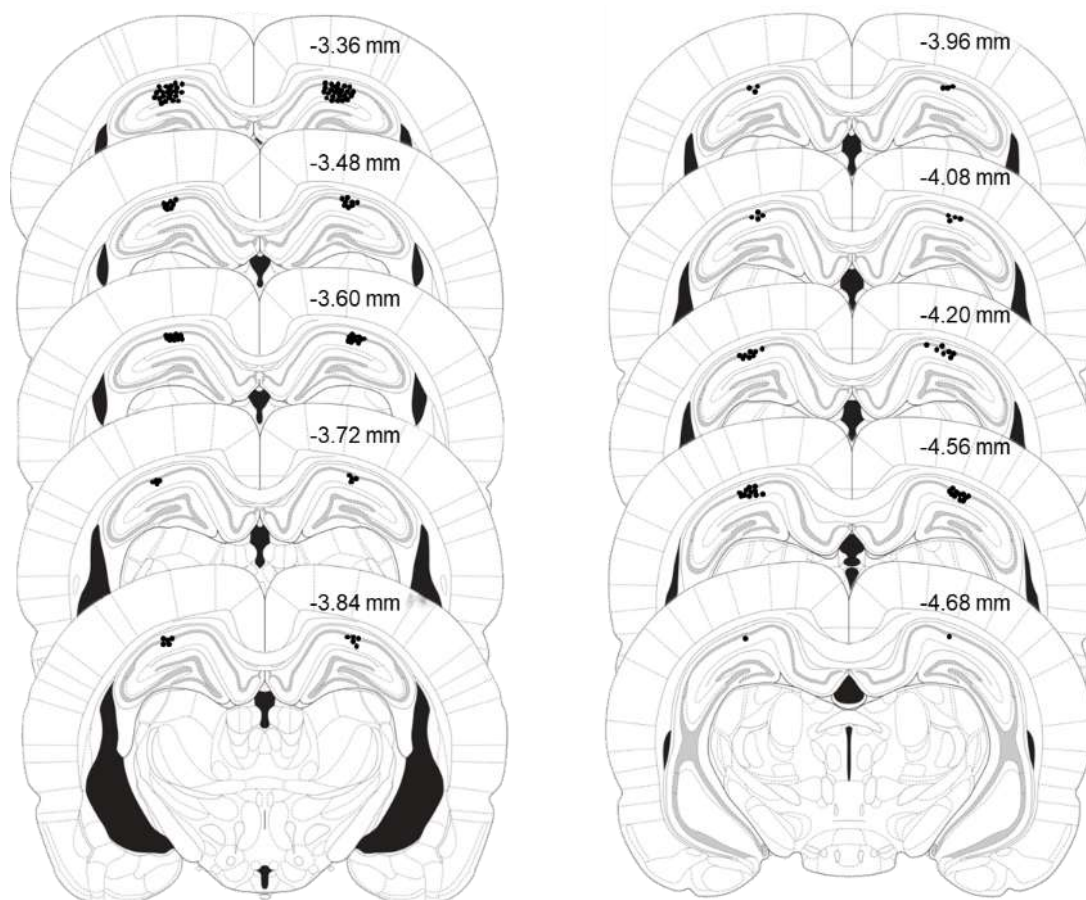


Figura 5. Posicionamiento de puntas de los microinyectores en el hipocampo dorsal. Coordenadas en milímetros desde bregma. Modificado de Atlas de Parxinos y Watson, 2007. $n = 84$

V.2. Curva dosis-respuesta del inhibidor PD098059

En la Figura 6 se muestran las medianas de las latencias registradas durante la obtención de la curva dosis-respuesta por la administración intracerebral de PD098059 en el hipocampo dorsal.

Durante la fase de adquisición (Figura 6A), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con vehículo o con PD098059 en ninguna de las dosis evaluadas ($H(4) = 5.333$, $p = 0.1490$), lo que indica que la inhibición de la vía MAPK/ERK no afectó el desempeño inicial ni la exploración de la tarea. De manera similar, la latencia de escape (Figura 6B) no mostró diferencias significativas entre los grupos ($H(4) = 0.3535$, $p = 0.9497$), lo que sugiere que el tratamiento no alteró la respuesta motora ni la sensibilidad al

estímulo aversivo.

Sin embargo, el análisis de la latencia de retención a las 24 horas (Figura 6C) reveló diferencias significativas entre los grupos ($H(4) = 9.011$, $p = 0.0291$). El análisis post hoc mediante la prueba de Mann-Whitney mostró que los grupos tratados con 4.0 μg y 8.0 μg de PD098059 presentaron una disminución significativa de la latencia de retención en comparación con el grupo vehículo (VEH vs. 4.0 μg : $U = 9$, $p = 0.0048$; VEH vs. 8.0 μg : $U = 13.50$, $p = 0.0090$). El grupo tratado con 2.0 μg mostró una latencia de retención que no alcanzó significancia estadística ($U = 18$, $p = 0.0625$).

No se encontraron diferencias significativas entre las distintas dosis del inhibidor.

En conjunto, estos resultados indican que la inhibición de la vía MAPK/ERK en el hipocampo dorsal deteriora la consolidación de la memoria de largo plazo de manera dosis-dependiente, sin afectar la adquisición ni la ejecución motora de la tarea.

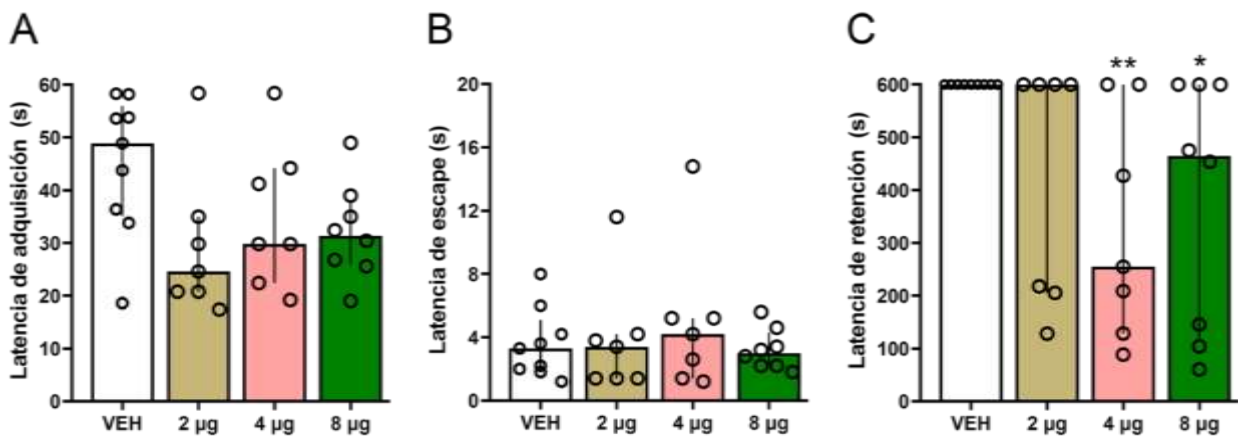


Figura 6. Efecto dosis-respuesta del inhibidor PD098059 en la tarea de evitación inhibitoria. A) Latencia de adquisición, B) Latencia de escape, C) Latencia de retención a las 24 h. Las barras muestran la mediana y las líneas sobre ellas el rango intercuartílico. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. VEH, $n = 9$; 2 μg , $n = 7$; 4 μg , $n = 7$ y 8 μg , $n = 8$.

V.3. Efecto de la inhibición sobre la memoria de corto plazo

La Figura 7 muestra las latencias registradas para evaluar el efecto del inhibidor

sobre la memoria a corto plazo. No se observaron diferencias significativas entre el grupo vehículo y el grupo tratado con 4.0 µg de PD098059 en la latencia de adquisición (Figura 7A; $U = 17$, $p = 0.2319$) ni en la latencia de escape (Figura 7B; $U = 26.50$, $p = 0.8909$).

En la evaluación de la retención a los 30 minutos (Figura 7C), ambos grupos mostraron latencias similares, sin diferencias estadísticamente significativas ($U = 27$, $p = 0.4667$), lo que indica que la inhibición de MAPK/ERK no afecta la memoria a corto plazo. Sin embargo, en la prueba de retención a las 24 horas, el grupo tratado con 4.0 µg presentó una reducción significativa de la latencia de retención en comparación con el grupo vehículo ($U = 1$, $p = 0.0003$).

El análisis intra-grupo mediante la prueba de Wilcoxon mostró que el grupo vehículo no presentó diferencias entre las latencias a 30 minutos y 24 horas ($p = 0.500$), mientras que el grupo tratado con PD098059 sí mostró una disminución significativa en la retención a las 24 horas respecto a los 30 minutos ($p = 0.0078$). Estos resultados sugieren que la inhibición de la vía MAPK/ERK afecta selectivamente la memoria de largo plazo, sin comprometer la retención temprana.

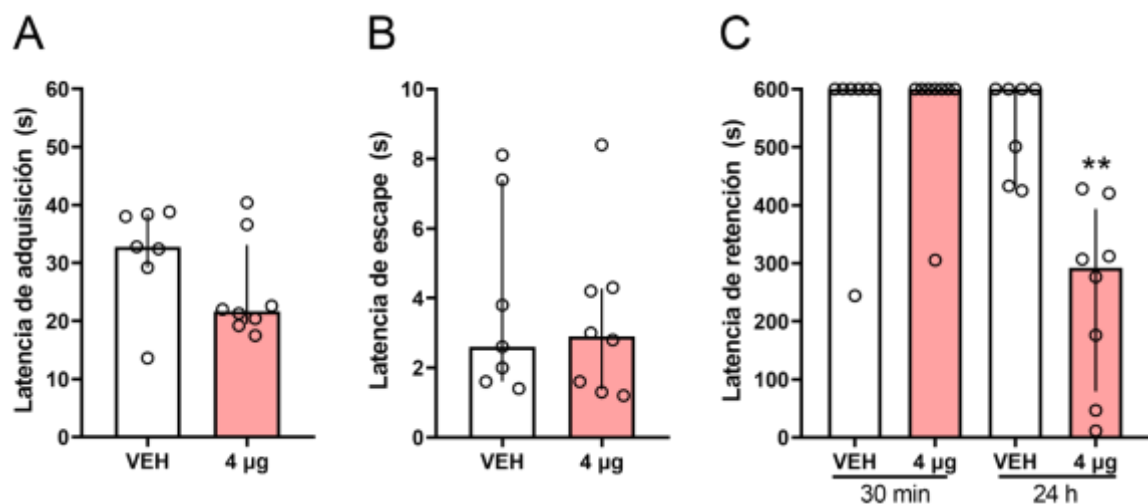


Figura 7. Efecto de la inhibición de MAPK/ERK sobre la memoria de corto plazo.

A) Latencia de adquisición, B) Latencia de escape, C) Latencia de retención a los 30 min y 24 h. Las barras muestran la mediana y las líneas sobre ellas el \pm rango intercuartílico. ** $p < 0.01$. VEH, $n = 7$; 4 µg, $n = 8$.

** $p < 0.01$. VEH, $n = 7$; 4 µg, $n = 8$.

V.4. Análisis de la dependencia de estado

La Figura 8 muestra las medianas de las latencias obtenidas durante la evaluación de la dependencia de estado farmacológico. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la latencia de adquisición (Figura 8A; $U = 40$, $p = 0.500$) ni en la latencia de escape (Figura 8B; $U = 28.50$, $p = 0.1622$).

En la latencia de retención a las 24 horas (Figura 8C) se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con vehículo o con PD098059 ($U = 15$, $p = 0.0095$). Estos resultados indican que el efecto amnésico observado no depende del estado farmacológico, lo que sugiere que la inhibición de MAPK/ERK afecta procesos de consolidación de la memoria.

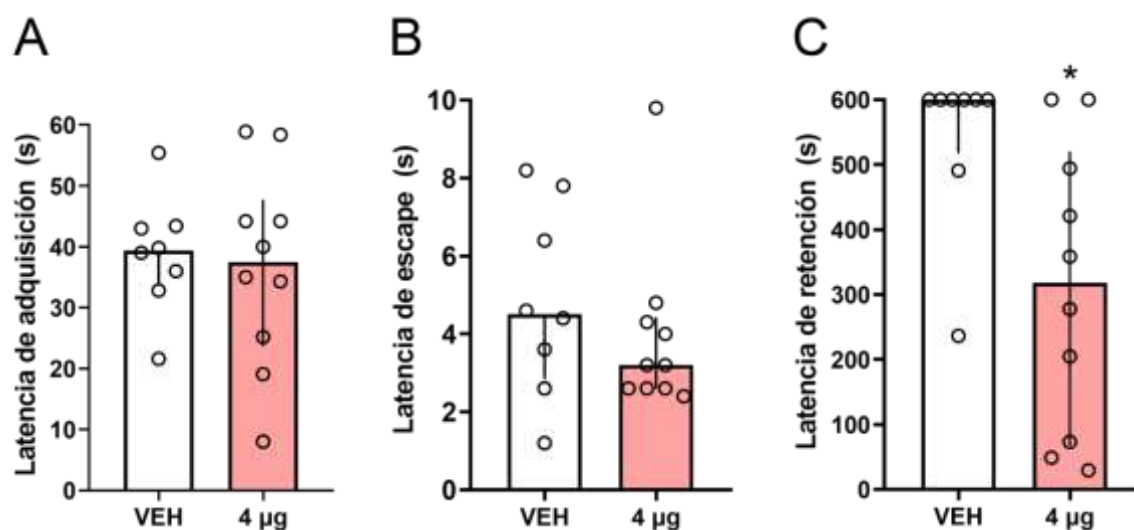


Figura 8. Evaluación de la dependencia de estado inducida por la inhibición de MAPK/ERK. A) Latencia de adquisición, B) Latencia de escape, C) Latencia de retención a las 24 h. Las barras muestran la mediana y las líneas sobre ellas el \pm rango intercuartílico. * $p < 0.05$. VEH, $n = 8$; 4 μg , $n = 10$.

V.5. Efecto de un estímulo aversivo de alta intensidad

En la Figura 9 se presentan las latencias registradas durante el entrenamiento con un estímulo aversivo de mayor intensidad (3.0 mA). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la latencia de adquisición (Figura 9A; $U = 30$, p

= 0.0688) ni en la latencia de escape (Figura 9B; $U = 43.50$, $p = 0.3222$).

De igual manera, la latencia de retención a las 24 horas (Figura 9C) no mostró diferencias significativas entre los grupos ($U = 42$, $p = 0.1865$). Estos resultados sugieren que un estímulo aversivo de mayor intensidad es suficiente para preservar la memoria a largo plazo, aun cuando la vía MAPK/ERK en el hipocampo dorsal se encuentra inhibida.

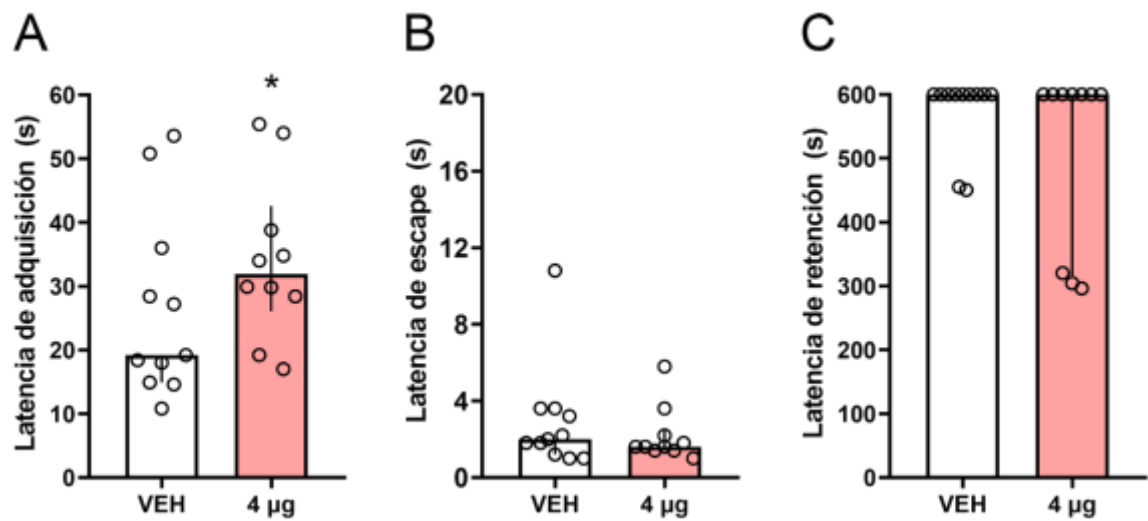


Figura 9. Efecto de la inhibición de MAPK/ERK sobre la memoria bajo entrenamiento aversivo intenso (3.0 mA). A) Latencia de adquisición, B) Latencia de escape, C) Latencia de retención a las 24 h. Las barras muestran la mediana y las líneas sobre ellas el \pm rango. VEH, $n = 10$; 4 μ g, $n = 10$.

VI. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el papel de la vía de señalización MAPK/ERK en el hipocampo dorsal durante la consolidación de la memoria en la tarea de evitación inhibitoria, utilizando magnitudes moderadas e intensas del estímulo aversivo durante el entrenamiento. En conjunto, los resultados demuestran que la inhibición farmacológica de esta vía mediante PD098059 interfirió con la consolidación de la memoria de largo plazo cuando las ratas fueron entrenadas con 1.0 mA de choque eléctrico y no fue así con 3.0 mA, sin afectar la adquisición, la ejecución motora ni la memoria de corto plazo, lo que apoya un papel importante de MAPK/ERK en los procesos moleculares de la consolidación asociados a condiciones estándar de entrenamiento (Ng y col., 2024).

Confirmar la localización de los tractos dejados por los microinyectores en el hipocampo dorsal es un proceso esencial, ya que permite descartar que los efectos conductuales observados se deban a la inhibición de regiones cerebrales distintas de la región objetivo. Al tener un esquema representativo mediante verificación histológica (Figuras 4 y 5), se garantiza que los cambios en la memoria sean únicamente debidos a la inhibición farmacológica realizada en el hipocampo dorsal y no a la modulación de otras regiones cerebrales (Gomez y col., 2023). Este procedimiento refuerza la validez del estudio al asegurar que únicamente se analicen los sujetos cuya inyección alcanzó dicha región, lo que reduce la variabilidad experimental y aumenta la confiabilidad de la relación entre la inhibición de la vía MAPK/ERK en el hipocampo dorsal y los efectos observados sobre la consolidación de la memoria. Asimismo, este enfoque coincide con evidencia previa que señala al hipocampo dorsal como una estructura clave en el procesamiento de la memoria contextual y aversiva, particularmente en tareas dependientes del contexto, como el condicionamiento de miedo y la evitación inhibitoria (Wang y col., 2020). Estudios recientes continúan respaldando esta especialización funcional del hipocampo dorsal dentro del eje dorsoventral, destacando su participación crítica en la formación y estabilización de memorias contextuales de largo plazo (Jímenez y col., 2020; Ludwig y col., 2026).

La ausencia de diferencias significativas en las fases de adquisición y escape en

todas las pruebas sugiere que la inhibición de la vía MAPK/ERK en el hipocampo dorsal no altera funciones motoras, sensoriales o motivacionales, lo que indica que los efectos observados en el rendimiento no son atribuibles a un déficit en la ejecución de la tarea ni a una percepción alterada del estímulo aversivo. Se observa que las diferencias se dan únicamente en la retención a las 24 horas y esto respalda que es un déficit asociado específicamente a los procesos de consolidación de la memoria a largo plazo, ya que la consolidación es el proceso por el cual una memoria se estabiliza para formar recuerdos persistentes, y se ha demostrado que la vía ERK/MAPK es crucial para este proceso (Barbosa y col., 2021; Soliani y col., 2024).

En la evaluación de la curva dosis-respuesta se observó que las dosis de 4.0 y 8.0 µg redujeron significativamente la latencia de retención a las 24 horas (Figura 6C), mientras que 2.0 µg solo mostró una tendencia. Esto sugiere la existencia de un umbral de activación de la vía MAPK/ERK necesario para que la inhibición alcance un nivel suficiente y produzca efectos conductuales significativos, lo cual es consistente con los perfiles dosis-respuesta observados cuando se adaptan rutas intracelulares (Costa y col., 2020). Además, la selección de la dosis de 4.0 µg facilita la selectividad farmacológica, ya que dosis más elevadas pueden conducir a una falta de especificidad, saturación de blancos y efectos fuera de objetivo que confundirían la interpretación (Thomas y Haganir, 2021). Estos resultados coinciden con la literatura que describe la vía MAPK/ERK como un nodo central en cascadas de señalización que conducen a la síntesis de proteínas dependiente de actividad, necesarias para la plasticidad sináptica y la formación de memoria duradera, incluidas la fosforilación de factores de transcripción como c-fos, CREB y Elk-1, la espinogénesis y otros procesos estructurales (Alonso y col., 2021; Runge y col., 2020).

Al determinar que la inhibición de la vía MAPK/ERK no afecta la memoria de corto plazo, se indican dos puntos: el primero es que las ratas fueron capaces de aprender la tarea y evocar la respuesta aprendida, lo que indica que los efectos encontrados se debieron a la interferencia en la consolidación de la memoria y, por lo tanto, no hay memoria de largo plazo. El segundo punto es que se ha

reportado que la memoria de corto plazo no requiere síntesis de proteínas y que el estudio de esta vía está directamente relacionado con estos mecanismos; por lo tanto, la retención evaluada a los 30 minutos permanece intacta, mientras que se encontró un deterioro significativo en la memoria a las 24 horas (Figura 7C). Esto indica que la adquisición inicial del aprendizaje y de la retención temprana pueden sostenerse mediante modificaciones sinápticas transitorias, independientes de la activación transcripcional, mientras que la memoria de largo plazo depende de procesos de consolidación que requieren la síntesis de nuevas proteínas (Reyes y col., 2021; Barbosa y col., 2021).

La dependencia de estado se refiere al fenómeno por el cual la recuperación de la memoria es más eficiente cuando el estado fisiológico o farmacológico durante la evocación coincide con el estado fisiológico presente durante el aprendizaje, lo que puede confundir la interpretación de los déficits cuando se emplean manipulaciones farmacológicas intracerebrales (Wang y col., 2023). Por esta razón, fue importante evaluar la dependencia de estado farmacológico replicando la administración del inhibidor durante la prueba de memoria, con el objetivo de determinar si el desempeño observado dependía del estado inducido por la microinyección y no por un déficit real en la memoria. En este trabajo se encontró que el inhibidor no generó dependencia de estado (Figura 8C); por lo que nuevamente fortalece que la inhibición de la vía MAPK/ERK interfiere con mecanismos que estabilizan la memoria, y no con la capacidad del animal para acceder a la información previamente adquirida (Ludwig y col., 2026).

Una aportación importante de esta tesis fue determinar si la inhibición de una proteína cinasa, podría inducir amnesia ante un aprendizaje incrementado. Se ha reportado ampliamente que el aprendizaje incrementado protege a la memoria ante tratamientos farmacológicos que inducen amnesia, así como de lesiones reversibles e irreversibles de estructuras relacionadas con la consolidación de la memoria (Salado-Castillo y col., 2011; Prado-Alcalá y col., 2012; Torres-García y col., 2017; Martínez-Degollado y col., 2024). Los resultados en este trabajo mostraron que el aprendizaje incrementado protegió la memoria ante la inhibición de la vía MAPK/ERK (Figura 9C), por lo tanto, se demuestra que este no es un

mecanismo importante para la formación de la memoria ante este tipo de aprendizaje. Esto permite sugerir que este tipo de experiencia es capaz de activar vías moleculares alternas que compensan la interrupción de dicha cascada (Roozendaal y col., 2022; Martínez-Degollado y col., 2024).

Por ejemplo, se ha propuesto que en la experiencia de aprendizaje se ve reflejada la entrada masiva de Ca^{2+} durante un estímulo aversivo intenso y puede activar cinasas dependientes de calcio como CaMKII y CaMKIV, las cuales son fundamentales para la activación de CREB de manera parcialmente independiente de la vía MAPK/ERK. Estudios recientes han demostrado que la actividad de CaMKII en el hipocampo es crítica para la consolidación normal de las memorias y puede sostener cambios plásticos duraderos incluso cuando otras cascadas de señalización están inhibidas, lo que sugiere que esta vía podría contribuir a compensar la inhibición de ERK bajo condiciones de alta intensidad aversiva (Montiel y col., 2025), lo cual aún no se ha demostrado.

Adicionalmente, se propone que la activación de la vía AMPc/PKA constituye un mecanismo alternativo en experiencias altamente emocionales. La liberación de neuromoduladores como la noradrenalina y la dopamina, inducida por estímulos aversivos intensos, incrementa los niveles de AMPc y activa la proteína cinasa A (PKA). Esta, a su vez, puede fosforilar directamente al factor de transcripción CREB, promoviendo la expresión de genes asociados con la consolidación de la memoria. De esta manera, la vía PKA/CREB puede actuar en paralelo a MAPK/ERK, participando a nivel transcripcional y facilitando la estabilización incluso cuando la señalización de ERK se encuentra parcialmente bloqueada (Montiel y col., 2025; Shuang y col., 2025).

Otro mecanismo importante que podría contribuir a la resistencia al efecto amnésico es la activación de la vía mTOR, que regula la traducción local de proteínas en las dendritas y es esencial para la consolidación sináptica. Durante un estímulo aversivo intenso, señales dependientes de BDNF, Akt y Ca^{2+} pueden activar mTOR, promoviendo la síntesis proteica necesaria para la estabilización estructural de las sinapsis (Autry y col., 2020). Diversos estudios han señalado

que la vía mTOR funciona como una ruta paralela clave para la consolidación de la memoria a largo plazo, lo que sugiere que su activación podría permitir la formación de memoria aun cuando la vía MAPK/ERK esté inhibida (Shuang y col., 2025), aunque esto aún no se ha demostrado.

Asimismo, la participación de la amígdala constituye un componente fundamental en la modulación emocional de la memoria. La activación intensa de la amígdala ante estímulos altamente aversivos puede potenciar la consolidación de la memoria mediante la liberación de catecolaminas y la activación de múltiples cascadas de señalización intracelular, tanto en la amígdala como en el hipocampo (Ruiz-López y col., 2021). Se ha hipotetizado que esta interacción amígdala-hipocampo fortalece la memoria emocional mediante mecanismos que no dependen exclusivamente de la señalización de ERK en el hipocampo dorsal (Cohen y col., 2022).

Además, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal durante experiencias aversivas intensas incrementa los niveles de glucocorticoides, como la corticosterona, los cuales actúan sobre receptores glucocorticoides en el hipocampo y otras regiones cerebrales (Herman y col., 2020). La activación de estos receptores puede reclutar múltiples vías de señalización, incluyendo CaMKII, BDNF, CREB, Akt y ERK, facilitando procesos transcripcionales y de plasticidad sináptica que favorecen la consolidación de memorias emocionales intensas. En este contexto, los glucocorticoides pueden contribuir a la resistencia de la memoria frente a la inhibición farmacológica de una sola vía, al promover la activación coordinada de múltiples cascadas moleculares (Herman y col, 2020; Alonso y col., 2021).

Estos mecanismos sugieren que la consolidación de la memoria aversiva no depende exclusivamente de una única vía de señalización, sino que involucra una red de cascadas moleculares. Bajo condiciones de aprendizaje moderado, la vía MAPK/ERK parece ser crítica y no fácilmente compensable; sin embargo, bajo condiciones de alta intensidad aversiva, la activación simultánea de múltiples sistemas puede permitir la consolidación aun cuando ERK esté inhibida. Esta

propuesta es consistente con trabajos recientes que proponen que la intensidad emocional determina el grado de reclutamiento de vías moleculares y regiones cerebrales adicionales durante la consolidación de la memoria (Ludwig y col., 2026; Ramos y col., 2022).

Por otro lado, lo que sí se sabe que induce un aprendizaje incrementado es que hay una liberación masiva de corticosterona en las ratas (González Franco y col., 2017); que en el estriado dorsal induce un aumento de espinogénesis, en especial de espinas tipo hongo relacionadas con la memoria (Bello-Medina y col., 2016); que hay un aumento de proteínas c-Fos en la amígdala basal (Ruiz-López y col., 2021) y de Arc en el estriado ventral (González Franco y col., 2017). Además, se ha demostrado que la administración intracerebral (González Franco y col., 2019; Medina y col., 2019) o sistémica (Díaz-Trujillo y col., 2009; Prado-Alcalá y col., 2020) de inhibidores de la síntesis de proteínas no induce amnesia cuando las ratas son sometidas a un aprendizaje incrementado, lo cual ha llevado a postular que los mecanismos neurobiológicos relacionados con la formación de la memoria de este tipo de aprendizaje son independientes de mecanismos genómicos, por lo que los resultados de esta tesis demuestran que la vía de señalización MAPK/ERK, estrechamente relacionada con mecanismos genómicos, no participa en los procesos que conducen a la formación de la memoria derivada de un aprendizaje intensificado.

VII. CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que la vía de señalización MAPK/ERK en el hipocampo dorsal participa de manera importante en la consolidación de la memoria aversiva. La inhibición de esta vía deterioró la memoria de largo plazo cuando el aprendizaje se realizó con una intensidad moderada del estímulo, sin afectar la adquisición ni la memoria de corto plazo, lo que sugiere que su función se relaciona específicamente con los procesos de consolidación. Asimismo, la ausencia de efecto con una mayor intensidad aversiva sugiere la posible participación de mecanismos moleculares alternativos que compensan la inhibición de MAPK/ERK. En conjunto, estos hallazgos contribuyen a comprender mejor los mecanismos moleculares implicados en la formación y consolidación de la memoria.

VIII. REFERENCIAS

- Albadawi, E. A. (2025). Structural and functional changes in the hippocampus induced by environmental exposures. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 30(1), 5–19. <https://doi.org/10.17712/nsj.2025.1.20240052>
- Alonso, M., Vianna, M. R., & Izquierdo, I. (2021). Signaling pathways underlying memory consolidation: Roles of MAPK/ERK and protein synthesis. *Trends in Neurosciences*, 44(5), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.003>
- Autry, A., Bambah, D. (2020). The role of brain-derived neurotrophic factor in neural circuit development and function. *Synapse Development and Maturation*, 443- 446. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823672-7.00020-X>.
- Babl, S. S., & Sigurdsson, T. (2025). The dorsal and ventral hippocampus contribute differentially to spatial working memory and spatial coding in the prefrontal cortex. *PLoS Biology*, 23(4), e3003140. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003140>
- Barbosa, R., Acevedo, L. A., & Marmorstein, R. (2021). The MEK/ERK network as a therapeutic target in human cancer. *Molecular Cancer Research: MCR*, 19(3), 361–374. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0687>
- Benear, S. L., Ngo, C. T., & Olson, I. R. (2020). Dissecting the fornix in basic memory processes and neuropsychiatric disease: A review. *Brain Connectivity*, 10(7), 331–354. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0749>
- Bello-Medina, P., Flores, G., Quirarte, G., McGaugh, J., Prado-Alcala, R. (2016). Mushroom spine dynamics in medium spiny neurons of dorsal striatum associated with memory of moderate and intense training. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 113. E6516-E6525. [10.1073/pnas.1613680113](https://doi.org/10.1073/pnas.1613680113).

Bouyeure, A., & Noulhiane, M. (2020). Memory: Normative development of memory systems. *Handbook of Clinical Neurology*, 173, 201–213. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00018-6>

Brodth, S., Inostroza, M., Niethard, N., & Born, J. (2023). Sleep-A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron*, 111(7), 1050–1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.005>

Cascella, M., & Al Khalili, Y. (2024). Short-term memory impairment. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545136/>

Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The anatomy of the hippocampus. En *Cerebral Ischemia* (pp. 17–30). Exon Publications. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575732/>

Cohen, R. T., & Kahana, M. J. (2022). A memory-based theory of emotional disorders. *Psychological Review*, 129(4), 742–776. <https://doi.org/10.1037/rev0000334>

Costa, R. M., Cohen, D., & Nicoletis, M. A. L. (2020). Dosing and specificity of intracellular kinase modulators in memory studies. *Journal of Neuroscience Research*, 98(11), 2245–2256. <https://doi.org/10.1002/jnr.24647>

Cotton, K., & Ricker, T. J. (2022). Examining the relationship between working memory consolidation and long-term consolidation. *Psychonomic Bulletin & Review*, 29(5), 1625–1648. <https://doi.org/10.3758/s13423-022-02084-2>

Cowan, E. T., Schapiro, A. C., Dunsmoor, J. E., & Murty, V. P. (2021). Memory consolidation as an adaptive process. *Psychonomic Bulletin & Review*, 28(6), 1796–1810. <https://doi.org/10.3758/s13423-021-01978-x>

Damis, L. F. (2022). The role of implicit memory in the development and recovery from trauma-related disorders. *NeuroSci*, 3(1), 63–88. <https://doi.org/10.3390/neurosci3010005>

Danieli, K., Guyon, A., & Bethus, I. (2023). Episodic Memory formation: A review of complex Hippocampus input pathways. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 126(110757), 110757. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110757>

Díaz-Trujillo, A., Contreras, J., Medina, A., Silveyra-Leon, G., Antaramian, A., Quirarte, G., Prado-Alcala, R. (2009). Enhanced inhibitory avoidance learning prevents the long-term memory-impairing effects of cycloheximide, a protein synthesis inhibitor. *Neurobiology of Learning and Memory*. 91. 310-314. [10.1016/j.nlm.2008.10.006](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.10.006).

Eyileten, C., Sharif, L., Wicik, Z., Jakubik, D., Jarosz-Popek, J., Soplinska, A., Postula, M., Czlonkowska, A., Kaplon-Cieslicka, A., & Mirowska-Guzel, D. (2021). The relation of the brain-derived neurotrophic factor with MicroRNAs in neurodegenerative diseases and ischemic stroke. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 329–347. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02101-2>

Feliciano-Ramos, P. A., Galazo, M., Penagos, H., & Wilson, M. (2023). Hippocampal memory reactivation during sleep is correlated with specific cortical states of the retrosplenial and prefrontal cortices. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 30(9), 221–236. <https://doi.org/10.1101/lm.053834.123>

Gascó, H., Bernal, F., Castillo-Gómez, E., & Olucha-Bordonau, F. E. (2020). MAP/ERK signaling in developing cognitive and emotional function and its effect on pathological and neurodegenerative processes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4471. <https://doi.org/10.3390/ijms21124471>

Gómez, D., Miranda, M. I., Ramos, K., & Rattoni, F. (2023). Transforming experiences: Neurobiology of memory updating/editing. *Frontiers in systems neuroscience*, 17, 1103770. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1103770>

González-Franco, D., Ramírez-Amaya, V., Joseph-Bravo, P., Prado-Alcala, R., Quirarte, G. (2017). Differential Arc protein expression in dorsal and ventral striatum after moderate and intense inhibitory avoidance training. *Neurobiology of Learning and Memory*. 140. [10.1016/j.nlm.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.02.001).

González-Franco, D., Bello-Medina, P., Serafín, N., Prado-Alcalá, R., Quirarte, G. (2019). Effects of anisomycin infusions into the dorsal striatum on memory consolidation of intense training and neurotransmitter activity. *Brain Research Bulletin*. 150. 10.1016/j.brainresbull.2019.06.005.

Goto, A. (2022). Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neuroscience Research*, 183, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.05.008>

Guskjolen, A., & Cembrowski, M. S. (2023). Engram neurons: Encoding, consolidation, retrieval, and forgetting of memory. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3207–3219. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02137-5>

Guzmán-Ramos, K., Osorio-Gómez, D., & Bermúdez-Rattoni, F. (2022). Cognitive impairment in Alzheimer's and metabolic diseases: A catecholaminergic hypothesis. *Neuroscience*, 497, 308–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.05.031>

Hassan, R.M., Elsayed, N.S., Assaf, N. *et al.* Limettin and PD98059 Mitigated Alzheimer's Disease Like Pathology Induced by Streptozotocin in Mouse Model: Role of *p*-ERK1/2/*p*-GSK-3 β /*p*-CREB/BDNF Pathway. *J Neuroimmune Pharmacol* 20, 55 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11481-025-10211-8>

Hernández-Frausto, M., & Vivar, C. (2024). Entorhinal cortex-hippocampal circuit connectivity in health and disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 18, 1448791. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1448791>

Herman, JP., Nawreen, N., Smail, M., Cotella, E. (2020). Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture. *Stress*, 23(6), 617–632. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1859475>

Huang, C.-C., Rolls, E. T., Hsu, C.-C. H., Feng, J., & Lin, C.-P. (2021). Extensive cortical connectivity of the human hippocampal memory system: Beyond the “what” and “where” dual stream model. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 31(10), 4652–4669. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab113>

Jawabri, K. H., & Cascella, M. (2023). Physiology, explicit memory. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554551/>

Jiang, X., Li, F., Zhao, H., Wang, J., Shao, J., Xu, S., Zhang, S., Chen, W., Tang, X., Chen, Y., Wu, M., Ma, W., Wang, M., & Chen, T. (2024). Long term memory: The foundation of AI self-evolution. *ArXiv*, *abs/2410.15665*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2410.15665>

Jimenez, J. C., Su, K., Goldberg, A. R., Luna, V. M., Biane, J. S., Ordek, G., Zhou, P., Ong, S. K., Wright, M. A., Zweifel, L., & Paninski, L. (2020). Anxiety cells in a hippocampal–hypothalamic circuit. *Neuron*, *97*(3), 670–683.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.016>

King, J.-R., & Wyart, V. (2021). The human brain encodes a chronicle of visual events at each instant of time through the multiplexing of traveling waves. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *41*(34), 7224–7233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2098-20.2021>

Kolibius, L. D., Josselyn, S. A., & Hanslmayr, S. (2025). On the origin of memory neurons in the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, *29*(5), 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2025.01.013>

Kumar, J., Patel, T., Sugandh, F., Dev, J., Kumar, U., Adeeb, M., Kachhadia, M. P., Puri, P., Prachi, F., Zaman, M. U., Kumar, S., Varrassi, G., & Syed, A. R. S. (2023). Innovative approaches and therapies to enhance neuroplasticity and promote recovery in patients with neurological disorders: A narrative review. *Cureus*, *15*(7), e41914. <https://doi.org/10.7759/cureus.41914>

Lafontaine, M. P., Knoth, I. S., & Lippé, S. (2020). Learning abilities. *Handbook of Clinical Neurology*, *173*, 241–254. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00021-6>

Leschik, J. (2025). Aversive memory engrams in the hippocampus. *Brain Organoid and Systems Neuroscience Journal*, *3*, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.bosn.2025.04.003>

Luboeinski, J., & Tetzlaff, C. (2021). Memory consolidation and improvement by synaptic tagging and capture in recurrent neural networks. *Communications Biology*, 4(1), 275. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01778-y>

Ludwig, J.R., Dalferth, T.F., Fujita, G.V.R. (2026). MAPK/ERK pathway is necessary to the reconsolidation of fear memory in male and female rats. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-025-07002-7>

Martínez-Degollado M, Medina AC, Bello-Medina PC, Quirarte GL, Prado-Alcalá RA. (2024). Intense training prevents the amnestic effect of inactivation of dorsomedial striatum and induces high resistance to extinction. *PLoS ONE* 19(6): e0305066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305066>

McNaughton, N., & Bannerman, D. (2024). The homogenous hippocampus: How hippocampal cells process available and potential goals. *Progress in Neurobiology*, 240(102653), 102653. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102653>

McNaughton, N., & Vann, S. D. (2022). Construction of complex memories via parallel distributed cortical-subcortical iterative integration. *Trends in Neurosciences*, 45(7), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.04.006>

Megías M, Molist P, & Pombal MA. (2023). Atlas de histología vegetal y animal. <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Medina, A., Torres-García, M., Rodríguez-Serrano, L., Bello-Medina, P., Quirarte, G., Mcgaugh, J., Prado-Alcala, R. (2019). Inhibition of transcription and translation in dorsal hippocampus does not interfere with consolidation of memory of intense training. *Neurobiology of Learning and Memory*. 166. 107092. [10.1016/j.nlm.2019.107092](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107092).

Molina, J., Hidalgo, R., Ortiz, D., & Villegas, A. (2020). Mejoramiento en el desempeño cognitivo a través de la asimilación, consolidación y transferencia. En *Aplicaciones multidisciplinares sobre la cognición y el comportamiento* (pp. 155–174). Editora Nómada.

Montiel, I., Bello-Medina, P. C., Prado-Alcalá, R. A., Quirarte, G. L., Verdín-Ruvalcaba, L. A., Marín-Juárez, T. A., & Medina, A. C. (2025). Involvement of kinases in memory consolidation of inhibitory avoidance training. *Reviews in the Neurosciences*, *36*(2), 189–208. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2024-0093>

Mozzarelli, A. M., Simanshu, D. K., & Castel, P. (2024). Functional and structural insights into RAS effector proteins. *Molecular Cell*, *84*(15), 2807–2821. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.06.027>

Ng, G. Y. Q., Loh, Z. W.-L., Fann, D. Y., Mallilankaraman, K., Arumugam, T. V., & Hande, M. P. (2024). Role of mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways in metabolic diseases. *Genome Integrity*, *15*, e20230003. <https://doi.org/10.14293/genint.14.1.004>

Okado, Y., & Stark, C. (2003). Neural processing associated with true and false memory retrieval. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *3*(4), 323–334. <https://doi.org/10.3758/cabn.3.4.323>

Okuda, K., Højgaard, K., Privitera, L., Bayraktar, G., & Takeuchi, T. (2021). Initial memory consolidation and the synaptic tagging and capture hypothesis. *The European Journal of Neuroscience*, *54*(8), 6826–6849. <https://doi.org/10.1111/ejn.14902>

Ortega-de San Luis, C., & Ryan, T. J. (2022). Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram. *The Journal of Biological Chemistry*, *298*(5), 101866. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101866>

Paré, D., & Headley, D. B. (2023). The amygdala mediates the facilitating influence of emotions on memory through multiple interacting mechanisms. *Neurobiology of Stress*, *24*(100529), 100529. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100529>

Paul, C. A., Beltz, B., & Berger-Sweeney, J. (2008). The nissl stain: a stain for cell bodies in brain sections. *CSH Protocols*, *2008*(9), db.prot4805. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4805>

Paxinos, G., & Watson, C. (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates. *Elsevier Science & Technology*. <https://www.sciencedirect.com/book/9780125476201/the-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates#book-info>

Peng, X., & Burwell, R. D. (2021). Beyond the hippocampus: The role of parahippocampal-prefrontal communication in context-modulated behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, 185(107520), 107520. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107520>

Prado-Alcalá, R. A., González-Salinas, S., Antaramián, A., Quirarte, G. L., Bello-Medina, P. C., & Medina, A. C. (2020). Imbalance in cerebral protein homeostasis: Effects on memory consolidation. *Behavioural Brain Research*, 393(112767), 112767. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112767>

Prado-Alcala, R., Medina, A., Serafin, N., Quirarte, G. (2012). Intense emotional experiences and enhanced training prevent memory loss induced by post-training amnesic treatments administered to the striatum, amygdala, hippocampus or substantia nigra. *Reviews in the neurosciences*. 1-8. 10.1515/revneuro-2012-0061.

Rakesh, D., McLaughlin, K., & Sheridan, M. (2024). Environmental contributions to cognitive development: The role of cognitive stimulation. *Developmental Review: DR*, 73(101135), 101135. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2024.101135>

Ramos, S., Feld, M., Fustiñana, M. (2022). Contributions of extracellular-signal regulated kinase 1/2 activity to the memory trace. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.988790>.

Raven, F., Bolsius, Y. G., van Renssen, L. V., Meijer, E. L., van der Zee, E. A., Meerlo, P., & Havekes, R. (2021). Elucidating the role of protein synthesis in hippocampus-dependent memory consolidation across the day and night. *The European Journal of Neuroscience*, 54(8), 6972–6981. <https://doi.org/10.1111/ejn.14684>

Reyes, I., Samer., Kreutz, M., Oelschlegel, A. (2021). Molecular Mechanisms of Memory Consolidation That Operate During Sleep. *Frontiers*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.767384>

Roozendaal, B., Hermans, E. J., & McGaugh, J. L. (2022). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 23(7), 423–438. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00577-0>

Ruíz-Lopez, C., Medina, AC., Bello-Medina, P.C., Quirarte, G.L., Prado-Alcalá, RA. (2021). Recruitment of neurons in basolateral amygdala after intense training produces a stronger memory trace. *Neurobiology of Learning and Memory*, 181, 107428. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107428>

Runge, K., Cardoso, C., Chevigny, A. (2020). Dendritic Spine Plasticity: Function and Mechanisms. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00036>

Salado-Castillo, R., Sanchez-Alavez, M., Quirarte ,G., García, M., Prado-Alcala, R. (2011). Enhanced training protects memory against amnesia produced by concurrent inactivation of amygdala and striatum, amygdala and substantia nigra, or striatum and substantia nigra. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 5. 83. [10.3389/fnbeh.2011.00083](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00083).

Schwabe, L., Hermans, E. J., Joëls, M., & Roozendaal, B. (2022). Mechanisms of memory under stress. *Neuron*, 110(9), 1450–1467. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.02.020>

Sheng, P., Zang, Y., Zhang, J., Wang, H., Ren, B. (2010). ERK in Learning and Memory: A Review of Recent Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11(1), 222-232; <https://doi.org/10.3390/ijms11010222>

Shuang, Z., Zhao, W., Wang, Z., Chen, X., Zong, F., Zhang, H. (2025). The regulation and mechanism of the cAMP-PKA pathway on PTSD-like behaviors exacerbated by alcohol exposure. *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1592187>

- Simons, J. S., Ritchey, M., & Fernyhough, C. (2022). Brain mechanisms underlying the subjective experience of remembering. *Annual Review of Psychology*, 73(1), 159–186. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-030221-025439>
- Soliani, A. G., Baptista, J. S., Muratori, B. G., Correa, L. A., & Cerutti, S. M. (2024). Linking new information to a short-lasting memory trace induces consolidation in the hippocampus. *iScience*, 27(12), 111320. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111320>
- Sridhar, S., Khamaj, A., & Asthana, M. K. (2023). Cognitive neuroscience perspective on memory: overview and summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 1217093. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1217093>
- Sun, D., Mei, L., & Xiong, W.-C. (2023). Dorsal dentate gyrus, a key regulator for mood and psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 93(12), 1071–1080. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.005>
- Thomas, G. M., & Huganir, R. L. (2021). MAPK/ERK signaling in synaptic plasticity and memory: Dose-dependent pharmacology and specificity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 61, 473–497. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030320-123214>
- Tsai, T.-C., Fang, Y.-S., Hung, Y.-C., Hung, L.-C., & Hsu, K.-S. (2022). A dorsal CA2 to ventral CA1 circuit contributes to oxytocinergic modulation of long-term social recognition memory. *Journal of Biomedical Science*, 29(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00834->
- Torres-García, M., Medina, A., Quirarte, G., Prado-Alcala, R. (2017). Differential Effects of Inactivation of Discrete Regions of Medial Prefrontal Cortex on Memory Consolidation of Moderate and Intense Inhibitory Avoidance Training. *Frontiers in Pharmacology*. 8. 842. [10.3389/fphar.2017.00842](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00842).
- Wang, F., Chen, X., Bo, B., Zhang, T., Liu, K., Jiang, J., Wang, Y., Xie, H., Liang, Z., & Guan, J. S. (2023). State-dependent memory retrieval: insights from neural

dynamics and behavioral perspectives. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 30(12), 325–337. <https://doi.org/10.1101/lm.053893.123>

Wang, M., Fraize, N., Yin, L., Yuan, R., Petsagourakis, D., Wann, E., Muzzio, I., & Frankland, W. (2020). Differential Roles of dorsal and ventral hippocampus in memory generalization. *Current Biology*, 30(3), 491–499.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.12.010>