



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA, BIOFÍSICA y NEUROCIENCIAS.

**Modificaciones en la expresión de c-Fos en el sistema límbico-cortical
en el modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral**

TESIS

Que presenta

M. en C. Tomas Monfil de los Santos

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias.

En la especialidad de Neurobiología Celular y Molecular

Directores de tesis: Dr. Julio César Morales Medina
Dr. Gonzalo Flores Álvarez.

Ciudad de México

Agosto 2023

Agradecimientos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca (No. de becario: 438435) por el apoyo otorgado al proyecto.

Al laboratorio de Neuropsiquiatría del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al Centro de investigación en Reproducción Animal Dr. Carlos Beyer del CINVESTAV, por permitirme desarrollar este proyecto en sus instalaciones.

Al Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional.

En particular, me gustaría dar las gracias al Dr. Gonzalo Flores Álvarez por su apoyo incondicional, su sabiduría y paciencia para este trabajo

Al Dr. Julio César Morales Medina por la dirección y revisión de este trabajo y al Dr. Benjamín Florán Garduño y al Dr. Fidel de la Cruz López por su apoyo al proyecto y por ser parte del comité tutorial.

A los revisores de tesis Dr. Benjamín Florán Garduño Dra. Linda Garces Ramírez, Dr. Rubén Gerardo Contreras Patiño, Dr. Fidel de la Cruz López, por sus valiosos comentarios y opiniones.

Estoy especialmente agradecido a mi bellísima mujer Reyna Quintanar por su incondicional estímulo y apoyo en todo momento.

Dedicatorias.

A mi mamá y mi papá, que siempre me impulsan y me llenan de fuerza para seguir.

A mis increíbles hermanos por seguir creyendo en mí, por animarme y apoyarme incondicionalmente en todos mis proyectos, hermanos los amo.

Una dedicatoria especial a mi Reyna Quintanar, que junto con mi hermoso Christopher cambiaban los tiempos difíciles y las malas rachas en oportunidades de crecer, especialmente cuando la finalización de este trabajo parecía muy lejos de hacerse realidad, también este logro es de ustedes, los amo.

ÍNDICE

Resumen

Abstract

Lista de figuras

1. Introducción

1.1. Esquizofrenia

1.2. Etiología de la esquizofrenia

1.3. Fisiopatología y neuropatología de la esquizofrenia

1.3.1 Fisiopatología del hipocampo y la corteza prefrontal
en la esquizofrenia

1.4. Hipótesis de la esquizofrenia

1.4.1 Dopamina

1.4.2 Serotonina

1.4.3 Glutamato

1.4.4 GABA

2. Hipótesis de desconexión

3. Neurodesarrollo y la esquizofrenia

4. Esquizofrenia y el sistema límbico

4.1 Corteza prefrontal

4.2 Hipocampo

4.3 Amígdala

4.4 Núcleo accumbens

4.5 Septum lateral

4.6 Núcleo mediodorsal del tálamo

4.7 Corteza entorrinal

4.8 Corteza perirrinal

5. Neurobiología de los síntomas de la esquizofrenia en el sistema límbico-cortical

6. Modelo animal de Lesión neonatal del hipocampo ventral

6.1. Modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral y su relación con la
Esquizofrenia

7. c-Fos

8. Justificación

9. Hipótesis

10. Objetivo general

11. Objetivos particulares

12. Métodos

12.1 Grupos experimentales

12.2 Lesión neonatal del hipocampo ventral

12.3 Pruebas conductuales

12.3.1 Actividad locomotora

12.3.2 Interacción social

12.3.3 Reconocimiento de objetos novedosos

12.3.4 Inmunohistoquímica c-Fos

13. Resultados

13.1. Actividad locomotora

13.2. Análisis inmunohistoquímico c-Fos

13.3 Interacción social

13.4. Análisis inmunohistoquímico c-Fos

13.5 Reconocimiento de objeto novedoso

13.6. Análisis inmunohistoquímico c-Fos

14. Discusión

15. Conclusión

16. Referencias

RESUMEN.

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Esta enfermedad se ha concebido como un desorden cerebral que afecta la estructura y función de regiones corticales y subcorticales. La esquizofrenia está caracterizada por síntomas que se han agrupado en tres tipos: positivos, negativos y cognitivos, estos síntomas son consecuencia de una alteración en la actividad de varias áreas cerebrales, principalmente regiones frontales y temporales. Las alteraciones en la región frontal afectan principalmente funciones cognitivas como la memoria de trabajo, la atención, las funciones emocionales y el control ejecutivo. La lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV), es un modelo animal para el estudio de la esquizofrenia ampliamente utilizado. Dicho modelo se induce con una lesión excitotóxica en el hipocampo de cerebro inmaduro de ratas neonatas. En la etapa adulta, las ratas con LNHV han mostrado alteraciones en la actividad locomotora, interacción social y en las memorias de trabajo y espacial, estas conductas se pueden asociar con los síntomas positivos, negativos y cognitivos respectivamente. En el presente estudio se utilizó el marcador de actividad neuronal c-Fos para analizar las alteraciones en los circuitos que conectan al sistema límbico-cortical para conocer las modificaciones en la actividad de las estructuras involucradas en la expresión conductual y de los procesos de aprendizaje y memoria en el modelo de LNHV. Para ello se utilizaron crías macho de la cepa Sprague-Dawley que se lesionaron al día post natal 7 mediante una administración de ácido iboténico en el hipocampo ventral. Al llegar a la edad de 60 días post natales se realizaron las pruebas conductuales (actividad locomotora, interacción social y el reconocimiento de objeto novedoso).

LNHV indujo un incremento en la actividad locomotora en comparación con el grupo lesión falsa (Sham), este incremento coincidió con el aumento en la expresión de c-Fos en la corteza prefrontal medial y en la región CA1 del hipocampo dorsal. Además, la LNHV redujo el tiempo de interacción social y el número de contactos sociales, que se asoció con una disminución en la expresión de c-Fos en la corteza prefrontal medial. Finalmente, la LNHV indujo una alteración en la memoria a corto y a largo plazo en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, que se relaciona con la disminución en la expresión de c-Fos en la corteza prefrontal medial y un incremento en la expresión de c-Fos en la región CA1 del hipocampo dorsal. Estos resultados indican que la modificación en la expresión de c-Fos sugiere una alteración en la conectividad en el circuito límbico-cortical resultante de anomalías en el neurodesarrollo del hipocampo ventral, generando alteraciones en las respuestas conductuales.

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychiatric illness that affects approximately 1% of the world's population. This illness has been conceived as a brain disorder that impacts the structure and function of cortical and subcortical regions. Schizophrenia is characterized by symptoms that have been grouped into three types, positive, negative and cognitive. These symptoms results from an alteration in the activity of various brain areas, primarily frontal and temporal regions. Alterations in the frontal región mainly affectcognitive functions such as working memory, attention, emotional functions, and executive control. Neonatal ventral hippocampal lesión (NVHL) is an extensively used animal model. This model is induced by an excitotoxic injury to the hippocampus in the immature brains of neonatal rats. In adulthood, rats with NVHL have exhibited alterations in locomotor activity, social interaction and working and spatial memories. These behaviors can be associated with positive, negative and cognitive symptoms respectively. In the present study, neuronal activity marker c-Fos was used to analyze alterations in the circuits connecting the limbic-cortical system to understand modifications in the activity of this system in the processes of learning and memory in the NVHL model. For this pourpose, male offspring of the Sprague-Dawley starin were used, which were lesione don postnatal day 7 through the administration of ibotenic acid in the ventral hippocampus. Behavioral test (locomotor activity, social interaction and novel object recognition), were conducted when the rats reached 60 days postnatal. The NVHL induce an increase in locomotor activity compared to the sham lesión group. this increase coincided with the upregulation of c-Fos expresssion in the medial prefrontal cortex and the CA1 region of the dorsal hippocampus. Furthermore, NVHL reduced the time of social interaction and the number of social contacts, wich was associated with a decrease in c-Fos expresión in the medial prefrontal cortex. Finally, NVHL induced an impairment in both short-term and long-term memory in the novel object recognition test, which is linked to decreased c-Fos expresión in the medial prefrontal cortex and an increase in c-Fos expresión in the CA1 region of the dorsal hippocampus. These results suggest that the changes in c-Fos expresión indicate an alteration in conectivity within the limbic-cortical circuit resulting from abnormalities in the neurodevelopment of the ventral hippocampus, leading to behavioral responses alterations.

Lista de figuras.

- Figura 1. Representación esquemática de los genes que confieren riesgo para la esquizofrenia
- Figura 2. Esquema representativo de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia
- Figura 3. Esquema representativo de la hipótesis serotoninérgica de la esquizofrenia
- Figura 4. Esquema representativo de la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia
- Figura 5. Esquema del sistema meso-cortico-límbico de la rata y sus proyecciones
- Figura 6. Representación de los circuitos implicados en los síntomas psicóticos de la esquizofrenia
- Figura 7. Diseño experimental
- Figura 8. Regiones analizadas para cada objetivo
- Figura 9. Resultados actividad locomotora
- Figura 10. Expresión de c-Fos en CA1 del hipocampo dorsal en la prueba de actividad locomotora
- Figura 11. Expresión de c-Fos en el giro dentado del hipocampo dorsal en la prueba de actividad locomotora
- Figura 12. Expresión de c-Fos en CPFm en la prueba de actividad locomotora
- Figura 13. Expresión de c-Fos de las regiones core y shell del NAcc en la prueba de actividad locomotora
- Figura 14. Expresión de c-Fos de la región amígdala basolateral en la prueba de actividad locomotora
- Figura 15. Resultados interacción social del tiempo total de contacto social en la prueba de interacción social
- Figura 16. Resultados interacción social del número de contactos en la prueba de interacción social
- Figura 17. Expresión de c-Fos en CPFm en la prueba de interacción social
- Figura 18. Resultados de la prueba de reconocimiento de objeto novedoso
- Figura 19. Expresión de c-Fos en CA1 del hipocampo dorsal en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso
- Figura 20. Expresión de c-Fos en CA3 y giro dentado del hipocampo dorsal en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso
- Figura 21. Expresión de c-Fos en CPFm en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso
- Figura 22. Expresión de c-Fos en las cortezas entorrinal y peirrinial en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso
- Figura 23. Expresión de c-Fos en el núcleo mediodorsal del tálamo en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso.

1. Introducción.

1.1 Esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición psiquiátrica compleja que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial (Tseng et al., 2009; Flores y Atzori, 2014) a pesar de las grandes diferencias ambientales y socioeconómicas (Balter M, 2017). Además, su etiología y fisiopatología aún no están completamente determinadas. Este desorden se caracteriza por perturbaciones profundas de las funciones mentales, así como por una pérdida del contacto con la realidad y una disrupción del pensamiento, la percepción, el humor, y el movimiento; acompañados de déficits cognitivos y depresión (Tseng et al., 2009) El comienzo de la esquizofrenia ocurre típicamente durante el periodo final de la adolescencia y el comienzo de la edad adulta. En hombres la esquizofrenia es ligeramente más frecuente que en mujeres (1.4/1 respectivamente), con un desarrollo más severo y con una edad pico de comienzo de 20-24 años (Kahn et al., 2015). Se ha postulado que el mecanismo que sustenta el comienzo tardío de la enfermedad en mujeres son los efectos de los estrógenos, los cuales reducen la sensibilidad del receptor dopaminérgico D2 en el sistema nervioso central (Mueser y McGurk, 2004).

La esquizofrenia se caracteriza por tres amplios tipos de síntomas que incluyen los positivos, los negativos y los cognitivos. Los síntomas positivos o psicóticos involucran la pérdida de contacto con la realidad como delirios (falsas creencias) los más comunes son delirios de persecución, de control, de grandeza o somáticos; alucinaciones (percepciones no compartidas por otros), los tipos de alucinación en la esquizofrenia son auditivos, visuales, olfativos, gustativos o táctiles, además, la presencia y severidad de estos síntomas es de recurrencia episódica. Algunos síntomas positivos se han atribuido a la hiperactividad dopaminérgica en regiones del sistema límbico (Tandon et al., 2009).

Los síntomas negativos son estados de déficit en los cuales los procesos básicos emocionales y conductuales están disminuidos o ausentes, los más comunes son

aplanamiento emocional (expresión facial inmóvil, tono de voz monótono), anhedonia (falta de placer), abulia o apatía (habilidad disminuida para iniciar o seguir adelante con planes) y alogia (una reducción en el contenido y la calidad del habla). Se cree que estas alteraciones derivan de un hipofuncionamiento en la corteza prefrontal (CPF) (Catani et al., 2013). Finalmente, el deterioro cognitivo en la esquizofrenia incluye problemas con la atención y la concentración, con la velocidad psicomotora, con el aprendizaje y la memoria, así como con las funciones ejecutivas (pensamiento abstracto y resolución de problemas). Estos deterioros cognitivos también están asociados a alteraciones en el lóbulo frontal (Mueser y McGurk, 2004).

1.2 Etiología de la esquizofrenia.

La marcada heterogeneidad en la etiología sugiere que la esquizofrenia es una enfermedad con numerosos y variados mecanismos fisiopatológicos que afectan la función cerebral. En la ausencia de lesiones anatómicas focales o de hipótesis bien definidas, los mecanismos biológicos de la esquizofrenia han sido difíciles de definir (Gejman y Sanders, 2012).

Actualmente se sabe qué factores genéticos y ambientales intervienen en el desarrollo de la esquizofrenia. La proporción de la esquizofrenia entre parientes es alta, por lo que el riesgo se incrementa (10 veces) con la presencia de un miembro familiar de primer grado afectado. Sin embargo, la transmisión genética no parece seguir los patrones de heredabilidad Mendeliana de un solo gen, por lo que probablemente existen varios genes que confieren susceptibilidad, cada uno con un efecto pequeño y actuando en colaboración con factores ambientales (Mueser y McGurk, 2004). Aunque se han encontrado genes con la fuerza suficiente para generar un riesgo alto para la esquizofrenia su incidencia en la población general es rara por lo que son relevantes para un pequeño número de casos de esquizofrenia. Por otro lado, los genes más comunes tienen un menor efecto en el desencadenamiento de la esquizofrenia siendo más complicados de detectar (Balter M, 2017). Además, el efecto de los genes implicados depende de la interacción entre estos y de la interacción con factores ambientales, tanto biológicos como

psicosociales. Los genes candidatos están involucrados en el desarrollo del cerebro, la conectividad neuronal, función sináptica y los sistemas de neurotransmisión un ejemplo de estos se muestra en la figura 1. El riesgo de desarrollar esquizofrenia se incrementa en el orden de 2 a 5 veces (Olivan, 2016) por eventos prenatales y perinatales que comprenden infecciones maternas como la influenza, la rubeola (respuestas inflamatorias a una infección, específicamente las que involucran a citosinas las cuales pueden tener efectos neurotóxicos en el desarrollo del cerebro), la malnutrición, diabetes mellitus y fumar durante el embarazo, así como complicaciones obstétricas asociadas a hipoxia (mediadas por efectos excitotóxicos en el cerebro neonatal) estas complicaciones no conducen a la esquizofrenia pero podrían interactuar con la vulnerabilidad genética para incrementar el riesgo para la enfermedad.

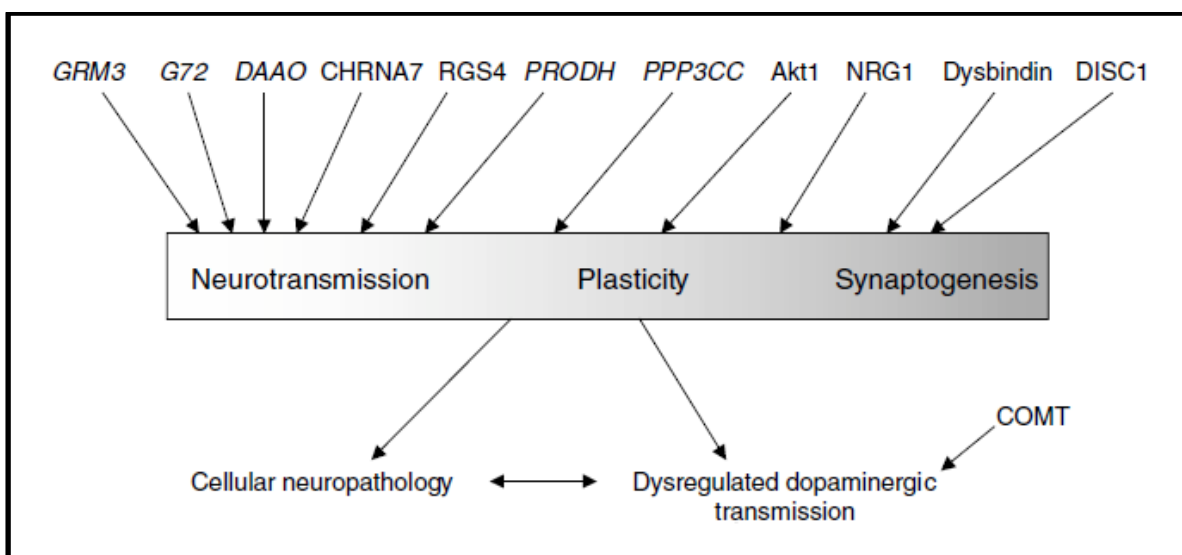


Figura 1. Representación esquemática de los genes que confieren riesgo para la esquizofrenia. Modificado de Harrison y Weinberger, 2005.

Varias líneas de evidencia sugieren que un desarrollo anormal en la conectividad cerebral tiene un papel importante en la etiología de la esquizofrenia. Primeramente, estudios estructurales y funcionales revelaron que familiares no afectados de pacientes a menudo muestran alteraciones en las redes neuronales similares a las observadas en sujetos afectados lo que sugiere una base genética. Además, la descendencia de pacientes afectados por la esquizofrenia también presenta niveles bajos de conectividad, deficiencia en la comunicación y variantes genéticas que

confieren riesgo están asociadas con alteraciones topológicas y alteraciones en la conectividad, estas alteraciones imitan a las que se presentan en la esquizofrenia, estos datos sugieren una vulnerabilidad genética heredada en circuitos específicos interactúa que con factores ambientales provocan la enfermedad (Van den Heuvel y Fornito, 2014).

Además, la neuropatología de la esquizofrenia radica en una maduración anormal de la conectividad en la CPF, probablemente debido a una poda sináptica excesiva, así como anomalías pre y postsinápticas en interneuronas GABAérgicas (Keshavan et al., 1994). Las interneuronas constituyen aproximadamente el 20% de la población neuronal de la corteza y son una población heterogénea que varía en morfología, en sus propiedades electrofisiológicas, en su distribución laminar, en la inervación de neuronas piramidales y en la expresión de marcadores bioquímicos como GAD67, parvalbumina, somatostatina, neuropéptido Y, y la colecistocinina (Fung et al., 2010).

Existen teorías de la esquizofrenia que involucran una neurotransmisión alterada en los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico y serotoninérgico. Además, la evidencia acerca de la esquizofrenia como un desorden del desarrollo del cerebro, la cual señala que anomalías en el neurodesarrollo temprano incrementan el riesgo del desarrollo subsecuente de los síntomas clínicos. En esta hipótesis la esquizofrenia se asocia a una lesión sutil y estática causada por una combinación de factores ambientales y/o genéticos que eventualmente interactúan con procesos de maduración normales del cerebro para facilitar los síntomas como la psicosis (Cannon et al., 2002).

1.3 Fisiopatología y neuropatología de la esquizofrenia.

Estudios han sugerido que los cerebros de individuos esquizofrénicos tienen anomalías celulares severas, aunque esto no ha sido completamente confirmado lo que indica que una patología severa del cerebro no es característica de la esquizofrenia. Sin embargo, los estudios se han enfocado en marcadores moleculares de una patología más sutil que involucra primeramente un estado

funcional de poblaciones celulares específicas y en la arquitectura de la comunicación célula-célula (Selten et al., 2018).

La mayoría de estudios *post mortem* muestran disminución en la masa del cerebro y un volumen ventricular incrementado. Estos estudios también sugieren que el lóbulo temporal y lo que corresponde al cuerno temporal del ventrículo son los más afectados. También se ha encontrado que hay disminución en el volumen de la materia gris en la esquizofrenia, dicha disminución es pronunciada en estructuras corticales como el lóbulo temporal, especialmente en estructuras mediales como el hipocampo (cuerno de Ammón, el giro dentado y el complejo subicular) y las cortezas perirrinal, entorrinal y parahipocampal adyacentes (Wong y Van Tol, 2003). Estos hallazgos sugieren que los cambios estructurales macroscópicos vistos en cerebros de esquizofrénicos pueden reflejar la vulnerabilidad genética subyacente a la enfermedad, y la magnitud de los cambios ha sido correlacionada con la expresión clínica de los síntomas. De hecho, el grado de desórdenes del pensamiento y la severidad de las alucinaciones auditivas se correlaciona inversamente con el tamaño del giro superior temporal (Wong y Van Tol, 2003). Además, la reducción del tamaño de las neuronas del hipocampo en la esquizofrenia se reportó en varios estudios y ha sido apoyado por hallazgos de marcadores dendríticos y presinápticos disminuidos como SNAP-25, complexina II, y de la proteína asociada a microtúbulos MAP-2. También se han encontrado niveles reducidos del marcador neuronal/axonal N-acetil-aspartato (NAA) usado para medir la pérdida o disfunción neuronal, en la CPF dorsolateral y en el hipocampo en la esquizofrenia. Estudios con tinción de Nissl encontraron desorientación de neuronas piramidales en el hipocampo y la densidad celular en las capas I y II de la corteza entorrinal rostral disminuida (en la amígdala e hipocampo); y un agrupamiento anormal en capas más profundas de la corteza. También se encontró una disminución en el número de neuronas GABAérgicas en la CPF (Wong y Van Tol, 2003). Se ha mostrado que hay una disminución en el número total de neuronas, de células gliales y del volumen de la materia gris en el núcleo accumbens en pacientes esquizofrénicos (Pakkenberg, 1990; De Rossi et al., 2016).

El agrandamiento del sistema ventricular es el hallazgo más frecuentemente en la esquizofrenia, específicamente de los ventrículos laterales y el tercero; este agrandamiento se acompaña generalmente de reducciones en el volumen cerebral y en la materia gris cortical. Regiones como los lóbulos frontales, la amígdala, el hipocampo, el tálamo, el lóbulo temporal medial, el giro del cíngulo, y el giro superior temporal tienen una disminución en su volumen en pacientes esquizofrénicos en comparación con los controles. Las anomalías estructurales del cerebro en la esquizofrenia involucran regiones temporales, frontales y límbicas, con cambios microscópicos sutiles que producen una variedad de manifestaciones clínicas.

1.3.1. Fisiopatología del hipocampo y la corteza prefrontal en la esquizofrenia.

La CPF es una estructura crítica para los procesos cognitivos de alto orden y para la regulación emocional. La corteza de primates está organizada en varias subregiones que pueden ser separadas en una división dorsolateral involucrada en funciones cognitivas como el control ejecutivo, la atención y la memoria de trabajo y otra división ventromedial (orbitomedial) involucrada en regulación emocional y motivacional. En roedores se divide en medial, lateral y ventral (Sigurdsson y Duvarci, 2016). La CPF medial (CPFm) consiste en cuatro subdivisiones principales que van de dorsal a ventral: las cortezas medial agranular (AGm) (o medial precentral), anterior cingulada (AC), prelímbica (PL) y la infralímbica (IL). La CPFm se ha asociado a diversas funciones como el control oculomotor, procesos de atención, actividad visceromotor, toma de decisiones conductas dirigidas a una meta y memoria de trabajo, las regiones dorsales de CPFm (AG y AC) están implicadas en conductas motoras, la región ventral (IL y PL) están asociadas a con varios procesos emocionales cognitivos y mnemónicos (Hoover y Vertes, 2007). La CPF está conectada con el tronco cerebral, el tálamo, los ganglios basales y el sistema límbico, la mayoría de la conectividad con estructuras subcorticales es reciproca. Las aferencias del tronco cerebral, el diencéfalo y el sistema límbico llevan a la corteza información acerca del ambiente interno, el nivel de excitación, los impulsos y motivos del animal, y los concomitantes viscerales de la emoción. Las aferencias de la amígdala y el hipotálamo son relevantes para las funciones de integración conductual; la amígdala proyecta a las regiones ventral y medial y al

hipotálamo llevando información no solo del estado interno sino también de la significancia emocional de los estímulos sensoriales.

El hipocampo es una estructura que se encuentra en el lóbulo temporal medial que tiene un papel crítico en navegación espacial así como en diferentes formas de memoria y aprendizaje, la fuente principal de entradas es la corteza entorrinal, la cual enlaza al hipocampo con el resto de la neocorteza, el hipocampo está organizado en varios subcampos: el giro dentado, las áreas del cuerno de Ammón 1, 2, 3 y 4, en primates está organizado a lo largo de un eje longitudinal que se extiende de un polo anterior a una polo posterior; en roedores, el eje longitudinal se extiende entre los polos dorsal y ventral, que son homólogos con el polo posterior y anterior respectivamente en el primate. Las funciones asociadas al proceso de información espacial y memoria están en gran parte sustentado por su región dorsal, mientras que el hipocampo ventral esta más involucrado en conductas emocionales y motivacionales (Sigurdsson y Duvarci, 2016).

Al hipocampo y la CPF se les ha atribuido por mucho tiempo papeles cognitivos y mnemónicos. El hipocampo es importante para la memoria de largo plazo, el procesamiento espacial y contextual y el procesamiento emocional. La CPF es clave en aspectos de funciones ejecutivas, incluyendo la memoria de trabajo, procesamiento temporal, toma de decisiones, flexibilidad y conductas orientadas a un objetivo (Godsil et al., 2013). La vía hipocampo-corteza prefrontal (H-CPF) representa una proyección unidireccional significativa, es una entrada cortical directa que se origina en el hipocampo, en ratas esta vía se origina desde la región CA1 del hipocampo y del subículo, las proyecciones más fuertes se originan desde el hipocampo ventral y el subículo, las fibras cursan ipsilateralmente a través del sistema fimbria/fórnix y terminan en las áreas infralímbica, prelímbica y anterior cingulada de la CPF. En monos hay proyecciones densas que se originan de la porción rostral del área hipocampal CA1, así como del subículo y prosubiculo que proyectan a las regiones orbital y medial de la CPF.

En la región PL de la CPF las fibras terminales inervan principalmente las capas II-IV y las capas V-VI en regiones dorsales y ventrales respectivamente y todas las

capas de regiones orbitales. Además, la estimulación eléctrica en el hipocampo ventral produce excitación de latencia corta mediada por receptores glutamatérgicos tipo α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), seguido por inhibición de células piramidales, y excitación monosináptica de interneuronas GABAérgicas, lo cual parece contribuir a la inhibición por retroalimentación de esas células piramidales (Godsil et al., 2013).

El deterioro cognitivo es la principal causa de discapacidad en la esquizofrenia y hay evidencia abundante de anomalías en el hipocampo y la CPF. Se han mostrado anomalías estructurales en el hipocampo anterior y un adelgazamiento en la CPF, las cuales están asociados con la severidad de los síntomas. Además, pacientes con esquizofrenia muestran alteraciones en la integridad de la materia blanca en el hipocampo, CPF y la corteza del cíngulo anterior (ACC) (Hao et al., 2009). Además, estudios con resonancia magnética funcional (fMRI) y con imágenes de difusión por tensor (DTI) en pacientes con esquizofrenia han mostrado un acoplo funcional aberrante entre el hipocampo y la CPF durante reposo. También los pacientes muestran una activación anormal del hipocampo y CPF que se relaciona con la severidad de la paranoia. Un funcionamiento anormal entre el hipocampo y la CPF se ha observado en pacientes de primer episodio psicótico y en personas con riesgo de psicosis, implicando que los déficits no son consecuencia de una enfermedad crónica o del tratamiento farmacológico, además de que puede indicar vulnerabilidad a la enfermedad. Estas irregularidades en la actividad de la red son consistentes con la idea de que una interacción funcional anormal en H-CPF contribuye a los deterioros cognitivos en la esquizofrenia (Godsil et al., 2013).

Pacientes esquizofrénicos presentan déficits en la regulación emocional, dicha desregulación podría contribuir a las ilusiones y la psicosis, de hecho. Además, la hiperactividad del hipocampo parece tener un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia, por lo cual esta alteración puede llevar a una integración sináptica y una disfunción dopaminérgica en el núcleo accumbens, el cual a su vez influye en la función de la CPF (Lodge y Grace, 2011).

1.4 Hipótesis de la esquizofrenia.

Alteraciones en los sistemas de neurotransmisores en la esquizofrenia.

Los mecanismos neuroquímicos de la esquizofrenia aún se desconocen, la hipótesis más aceptada es la dopaminérgica, aunque resulta insuficiente para explicar todas las alteraciones que se presentan en la esquizofrenia, por lo que se ha mostrado la implicación de otros sistemas de neurotransmisión.

1.4.1 Hipótesis dopaminérgica

La dopamina es la principal catecolamina en el sistema nervioso central está involucrado en varias funciones como la actividad locomotora, emoción y afecto, cognición, ingesta de alimentos, y regulación endocrina. Las enzimas responsables de la síntesis de dopamina es la tirosina-hidroxilasa (TH) la cual utiliza L-tirosina y oxígeno como sustratos y tetrahidrobiopterina (BH4) como cofactor para adicionar un grupo hidroxilo al aminoácido para formar L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina), la dopamina es producida por la acción de la enzima DOPA descarboxilasa. La dopamina es convertida a ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) por la enzima monoamina-oxidasa A (MAO A) el cual es convertido a ácido homovanílico (HVA por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). Los receptores a dopamina pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (Bahena-Trujillo et al., 2000). Se han descrito 5 subtipos de receptores para dopamina, estos se han agrupado en dos familias denominadas D1 (D1 y D5) y D2 (D2, D3 y D4) a partir del efecto de agonistas y antagonistas selectivos. Los receptores de la familia D1 estimulan a la enzima adenilil ciclasa llevando a la producción de AMPc, mientras que la activación de receptores de la familia D2 inhibe su formación.

La hipótesis clásica de la psicosis es que la hiperactividad de los receptores D2 en la vía dopaminérgica mesolímbica es la causa de los síntomas positivos de la esquizofrenia, esta hiperactividad en el estriado ventral a partir de proyecciones neuronales que provienen del área tegmental ventral (figura 2) es teóricamente lo que causa los delirios, paranoia, y las alucinaciones (Stahl, 2018).

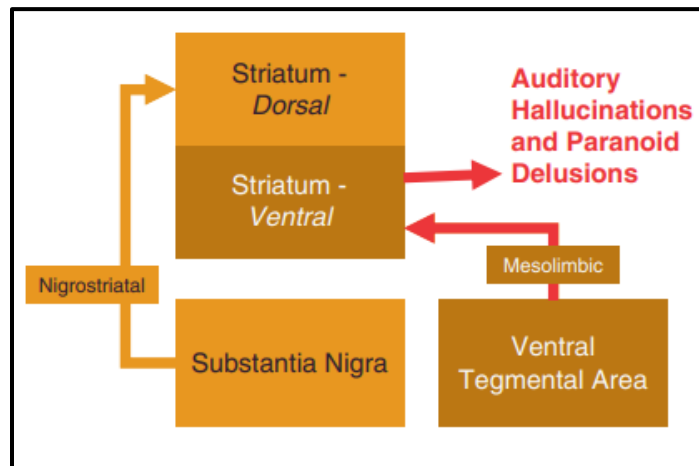


Figura 2. Hipótesis representativa de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, que postula que el incremento de la actividad de la vía dopaminérgica mesolímbica resulta en la generación de los síntomas positivos. La vía mesolímbica proyecta desde área tegmental ventral al estriado ventral. Tomado de Stahl, 2018.

La esquizofrenia se asocia a una desregulación en la transmisión dopaminérgica por un lado se observa una hiperfunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas que resulta en la hiperestimulación del receptor D2 (síntomas positivos). Por otro lado, una hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales a la CPF que resulta en una hipostimulación de los receptores D1 (síntomas negativos) (Saiz et al., 2010).

Se ha reportado que la liberación de dopamina en el estriado, la actividad de la DOPA descarboxilasa y la densidad de receptores D2 están anormalmente elevados en pacientes esquizofrénicos, también una variante en el gen de la catecol-o-metiltransferasa (COMT) que incrementa el catabolismo de la dopamina en la CPF está asociado con la enfermedad y las alteraciones cognitivas (Wong y Van Tol, 2003). Se ha sugerido que la sintomatología negativa de la esquizofrenia reflejaría, una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, resultante del efecto inhibitor que tendría la serotonina a ese nivel.

1.4.2. Hipótesis serotoninérgica.

La serotonina también conocida como 5-hydroxitriptamina, es una molécula señalizadora importante, es sintetizada a partir del aminoácido triptófano, la biosíntesis ocurre en neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central que se encuentran en el núcleo de Raffe del tronco cerebral (Szeitz y Bandiera, 2018). El triptófano primero se convierte en 5-hydroxytriptofano por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH2), la cual requiere de tetrahidrobiopterina, oxígeno, NADPH y un metal como el hierro o cobre para su actividad, posteriormente el 5-hydroxytriptofano es convertido a serotonina por la decarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos. La acción de la serotonina es terminada por su difusión lejos de la sinapsis o por su recaptura por neuronas presinápticas mediada por el transportador de serotonina (SERT) para su almacenamiento o su metabolismo, la captación de serotonina es balanceada por la salida de Na^+ y Cl^- . Los niveles de serotonina son regulados por enzimas de fase 1 y fase 2, la principal enzima de la fase 1 involucrada en la biotransformación de la serotonina a metabolitos inactivos es la monoamina oxidasa (MAO), existen dos isoformas de la enzima MAO-A y MAO-B, la isoforma MAO-A se encuentra en neuronas y cataliza la desaminación oxidativa de la cadena lateral etilamina llevando a la formación de 5-hidroxiindole-3-acetaldehído (5-HIAL) el cual puede ser oxidado por la enzima aldehído deshidrogenasa a 5-hidroxi-indol-ácido acético (5-HIAA) o puede ser reducido por la alcohol deshidrogenasa a 5-hydroxitriptofol (5-HTOL). Los metabolitos sufren conjugación con ácido glucurónico o con sulfato, los grupos fenólico hidroxil de los metabolitos son el sitio principal de conjugación por la enzima glucuronil transferasa (UGT) o sulfotransferasa (SULT) (Szeitz y Bandiera, 2018). Las acciones de la serotonina son mediadas por receptores anclados a la membrana, hay 14 receptores agrupados en siete familias que van de la familia 5-HT1 a la familia 5-HT7, 13 de estos receptores son receptores acoplados a proteína G solamente el receptor 5-HT3 es un canal iónico dependiente de ligando. Dos familias de receptores los 5-HT1 y 5-HT5 median respuestas inhibitorias, mientras que las otras 5 familias de receptores producen respuestas excitatorias. Se cree que los receptores 5-HT1 están involucrados en el sueño, impulsividad, conducta sexual, control del apetito, actividad locomotora,

depresión y ansiedad, por otro lado, los receptores 5-HT₂ están involucrados en la contracción del músculo liso, agregación de plaquetas, función cardiovascular, ansiedad, aprendizaje, sueño y conducta sexual. Los niveles bajos de serotonina en el cerebro están implicados en la fisiopatología de los desórdenes psiquiátricos (Szeitz y Bandiera, 2018).

Esta hipótesis se ha formulado basándose en varias observaciones. Una es que los receptores a serotonina están involucrados en las propiedades psicomiméticas y psicogénicas de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) que tiene un efecto agonista sobre los receptores 5-HT_{2A}, que resulta en la alteración del estado de conciencia; así como alteraciones en el número de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} en la corteza de cerebros afectados por la esquizofrenia. Los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} tienen un papel en los efectos terapéutico/secundarios de los antipsicóticos atípicos, se han asociado ciertos tipos de polimorfismos en el gen del receptor 5-HT_{2A} a la esquizofrenia, el papel trófico de la serotonina en el desarrollo podría ser incautado en la esquizofrenia y la activación de la PFC mediada por el receptor 5-HT_{2A} puede estar dañada en la esquizofrenia (Lieberman et al., 1998; Harrison, 1999).

Además, se ha sugerido que la psicosis podría ser el resultado de la hiperactivación de receptor 5-HT_{2A} en las neuronas glutamatérgicas, esto causado por un exceso de serotonina, los receptores 5-HT_{2A} regulados al alza o agonistas alucinógenos psicodélicos del receptor 5-HT_{2A} puede llevar a la liberación río abajo de glutamato, este glutamato liberado en el área tegmental ventral puede activar la vía mesolímbica incrementando la dopamina en el estriado ventral (figura 3) (Stahl, 2018).

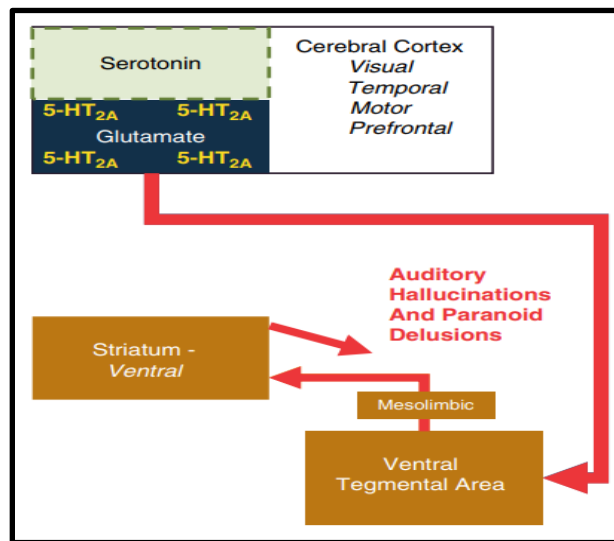


Figura 3. Esquema representativo de la hipótesis serotoninérgica, que postula que una hiperactividad en los receptores 5-HT_{2A} en las redes serotoninérgicas está ligado a las redes dopaminérgicas rio abajo. Tomado de Stahl, 2018.

1.4.3. Hipótesis glutamatérgica.

El glutamato es un aminoácido sintetizado en las neuronas a partir de precursores locales el más frecuente es la glutamina esta es liberada por astrocitos, una vez liberada en las terminales sinápticas es metabolizado por la enzima mitocondrial glutaminasa (Purves, 2004), el glutamato es el neurotransmisor más importante para la función normal del cerebro, también puede ser sintetizado por transaminación de 2-oxoglutarato un intermediario del ciclo del ácido tricarboxílico, por lo tanto, parte de la glucosa metabolizada en neuronas puede usarse para la síntesis de glutamato (Purves, 2004). Casi todas las neuronas excitatorias en el sistema nervioso central son glutamatérgicas. Una vez empacado en vesículas presinápticas por transportadores llamados VGLUT, se almacena y puede ser liberado en los sitios presinápticos. El glutamato es removido de la hendidura sináptica por transportadores de aminoácidos excitatorios (EAATs) presentes tanto en la glía como en terminales presinápticas (Purves, 2004). Las células gliales tienen la enzima glutamina sintasa la cual convierte al glutamato en glutamina que es liberada nuevamente en las terminales nerviosas, de esta forma hay una cooperación entre las terminales sinápticas y las células gliales para mantener un

suministro adecuado del neurotransmisor. Se han identificado varios tipos de receptores a glutamato, tres son receptores ionotrópicos nombrados por el agonista que los activa: los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoazolepropionico) y kainato (ácido kaínico), todos los receptores ionotrópicos son canales catiónicos no selectivos que permiten el paso de Na^+ , K^+ y en algunos casos pequeñas cantidades de Ca^{++} (Purves, 2004). Además de los receptores antes mencionados hay tres tipos más de receptores de glutamato los receptores metabotrópicos (mGluRs), divididos en tres clases: la clase 1 mGluR1 y mGluR5; la clase 2 mGluR2 y mGluR3 y la clase 3 mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 los cuales a diferencia de los receptores ionotrópicos excitatorios causan respuestas postsinápticas más lentas que pueden incrementar o disminuir la excitabilidad de células postsinápticas (Purves, 2004). La hipofunción del receptor NMDA en el haz cortico-estriatal-tálamo-cortical provoca la disminución de la función inhibitoria del filtro talámico, lo que puede dar lugar a un exceso en la información sensorial en la corteza dando lugar a los síntomas positivos. La hipótesis glutamatérgica se relaciona con los efectos antagonistas de la fenciclidina y la ketamina sobre los receptores NMDA que resulta en la inducción y en la exacerbación de los síntomas positivos y negativos (Miyamoto et al., 2003). La mayoría de genes que han sido asociados a un incremento en el riesgo de esquizofrenia pueden influenciar la función y los sitios moduladores del receptor NMDA o proteínas que interactúan intracelularmente que ligan al glutamato con vías de transducción de señal. Además, estudios post mortem han mostrado cambios en la unión de receptor de glutamato, su transcripción y la expresión de sus subunidades en la CPF, tálamo y en el hipocampo (Moghaddam y Pehrson, 2009).

Otra teoría que se ha propuesto es que la psicosis resultante de una hiperactividad dopaminérgica es una consecuencia de una desregulación del glutamato en la corteza prefrontal, específicamente debido una hipofunción de los receptores NMDA en las interneuronas GABAérgicas de la corteza prefrontal debido un neurodesarrollo anormal lleva a una hiperactividad en la señalización del glutamato rio abajo (Stahl, 2018). En resumen, la hipoactividad del receptor NMDA en las redes glutamatérgicas puede asociarse a la red dopaminérgica rio abajo (figura 4).

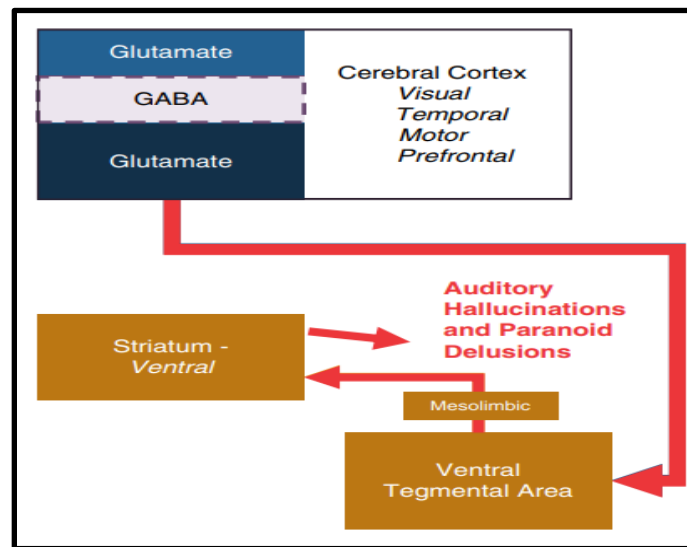


Figura 4. Esquema representativo de la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia, sugiere que la psicosis es resultado de una hipofuncionalidad de los receptores NMDA de interneuronas en la corteza prefrontal, esto lleva a un incremento en la señalización del glutamato en el área tegmental ventral, resultando en un exceso de dopamina en la vía mesolímbica. Tomado de Stahl, 2018.

1.4.4. Hipótesis GABAérgica.

GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (Olsen et al 2006), es un aminoácido no proteínico que se encuentra presente en altas concentraciones en diferentes regiones del cerebro, es producido a partir del ácido L-glutámico catalizado por la enzima GAD, una vez sintetizado es empacado en vesículas (Martin et al.,2000), y luego es liberado en la hendidura sináptica para que se difunda a sus receptores blanco en la postsinápsis (Madsen et al., 2009). El mecanismo por el cual la transmisión GABAérgica es terminada es la recaptura de GABA es mediante transportadores de GABA (GAT) en neuronas y glía hay cuatro transportadores de GABA: GAT1, GAT2, GAT3 y GAT4 (Madsen et al., 2009). Los transportadores GAT1 y GAT4 son los más abundantes en el cerebro con roles clave en la regulación de la neurotransmisión GABAérgica. Se han identificado dos tipos de receptores a GABA que incluyen al receptor GABA A y al receptor GABA B, estos receptores difieren farmacológica y electrofisiológicamente, así como en sus propiedades bioquímicas (Ngo y Vo, 2019). El receptor GABA A es un canal activado por cloro en la membrana postsináptica, mientras que el receptor GABA B

es un receptor acoplado a proteína G que se localiza tanto pre como postsinápticamente (Ngo y Vo, 2019)

El marcador más consistentemente alterado de la función de GABA en la esquizofrenia es una expresión reducida de GAD67 la cual lleva a cabo la mayoría de la síntesis de GABA en la CPF (Moghaddam y Pehrson, 2009). La función reducida de GAD67 en los subtipos de neuronas GABAérgicas junto a un incremento en la expresión de GABA-A y una reducción en la recaptura de GABA por el transportador GAT1 apoyan la idea de que la disponibilidad de GABA esta reducida en las sinapsis corticales (Moghaddam y Pehrson, 2009).

2. Hipótesis de desconexión en la esquizofrenia.

Esta teoría se esbozó a principios de los noventa, basada en las observaciones de una desconexión funcional entre regiones frontales y temporales en pacientes esquizofrénicos. El termino desconectividad puede referirse a un estado hiper o hipo de integración/conectividad entre regiones distantes, por lo que, esta teoría específicamente sugiere que los síntomas centrales de la esquizofrenia se podían describir en términos de una integración (más que una disminución) funcional anormal entre regiones cerebrales anatómicamente distintas. Se ha reportado una variedad de alteraciones en la conectividad funcional dentro y entre regiones cerebrales (PetterssonYeo et al., 2011).

No se ha podido determinar si la desconectividad funcional proviene de una conectividad axonal alterada (procesos desmielinizantes y una disminución de la función de oligodendrocitos, así como un posible mal cableado de los tractos de fibras axonales durante la maduración cerebral) o bien de una función neuronal anormal (una transmisión y a una plasticidad sináptica alterada) dentro de las regiones corticales interconectadas por un circuito funcional (Zalesky et al., 2011).

En la esquizofrenia se han mostrado defectos en redes neuronales en numerosos estudios, como la desconexión entre áreas frontales y posteriores del cerebro. La base neuroquímica de la conectividad alterada podría derivar de anomalías en la expresión de proteínas sinápticas (Davis et al., 2003). El tamaño reducido del

soma en la CPF de pacientes esquizofrénicos podría contribuir a un incremento en la densidad neuronal, particularmente porque se ha mostrado que el tamaño del soma disminuido se correlaciona con el grado de la arborización dendrítica; una disminución de este parámetro claramente tiene un papel en la hipoconectividad funcional y anatómica y al deterioro de la comunicación intercelular (Davis et al., 2003). Las espinas dendríticas que representan una medida de los contactos sinápticos entre neuronas, se ha encontrado una reducción en el número de espinas dendríticas en cerebros esquizofrénicos (Davis et al., 2003). En resumen, una densidad neuronal incrementada con una disminución en la longitud dendrítica y menos contactos sinápticos puede estar asociado a una disminución en el volumen cortical. Una explicación para estos datos es que la hipótesis de un neuropilo interneuronal disminuido, resulta en una hipoconectividad anatómica y funcional. Además, incrementos en la densidad neuronal, disminuciones en los procesos dendríticos y una activación funcional anormal que se ha visto en la esquizofrenia sugiere que la integridad en los tractos de la materia blanca (conexión funcional y anatómica entre regiones) está de alguna manera comprometido (Davis et al., 2003).

Además, se ha reportado una disminución en el área transversal del cuerpo celular de neuronas piramidales del hipocampo, la relevancia del tamaño del cuerpo celular está relacionado al volumen y a la actividad de los procesos axonales y dendríticos de las neuronas (Harrison, 2004). Neuronas pequeñas podrían ser el correlato y el marcador de alteraciones en los compartimientos neuronales y, por inferencia, en sus sinapsis y en sus conexiones.

En la capa II de la corteza entorrinal y en la materia blanca neocortical las observaciones histológicas más notables son una localización o agrupamiento anormal de neuronas, estas anormalidades se pueden ver como un signo de una anomalía en el neurodesarrollo temprano que afecta la migración, la sobrevivencia y la conectividad neuronal (Harrison y Weinberger, 2005). Las neuronas pequeñas con arborización reducida pueden explicarse por una reducción de la señal de NAA, un marcador de integridad neuronal. Esto junto con disminuciones en algunas poblaciones presinápticas y gliales, puede contribuir a disminuciones regionales del

volumen cerebral y del espesor de la corteza vía una reducción del neuropilo (Harrison y Weinberger, 2005).

Una reducción en el número y función de oligodendrocitos se ha reportado en diversos estudios de pacientes con esquizofrenia (Harrison y Weinberger, 2005). Dado el papel que tienen los oligodendrocitos en la mielinización y en otros aspectos de la integridad sináptica y neuronal, su involucramiento en la esquizofrenia parece ser inextricablemente ligada a las alteraciones neuronales en la esquizofrenia y a las consecuencias funcionales en esta, aunque no se tiene claro si son cambios primarios o secundarios (Reddy et al., 2003; Wilkins et al., 2003). La mielinización y los factores que la afectan como la función de oligodendrocitos son procesos que pueden afectar profundamente la conectividad neuronal, se ha propuesto que los oligodendrocitos y la mielina pueden tener una participación importante en la patogénesis de la esquizofrenia (Harrison, 2004).

La conectividad estructural en términos de la integridad de las fibras de la materia blanca se ha investigado (Canu et al., 2015) y numerosos estudios sobre la materia blanca en la esquizofrenia mostraron a dos principales grupos de alteraciones en la materia blanca en los lóbulos frontal y temporal, esto sugiere que dos redes cerebrales podrían estar interrumpidas: el circuito cerebelo- tálamo-cortical y la red temporal que interconecta el lóbulo frontal, ínsula, hipocampo/ amígdala y el lóbulo occipital. Otro estudio encontró las principales anomalías bilateralmente en la cápsula interna y en el lóbulo temporal derecho (Bora et al., 2012). Estos resultados coinciden con estudios post mortem en las alteraciones en materia blanca. Además, el comienzo de la esquizofrenia usualmente ocurre en la adolescencia tardía o en la adultez temprana sugiriendo que puede haber una alteración en la maduración de la materia blanca en pacientes esquizofrénicos (Canu et al., 2015).

Se ha observado anomalías en la materia blanca en el sistema límbico, en conexiones interhemisféricas, en fibras de asociación largas, en el tracto cortico espinal y en el circuito cerebelo-tálamo-cortical (Filippi et al., 2014). También anomalías en la materia blanca en los fascículos longitudinal inferior y superior afectando la integración neuronal entre áreas frontales para el habla/iniciación

motora y la actividad de la corteza auditiva lo que puede influenciar los fenómenos psicóticos como las alucinaciones auditivas y facilita la elaboración de delirios (Abdul-Rahman et al., 2012). Los síntomas negativos están asociados con una interrupción en las fibras interhemisféricas y los tractos de asociación grandes que pasan a través del lóbulo temporal.

También se han encontrado una relación entre las alteraciones de la materia blanca y los deterioros cognitivos en pacientes esquizofrénicos, específicamente anomalías de la materia blanca en las conexiones frontoparietales que se relacionan con déficits en memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Un estudio mostró alteraciones en materia blanca pero no una pérdida de materia gris en el lóbulo frontal, lóbulo parietal y lóbulo temporal que se asociaron a un desempeño cognitivo bajo en procesos de atención, resolución de problemas, memoria de trabajo y aprendizaje (Andreasen et al., 2011). En pacientes esquizofrénicos las regiones parietal temporal y frontal muestran las alteraciones más severas en las trayectorias entre los nodos cerebrales y una eficiencia más reducida, los lóbulos frontal y parietal son las áreas con mayor reducción en la fuerza de la conectividad (Canu et al., 2015).

Algunos de los factores de riesgo genético en la esquizofrenia que operan en el cerebro fetal afectan directamente el establecimiento de conectividad sináptica, por ejemplo, la expresión de isoformas alternas de NRXN1 (una molécula de adhesión presináptica) durante periodos críticos del desarrollo neocortical parecen tener un papel en la formación de sinapsis (Jenkins et al., 2016). Otros genes con mutaciones son TRIO un componente clave en la regulación de guía del axón y migración celular tiene un papel importante en el crecimiento dendrítico en el desarrollo, la haploinsuficiencia de SETD1A una lisina-metiltransferasa, reduce la arborización axonal por alteraciones en la ramificación axonal y en las dinámicas sinápticas corticales, también el silenciamiento de SP4 un factor de transcripción con una alta expresión en el desarrollo del hipocampo y el cerebelo, particularmente en neuronas granulares del cerebelo altera la ramificación dendrítica, todo esto durante el desarrollo (Hall y Bray, 2021). Un mapeo de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes que participan en el crecimiento de dendritas y en la formación de

sinapsis, cuya variación incrementa el riesgo de desarrollar esquizofrenia; como CNT4 una molécula de adhesión con papel esencial en el desarrollo de circuitos neuronales que actúa como guía del axón en la circuitería neural y DCC que codifica para el receptor Netrina-1 que se sabe interactúa con TRIO, estos reportes de las alteraciones sinápticas que confieren un riesgo para la esquizofrenia comienzan en el útero (Hall and Bray, 2021).

Las variaciones genéticas raras mostraron una convergencia significativa en vías moleculares involucradas en la plasticidad sináptica, tanto el complejo del receptor NMDA y los canales de calcio (Ca^{++}) activados por voltaje, esto a su vez activa sistemas de segundos mensajeros que resultan en cambios en la eficiencia sináptica a través de la incorporación de receptores AMPA en la membrana post sináptica y cambios en el tamaño y forma de las espinas dendríticas (Hall y Bray, 2021). Mas evidencia acerca del riesgo para la esquizofrenia de la plasticidad sináptica y procesos de memoria en adulto incluyen a los genes GRIN2A que codifica para la subunidad GluN2A del receptor NMDA y SP4 que codifica para un factor de transcripción que se sabe regula la expresión de subunidades del receptor NMDA, la expresión de este factor es mayor en el cerebro prenatal y parece tener un papel importante en el hipocampo adulto donde alteraciones en este gen resultan déficits en el aprendizaje en el hipocampo, GRIA3 que codifica para la subunidad 3 del receptor AMPA, y CACNA1G, que codifica para el canal Cav3.1 (Hall y Bray, 2021). La poda sináptica en el desarrollo que en la CPF se extiende hasta la edad adulta es un candidato principal para la exposición y exacerbación de las redes neuronales comprometidas, se ha reportado una eliminación sináptica incrementada junto a una mayor expresión del complemento C4/C4A (Hall y Bray, 2021).

Una reducción en la arborización dendrítica y en el número de espinas en la arborización basilar de células piramidales de la capa 3 de CPF se ha descrito en la esquizofrenia, estas alteraciones se relacionan con alteraciones en el citoesqueleto particularmente a la polimerización mediada por la GTPasa Rho del ciclo de división celular 42 (CDC42) la cual promueve la maduración de espinas dendríticas a raves del alargamiento de la cabeza y ajustes en el cuello de estas espinas. Reducciones

en la proteína asociada a microtúbulos 2 (MAP2) en la esquizofrenia han sido reportadas, esta proteína está asociada a la plasticidad neuronal y sus alteraciones están relacionadas a la pérdida de espinas en la corteza (Tendilla-Beltrán et al., 2021). La microglía tiene un papel en la neuroplasticidad estructural, ya que puede eliminar componentes presinápticos e inducir rearrreglos en la forma de las espinas dendríticas, a través del sistema de complemento un mecanismo inmune innato que facilita el engullimiento a través de un fenómeno similar a la fagocitosis, cuyo objetivo son las sinapsis débiles que se eliminan durante el desarrollo, por lo tanto si ocurre una activación excesiva de la microglía (inflamación) puede haber una eliminación sináptica excesiva (Tendilla-Beltrán et al., 2021).

3. Neurodesarrollo y la esquizofrenia.

Un modelo de daño durante el neurodesarrollo propone que la evolución de la esquizofrenia es diacrónica, es decir, el individuo nace con factores genéticos que cuando interactúan con factores ambientales no permiten un desarrollo normal del cerebro y, en consecuencia, afectaciones por factores internos o externos que activan el comienzo de la enfermedad (Fatemi et al., 2009; Rapaport et al., 2012). Esta hipótesis de doble impacto sugiere que la acción de un factor temprano dañino afecta el neurodesarrollo, creando una vulnerabilidad a un impacto secundario tardío, en este último caso causando un daño que resulta en una condición psicótica (Pino et al., 2014). Weinberger (1987) propone la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia que postula que la esquizofrenia es un desorden del neurodesarrollo en el cual una lesión en el cerebro en una edad temprana interactúa con eventos de maduración que ocurren después, sosteniendo que lo distinto en la fisiopatología no es la causa o la ubicación, es la interacción entre la lesión y el curso normal de la maduración del sistema neural afectado.

De acuerdo a la hipótesis del neurodesarrollo (Weinberger, 1987) la etiología de la esquizofrenia involucra anomalías que se desarrollan en el útero al inicio del segundo trimestre, esto llevaría a activación de circuitos neuronales patológicos

durante la adolescencia o el periodo adulto temprano, generando las alteraciones características de la esquizofrenia (Pettersson Yeo et al., 2011).

En un inicio, los déficits producidos por un agrandamiento de los ventrículos se interpretaron como un proceso neurodegenerativo, aunque no se encontró relación entre este agrandamiento y la duración de la enfermedad, estos datos junto a la ausencia de gliosis en cerebros esquizofrénicos post-mortem dieron lugar a la idea de que las anormalidades del cerebro esquizofrenico tienen un origen en el neurodesarrollo (Frangou y Murray, 1996).

Varios de los genes que asociados con la esquizofrenia tienen una expresión durante el desarrollo fetal, sugiriendo que la genética de la esquizofrenia es en parte la genética del desarrollo del cerebro, lo cual apoya la hipótesis de que la esquizofrenia tiene sus orígenes en la vida temprana. Esta hipótesis coincide con los reportes de que las complicaciones obstétricas incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia, con evidencia de que individuos que presentan el desorden tuvieron comprometido el neurodesarrollo temprano, que no se ha encontrado neurodegeneración en individuos con esquizofrenia y con que el desarrollo cognitivo está comprometido en pacientes mucho antes de que manifiesten el desorden en la edad adulta (Khan et al., 2015).

Los paradigmas genéticos conductuales dieron una evidencia clara acerca de la vulnerabilidad de la esquizofrénica a ser heredada, la magnitud de los estimados de heredabilidad es variable. Hallazgos de estudios familiares, de gemelos y de adopción dieron soporte a la hipótesis de que los genes que confieren el riesgo para la esquizofrenia podrían ser pasados de una generación a otra. Por lo que se llegó a la conclusión de que: (a) existen probablemente muchos genes, tal vez miles, que son capaces de contribuir al riesgo, y (b) los genes de riesgo actúan de forma aditiva o interactiva para establecer el escenario para la esquizofrenia. Sin embargo, entre los genes que han sido involucrados, DISC1, disbindina y neuregulina 1 tienen un papel en el desarrollo del cerebro y en la conectividad neuronal; por lo que estos genes pueden perturbar el proceso complejo del desarrollo del cerebro fetal. La modificación en la expresión de genes que pueden

afectar el fenotipo conductual y biológico de un organismo se conocen como epigenética, esto es que sus genes pueden ser apagados o bien encendidos dependiendo del medio celular, cuando esto pasa el RNAm es alterado, pero sin algún cambio en el DNA. Por lo que se asume que el desarrollo fetal es un periodo caracterizado por una alta tasa de procesos epigenéticos (Walker et al., 2010). Además, una gran parte de las células originales puede ser eliminada por apoptosis, un número limitado de genes que incluyen a la familia Bcl y las caspasas controlan la apoptosis. Una regulación funcional a la baja o a incrementos de dichos genes que promueven la sobrevivencia o la muerte celular podría alterar fundamentalmente la circuitería (Terenius, 2000).

4. Esquizofrenia y el sistema límbico.

El sistema límbico es un grupo de estructuras corticales y subcorticales interconectadas, dedicadas a enlazar estados viscerales y emocionales a la cognición y las conductas (Mesulam, 2000). También tiene un papel en el control de las interacciones sociales, en la consolidación de la memoria y en la formación de emociones. El sistema límbico es afectado por un amplio rango de desórdenes incluyendo algunas condiciones del neurodesarrollo. En la mayoría de las condiciones psiquiátricas una disfunción de las estructuras límbicas se involucra con la regulación de la emoción, la interacción social, y la conducta (Catani et al., 2013). Este grupo de núcleos cerebrales que se encargan de regular las emociones son el área ventral tegmental, núcleo accumbens, hipocampo, núcleos septales laterales, corteza frontal, amígdala y corteza orbitofrontal. El sistema límbico además de otras estructuras de la corteza frontal procesa estímulos emocionales y los integran a funciones cerebrales complejas como: la expresión e interpretación de conductas sociales (Mesulam, 2000).

4.1 Corteza prefrontal.

La CPF es una región heterogénea que incluye la PL, IL, ACC y corteza agranular insular, así como áreas orbitofrontales, cada región parece hacer contribuciones individuales a las influencias emocionales y motivacionales en la conducta. La CPF también tiene funciones complejas como la memoria de trabajo, atención,

cognición, emoción y control ejecutivo. El orden arquitectónico de las células de la CPF es básicamente conforme al plan estructural que prevalece en todas las regiones corticales con seis capas : capa 1: capa molecular o plexiforme, que contiene dendritas y axones de otras capas; capa 2: capa granular externa, con pequeñas células estrelladas granulares y piramidales; capa 3: capa piramidal externa, compuesta de células piramidales de tamaño medio y grande; capa 4: capa granular interna, con células estrelladas granulares; capa 5: capa piramidal interna, con células piramidales grandes; capa 6: capa fusiforme o de células fusiformes multiformes (Jacobson, 2018).

La CPFm es un componente clave en el sistema límbico con varias entradas y salidas y su citoarquitectura heterogénea sugiere una organización funcional compleja. CPFm tiene influencias en conductas y funciones autonómicas, y se ha mostrado una topografía clara en las proyecciones de CPFm a regiones altamente especializadas del hipotálamo. Estas interconexiones parecen tener papeles clave en la organización funcional del cerebro anterior límbico. Proyecciones descendentes de la CPF al núcleo accumbens, la amígdala y otras regiones límbicas parecen ejercer control regulatorio en la conducta de búsqueda de recompensa. (Morgane et al., 2005). En la esquizofrenia se presenta una función anormal en la CPF, pacientes mostraron una disminución en la activación de esta región durante tareas que requieren su actividad como la memoria de trabajo. Daños que a la CPF producen una condición con características similares a la esquizofrenia (ver revisión de Tendilla-Beltran et al., 2021).

4.2 Hipocampo.

La formación hipocampal tiene tres zonas distintas: el giro dentado (GD), el hipocampo y el subículo. El GD tiene un arreglo en tres capas una externa la capa molecular, una capa media granular y una capa interna polimórfica (RajMohan y Mohandas, 2007). El hipocampo es una estructura trilaminar compuesta por la capa molecular externa, la capa piramidal media y la capa polimórfica interna, el hipocampo tiene una región llamada el cuerno de Ammon (CA) dividida en cuatro campos CA1, CA2, CA3 y CA4. El complejo subicular tiene tres componentes, el

presubiculo, el parasubiculo y el subiculo el cual es la zona transitoria entre la corteza entorrinal y el hipocampo (RajMohan y Mohandas, 2007).

La entrada principal al hipocampo surge de las neuronas de las capas 2 y 3 de la corteza entorrinal, algunas fibras hipotalámicas y septales alcanzan al hipocampo vía el fórnix, otras pocas fibras también llegan desde la formación hipocampal contralateral vía la comisura hipocámpica. La conexión intrínseca del hipocampo involucra fibras del área entorrinal, el giro dentado el CA y el subiculo, las tres vías primarias son la vía perforante, fibras musgosas y las colaterales de Schaffer. La vía perforante es considerada la principal vía aferente, donde las fibras glutamatérgicas del área entorrinal perforan el subiculo y alcanzan al giro dentado (capa células granulares), atraviesan la fisura hipocampal, entonces las fibras musgosas se extienden desde CA3 (capa piramidal). Algunas fibras de CA3 proyectan a la fimbria, los axones de CA3 emiten las colaterales de Schaffer que alcanzan las dendritas de CA1 esta región es considerada la salida principal del hipocampo sus fibras se extienden hasta el alveus, fimbria y el fórnix. Las fibras eferentes del hipocampo forman 3 grupos, las fibras precomisurales del fórnix se originan del CA o del subiculo, estas fibras viajan dentro de la fimbria, crura y cuerpo del fórnix. Las fibras del CA terminan exclusivamente en el núcleo del septum lateral, mientras que las fibras subiculares se distribuyen en el NAcc, núcleo olfatorio anterior, núcleo septal lateral, el hipocampo precomisural, CPFm y el giro recto. Las fibras ipso comisurales terminan mayormente en los cuerpos mamilares, aunque algunas también proyectan al núcleo talámico anterior, el núcleo del lecho de la estría terminal y núcleos hipotalámicos ventromediales, las fibras no fornicales proyectan directamente del hipocampo al área entorrinal, así como a cíngulo posterior y a la corteza retrosplenial y a la amígdala (RajMohan y Mohandas, 2007).

En el hipocampo se han mostrado alteraciones en la organización celular en pacientes esquizofrénicos, se piensa que lesiones en el hipocampo ocasionan una transformación en conductas, mediadas por el sistema cortico-accumbens. Un daño neonatal al hipocampo puede activar cambios compensatorios en sistemas que dependen de proyecciones normales de esta región. Las entradas principales

al hipocampo son la corteza entorrinal, corteza del cíngulo y el septum; las vías eferentes del hipocampo emergen del fórnix, el subículo y la región CA1 (Tamminga et al., 2000)

4.3 Amígdala.

La amígdala tiene una estructura profunda con forma de almendra dentro del lóbulo temporal, es una colección de núcleos que se encuentran debajo del uncus, situada al fin anterior del hipocampo y la punta anterior del cuerno inferior del ventrículo lateral, se fusiona con la corteza peri-amigdalóidea que forma parte de la superficie del uncus (Benarroch, 2015). El complejo amígdalar es una estructura diversa que comprende varios núcleos divididos en subdivisiones que tienen conexiones inter e intra nucleares, los principales núcleos son el núcleo basolateral (BLA), el núcleo tipo cortical (sCLR), el núcleo centromedial, amígdala extendida (amígdala centromedial (CeM), sustancia sublenticular innominata y el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) (Benarroch, 2015). BLA y sCLR tienen una composición celular similar a la corteza cerebral, la mayoría de sus neuronas son neuronas glutamatérgicas de proyección espinosas tipo piramidal y las restantes son interneuronas GABAérgicas espinosas, las neuronas de los núcleos central y medial tienen una organización similar al estriado o al globo pálido, la mayoría de las neuronas son neuronas GABAérgicas espinosas altamente arborizadas (Benarroch, 2015).

La amígdala integra el procesamiento de información entre las cortezas de asociación frontal y temporal y el hipotálamo, tiene dos entradas principales la ruta dorsal vía estría terminal que proyecta al área septal y al hipotálamo, la ruta ventral por la vía amigdalofugal que termina en el área septal, hipotálamo y el núcleo dorsomedial del tálamo (Morgane et al., 2005). También tiene conexiones con los ganglios basales vía su proyección al pálido y estriado ventral la cual es retransmitida de vuelta a la corteza vía el núcleo dorsomedial del tálamo. La amígdala se ha implicado en varios aspectos del procesamiento emocional incluyendo el posible deterioro de la memoria emocional. Parece estar críticamente involucrada en los efectos del estrés sobre procesos dependientes de memoria

dependientes del hipocampo (Morgane et al., 2005). La amígdala basolateral muestra extensas relaciones recíprocas con corteza sensorial y lóbulos frontales y proyecta fuertemente al estriado ventral donde influencia conductas complejas. El núcleo central tiene proyecciones amplias al hipotálamo, a la formación reticular del cerebro medio y otras áreas del tronco cerebral para regular respuestas conductuales, autonómicas, excitación y neuroendocrinas, este núcleo central tiene proyecciones al núcleo de la formación reticular que, a su vez, proyecta al cerebro anterior (área tegmental ventral, la sustancia negra, el locus coeruleus, el núcleo de rafe) (Morgane et al., 2005). Una relación funcional particular de la amígdala son sus enlaces con el hipotálamo por los sistemas de la estría terminal la vía directa amígdalofugal recalca a la amígdala como modulador para la mayoría de las funciones conductuales, endocrinas y autónomas del hipotálamo (Morgane et al., 2005). La amígdala mostró alteraciones en pacientes esquizofrénicos, así como una disminución metabólica en áreas corticales relacionadas al sistema límbico que están conectadas recíprocamente con la amígdala, en particular se propone que interrupciones de la función neuronal en la amígdala y la corteza anterior cingulada abarcan un grupo particular de síntomas de la esquizofrenia como los déficits de atención, afecto aplanado y la incapacidad de responder apropiadamente a situaciones sociales.

4.4 Núcleo accumbens.

El núcleo accumbens (NAcc, o estriado ventral) juega un rol clave en los circuitos neurales límbicos, es responsable de conductas motivadas y dirigidas a una meta. Varios estudios han revelado que la inervación dopaminérgica al NAcc está relacionada al refuerzo y recompensa, así como a las acciones de drogas aditivas y aspectos de la esquizofrenia. El NAcc está compuesto por un vasto arreglo de subtipos neuronales transcripcionalmente distintos, donde la mayoría son neuronas espinosas medianas (MSNs), estas neuronas están definidas por perfil transcripcional, incluyen la expresión de los receptores de dopamina D1 y D2, sustancia P y encefalina. NAcc D1-MSN proyectan al ATV y al pálido ventral (PV). Mientras que las NAcc D2-MSN proyectan al PV. Las regiones dorsolateral y core del NAcc proyectan principalmente a la sustancia negra y a PV dorsolateral,

mientras que las regiones medial y Shell proyectan a ATV y PV ventromedial (Francis y Lobo, 2017).

Se cree que varias conductas dirigidas a una meta son reguladas por proyecciones glutamatérgicas originadas en regiones corticales frontales límbicas como BLA, el hipocampo y la CPFm, las cuales convergen en las neuronas espinosas del NAcc. Las salidas del NAcc son llevadas a través de proyecciones al PV que es el responsable de la ejecución motora de esas conductas. Por lo que se ha hipotetizado que el NAcc como una interfase entre los sistemas límbico y motor. El NAcc recibe proyecciones glutamatérgicas de cada una de las regiones corticales que se han asociado a la esquizofrenia, como la amígdala, el hipocampo y la CPF. Recibe entradas desde ATV, NAcc manda proyecciones al PV, el cual por su parte proyecta al tálamo, su principal proyección es al núcleo dorsomedial (DM) del tálamo, este núcleo está conectado con CPF y se cree que regula su actividad (Grace et al., 2000). Neuronas dopaminérgicas de ATV inervan al NAcc, la amígdala, el hipocampo, la CPFm y el PV, por lo que cambios en la transmisión dopaminérgica tienen un papel importante en la modulación del flujo de información a través del circuito límbico que comprende estos núcleos interconectados (Napier y Maslowski-Cobuzzi, 1994; Carr et al., 1999; Kalivas y Nakamura, 1999; Wise, 2002; Jay, 2003; Sesack et al., 2003).

4.5 Septum lateral.

El septum está localizado en el cerebro anterior subcortical, dorso-caudal al NAcc, rostro-dorsal al hipotálamo (Sheehan et al.,2004). El septum lateral recibe fuerte entradas glutamatérgicas del hipocampo, está compuesto predominantemente por neuronas de proyección GABAérgicas conectadas densa y recíprocamente con varios grupos celulares del hipotálamo medial, lateral y regiones del cerebro medio que son claves en el control de diversos estados de impulso y respuestas motivadas (Sheehan et al.,2004). El septum lateral también recibe entradas de la amígdala, BNST, la CPF y la corteza entorrinal, reguladores clave de estados emocionales. Por esto el septum lateral se posiciona como un punto nodal esencial para integrar la información cognitiva que arriba vía la CPF, corteza entorrinal y el

hipocampo, con información afectiva proveniente de la amígdala, el hipotálamo y BNST y retransmitiéndola a regiones diencefálicas y mesencefálicas para controlar directamente las respuestas conductuales apropiadas a un estímulo ambiental particular (Sheehan et al.,2004), esta región tiene tres subregiones principales: el septum lateral rostral que recibe entradas del hipocampo región CA1 y está fuertemente interconectada con sitios hipotalámicos mediales; el septum lateral caudal que recibe entradas del hipocampo región CA3 y esta interconectada con el hipotálamo lateral; y finalmente el septum lateral ventral que recibe entradas del subículo ventral y esta interconectada con el área preóptica medial del hipotálamo. Considerando las conexiones neuroanatómicas entre el septum lateral y ATV, NAcc y CPFm y el papel de la dopamina regulando la actividad y función del septum lateral indica la potencial participación en desorden del espectro psicótico (Sheehan et al.,2004).

El septum lateral parece tener una función regulatoria, no promueve estados emocionales o conductas motivadas directamente, pero integra estímulos sensoriales para estimar su relevancia afectiva y su valencia y llevar esa información a regiones responsables para conductas motivacionales, por lo que ajusta respuestas conductuales para ser apropiado a las demandas ambientales (Sheehan et al.,2004). Es una estructura de materia gris situada alrededor de la comisura anterior, tiene extensas conexiones reciproca con el hipocampo (vía fórnix), también proyecta al núcleo de la habénula vía la estría medularis del tálamo y con el tálamo anterior (Sheehan et al.,2004).

4.6 Núcleo dorsomedial del tálamo.

El tálamo está conectado recíprocamente a todas las partes de la corteza y también sirve como parte de los ganglios basales y del sistema límbico, por lo que una lesión en el tálamo tendría efectos profundos en las funciones corticales de alto orden. De los núcleos talámicos el MD es de gran interés en la esquizofrenia, este núcleo tiene conexiones reciprocas con muchas regiones del lóbulo frontal especialmente con la CPFm. El tálamo límbico incluye al tálamo anterior y al MD. El tálamo MD proyecta a una gran área de la corteza frontal en la rata, que incluye

el área precentral medial, AC, PL, áreas orbital y ventral, y las áreas agranular insular ventral y dorsal, de hecho, la corteza orbital frontal es definida anatómicamente el campo de proyección del MD (Morgane et al., 2005). Hay evidencia acerca de un mal funcionamiento de los núcleos MD y anteroventral del tálamo en la esquizofrenia, algunos estudios reportaron una conectividad reducida en la vía tálamo-CPF en estado en reposo en pacientes con esquizofrenia. Mediante el uso de varios modelos de esquizofrenia por ejemplo el modelo de PCP se ha encontrado una reducción en la conectividad tálamo-CPF (Dawson et al., 2012). Aunque se requieren de más estudios para elucidar las alteraciones en la conectividad funcional del tálamo en los modelos de esquizofrenia (Dawson et al., 2015).

4.7 Corteza entorrinal.

La corteza entorrinal (CE) generalmente está subdividida en seis capas, de acuerdo a este esquema hay cuatro capas celulares (II, III, V y VI) y dos capas acelulares o plexiformes (I y IV). En la capa I, la más superficial esta escasamente poblada por neuronas dos tipos de neuronas las multipolares las cuales son GABAérgicas inhibitorias y no GABAérgicas excitatorias y las horizontales GABAérgicas que son menos abundantes y se encuentran en la porción más profunda; la capa II, contiene neuronas piramidales, similares a piramidales, neuronas estrelladas que incluyen a células “fan” y multiformes e interneuronas GABAérgicas; la capa III contiene células de varios tamaños y formas predominan las neuronas piramidales, también contiene células multipolares, fusiformes, horizontales y bipolares; a capa IV, se le conoce como libre de células y contiene cuerpos celulares dispersos descritos como piramidales, fusiformes y bipolar; la capa V está formada por una banda de neuronas grandes y oscuras por lo que adquiere una apariencia columnar esta capa contiene tres clases de neuronas: neuronas piramidales, horizontales y multipolares (polimórficas); finalmente la capa VI, contiene una población muy heterogénea de formas y tamaños celulares, como en la capa V esta capa tiene una organización columnar los tipos celulares son el piramidal y similar a piramidales y células multipolares (Cappaert et al., 2015).

La CE es el principal nodo dentro del lóbulo temporal medial que media la comunicación hipocampal-neocortical, junto con la corteza perirrinal adyacente y la corteza parahipocampal forman un circuito neural crítico para la memoria y el aprendizaje (Maas et al., 2015). Se ha considerado que una alteración en esta región o en el hipocampo es funcionalmente equivalente, lo que indica que ambas estructuras participan en la misma cadena de procesamiento. Los datos anatómicos demuestran que el hipocampo y la CE tienen diferentes dominios de conectividad, aunque parcialmente superpuestos (Takehara-Nishiuchi, 2014). En roedores la CE se divide en dos subregiones con distintas conexiones a otras partes del lóbulo temporal. La CE medial es la subregión cercana al centro del cerebro y conecta predominantemente con la corteza parahipocampal, al cual está involucrada en el procesamiento de escenas visuales, la CE lateral está a la derecha o a la izquierda del centro del cerebro y posee particularmente fuertes conexiones a la corteza perirrinal, el cual está involucrada en la memoria de objetos (Knierim et al., 2014)

El hipocampo recibe entradas corticales primarias de la CE medial y lateral estas regiones son distintas en términos de citoarquitectura y conectividad con otras regiones. En el hipocampo la corteza entorrinal lateral inerva el tercio externo de la capa molecular del giro dentado y la CE medial inerva el tercio medio, también existen diferencias en sus proyecciones a lo largo del eje transversal de CA1, el subcampo lateral inerva la región de CA1 cercana al subículo, mientras que la subregión medial inerva la región de CA1 cercana a CA2 y CA3. Se ha propuesto que la subregión lateral provee información al hipocampo acerca de elementos individuales y objetos, mientras que la subregión medial provee información espacial, el papel del hipocampo es combinar la información para formar representaciones conjuntivas flexibles de “que pasa donde”, presumiblemente un paso crítico en la formación de una memoria episódica coherente (Knierim et al., 2014).

La CE medial está conectada con varias estructuras cerebrales que contienen señales espaciales y señales relacionadas al movimiento, como el parasubículo, el presubículo y la corteza retrosplenial, los subtipos de células en esta área son las

células en cuadrícula, las células fronterizas y las células de dirección. A diferencia de la CE medial y sus áreas relacionadas, la CE lateral contiene señales espaciales y del movimiento propio más débiles, las células de esta región están activas cuando la rata investiga objetos individuales en el medio y una fracción pequeña dispara en lugares desde las cuales un objeto se ha movido, otras células disparan como células de lugar en lugares donde un animal nunca ha experimentado un objeto, pero aparentemente solo cuando los objetos individuales están presentes en el ambiente (Knierim et al., 2014).

Se han reportado déficits en reconocimiento de objetos después de una lesión en la CE y el reconocimiento social se afecta medianamente por lesiones en esta región. Lesiones en la CE alteran una variedad de funciones, algunas de las cuáles no se alteran cuando se lesiona al hipocampo, esta disociación sugiere que la CE no es solo una estación de relevo entre cortezas y el hipocampo (Coutureau y Di Scala, 2009).

4.8 Corteza perirrinal.

La corteza perirrinal es considerada junto con las cortezas entorrinal y la postrinal una parte integral de la formación parahipocampal, contribuye a proyecciones directas o indirectas al hipocampo, siendo una de las principales estructuras de salida, por lo tanto, la corteza perirrinal es fundamental en el procesamiento de información entrante y saliente del hipocampo. En la rata la corteza perirrinal se localiza a lo largo del surco rinal, esta bordeada rostralmente por la corteza insular agranular y el área visceral, caudalmente por la corteza postrinal, dorsalmente por la corteza de asociación temporal y ventralmente por la corteza entorrinal lateral. Los límites entre la corteza perirrinal y áreas vecinas se pueden determinar por la citoarquitectura, particularmente por la falta de la capa 4, esta corteza recibe entradas más grandes de CA1 en comparación con la corteza entorrinal. Aparte de los componentes de la red hipocampal-parahipocampal existen otras proyecciones a la corteza perirrinal desde otras áreas corticales como la precentral, cingulada, parietal, frontal, piriforme, insular, prelímbica, infralímbica, periamigdalóidea y cortezas de asociación visual y auditiva. La corteza perirrinal comparte conexiones

recíprocas importantes con la corteza prefrontal medial, la cual se divide en 4 regiones que proyectan a la corteza perirrinal estas son la medial precentral, anterior cingulada, prelímbica e infralímbica que están involucradas en la memoria de trabajo, la atención y el control emocional y de planeación. Hay proyecciones de retorno desde la corteza perirrinal a la corteza prefrontal medial específicamente a la corteza anterior cingulada, y las cortezas límbica y prelímbica. Las proyecciones subcorticales a la corteza perirrinal se originan de la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales, el núcleo de Rafe y el bulbo olfatorio (Kealy y Commins, 2011).

Existe abundante información acerca de la función de la corteza entorrinal que indica que es importante para la discriminación de familiaridad, lesiones en esta corteza afectan la discriminación visual, así como la memoria de reconocimiento de objetos en rata y monos (Miranda y Bekinschtein, 2018). Es posible que lesiones tempranas a la corteza perirrinal resulte en alteraciones en el desarrollo o en la reorganización de las redes cerebrales que participan en el procesamiento emocional y del estrés, debido a las fuertes conexiones entre la corteza perirrinal y el hipocampo y la amígdala es posible que un daño neonatal impacte el desarrollo de respuestas conductuales y neuroendocrinas a estímulos cargados emocionalmente (Ahlgrim et al., 2017).

En la rata se ha descrito un sistema meso-cortico-límbico (fig. 5) el cual es homólogo al de los humanos (Sokolowsky y Corbin, 2012). Este sistema se puede dividir anatómicamente en regiones corticales y subcorticales, la región cortical (lóbulo límbico) incluye al hipocampo, giro hipocampal y giro del cíngulo, así como a la amígdala, además de la corteza orbital y prefrontal medial. Las regiones subcorticales están el núcleo septal, NAcc, cuerpos mamilares, hipotálamo, núcleo anterior del tálamo y el mesencéfalo límbico (McClean, 1954; White et al., 2008).

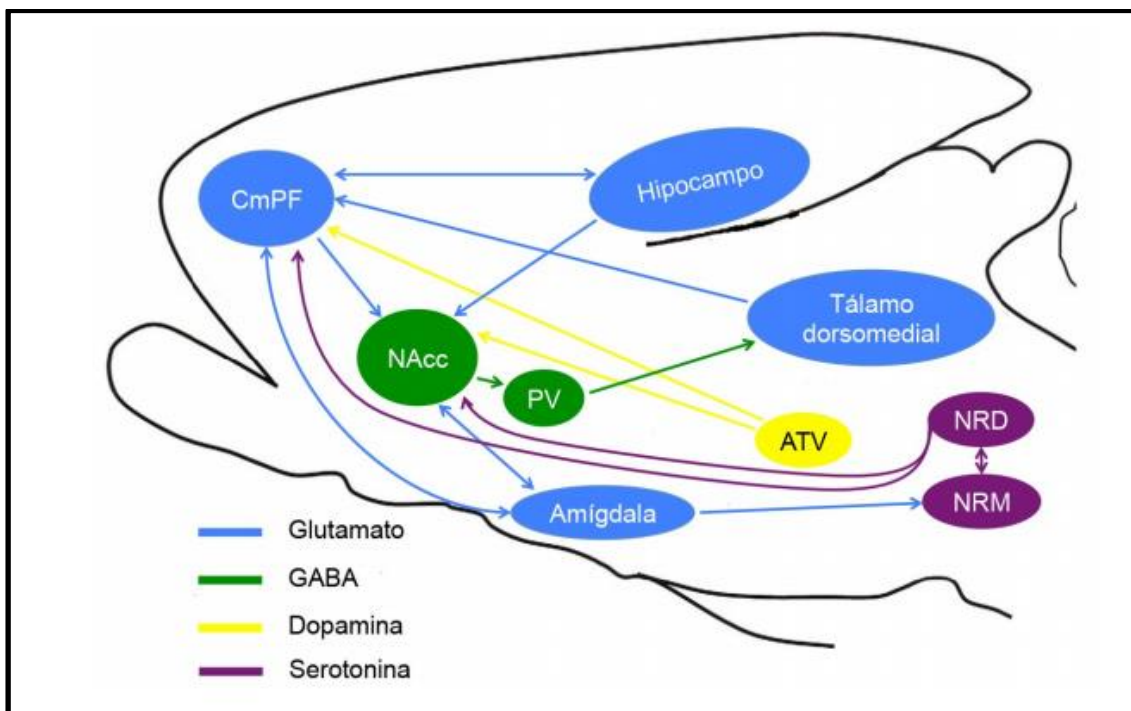


Figura 5. Esquema del sistema meso-cortico-límbico de la rata y sus proyecciones glutamatérgicas, GABAérgicas, dopaminérgicas, y serotoninérgicas entre las regiones que lo conforman. Corteza prefrontal medial (CPFm), núcleo accumbens (NAcc), pálido ventral (PV), área tegmental ventral (ATV), núcleo dorsal del rafe (NDR), núcleo magno del rafe (NMR), hipocampo y tálamo dorsal medial. Tomado de Tendilla-Beltrán et al., 2019.

5. Neurobiología de los síntomas de la esquizofrenia en el sistema límbico-cortical.

5.1 Síntomas Positivos.

Se ha postulado que los síntomas positivos de la esquizofrenia resultan de una hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica dando lugar a los delirios y alucinaciones (Lavretsky, 2008). La psicosis es una condición cuyas características van desde alteraciones conductuales relacionadas a la pérdida del contacto con la realidad y pérdida de la percepción, quien sufre psicosis experimenta alucinaciones principalmente aditivas y delirios las alucinaciones se asocian a una conectividad alterada entre el hipocampo y el tálamo (Amad et al., 2014), se ha observado un incremento en la activación del tálamo, el estriado y el hipocampo (Silbersweig et al., 95), por lo que una conectividad tálamo-cortical alterada (especialmente con el hipocampo) puede impedir el procesamiento de las representaciones auditivas

internas/externas (Behrendt, 2010). Por otro lado, los delirios en la esquizofrenia se han asociado a una sobre activación de la CPF y una disminución en la desactivación de las redes estriatal y talámica (Larivière et al., 2017). Las alucinaciones visuales se han asociado con una disfunción del lóbulo occipital, el estriado y el tálamo; las auditivas con una disfunción del lóbulo temporal, el hipocampo, la amígdala y el tálamo (Braun., et al., 2003). Las redes relevantes para los síntomas psicóticos en la esquizofrenia se representan en la figura 6, el tálamo forma un circuito con el estriado asociativo y la CPF, por lo que, deterioros en alguna de estas regiones pueden deteriorar la funcionalidad de la red completa. El hipocampo y la amígdala participan en la percepción sensorial y la regulación emocional pueden afectar esta red debido a su conectividad con el tálamo. Esto puede esclarecer que los síntomas psicóticos pueden surgir de múltiples fuentes de mal función/neuropatología o de una conectividad anormal.

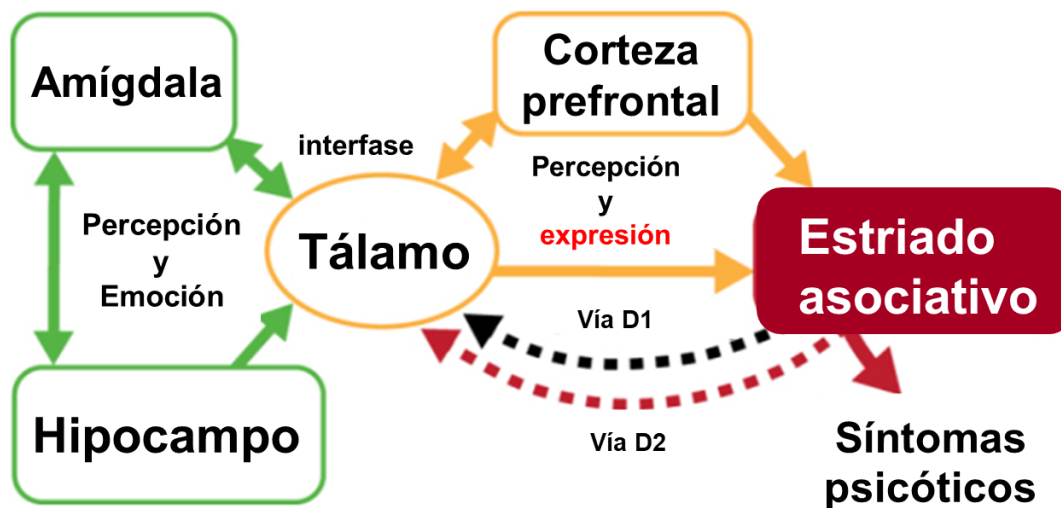


Figura 6. Representación de los circuitos implicados en los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. El circuito primario involucrado en la psicosis incluye a la CPF y al tálamo (naranja) alimentado del estriado asociativo. Alteraciones en el tálamo y la CPF generan alucinaciones y delirios. La expresión de síntomas psicóticos requiere el incremento de la actividad en el estriado asociativo, específicamente una estimulación excesiva del receptor D₂ (rojo). El hipocampo y la amígdala (verde) participan en este circuito contribuyendo con una alteración en la percepción sensorial y el contexto emocional. Modificado de Kesby et al., 2018.

5.2 Síntomas Negativos.

Las patologías que afectan al sistema nervioso central como la depresión, esquizofrenia y los trastornos de la ansiedad se definen como alteraciones de la conducta (Kandel et al., 2013) y su característica común es un déficit en la capacidad para interactuar adecuadamente con su entorno. Blackford y colaboradores (2015) mostraron que pacientes con esquizofrenia presentan déficits en el procesamiento de la información social. Los déficits en la interacción, el retiro y el aislamiento social son componentes claves de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Flores et al., 2005; Vázquez-Roque et al., 2012; Kay et al. 1987). Se ha mostrado el papel de varias regiones del cerebro anterior como la amígdala, el hipocampo y la CPF, así como regiones del cerebro posterior en la modulación de la interacción social de roedores (File y Seth, 2003).

La CPF es responsable de las funciones ejecutivas como la planeación, toma de decisiones, predice consecuencias para conductas potenciales, comprende y modera la conducta social. El hipocampo es una estructura límbica que tiene un control inhibitorio tónico sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, el volumen hipocampal y la neurogénesis han sido implicados en la sensibilidad al estrés y en la resiliencia en relación a desordenes de estado de ánimo y de ansiedad. La amígdala procesa emocionalmente estímulos salientes e inicia la respuesta conductual apropiada, también es responsable de la expresión del miedo y la agresión, así como en conductas defensivas específicas de especie y tiene un papel en la formación y en la recuperación de memorias relacionadas al miedo y a emociones (Martin et al., 2009).

Se ha encontrado una asociación de los síntomas negativos de la esquizofrenia a una disminución del metabolismo de la CPF durante su activación y durante el reposo (Kawasaki et al., 1993; Sabri et al., 1997), esta hipofrontalidad también se ha reportado en áreas prefrontales específicas como la corteza prefrontal dorsolateral y la región prefrontal ventral, así como en regiones parietales y temporales (Potkin et al., 2002; Wolkin et al., 1992). Se ha sugerido que un marcador neurofisiológico de los síntomas negativos es la ruptura de tractos de la

materia blanca que involucran la red fronto-temporal-parietal que está involucrada en la expresión y procesamiento de emociones, en la cognición social y el funcionamiento socio-emocional (Galderisi et al., 2015).

También se ha propuesto un hipometabolismo en las cortezas talámicas, frontal y parietal (Tamminga et al., 1992). Se ha relacionado al aplanamiento afectivo con una actividad anormal de la corteza anterior del cíngulo la corteza orbitofrontal y la CPFm que están implicados en el procesamiento de emociones (Fahim et al., 2005), también una relación entre un incremento de la actividad de la amígdala con el aplanamiento afectivo (Gur et al., 2007; Benoit et al., 2011). Pacientes con síntomas negativos predominantes mostraron un incremento en la disponibilidad de receptores a dopamina en el estriado lo que indica una disminución en el movimiento de dopamina (Pajarel et al., 2012)

Se ha propuesto los síntomas negativos están asociados con un déficit en la transmisión dopaminérgica en las proyecciones mesocorticales que van a la CPF (Galderisi et al., 2015). Existe una relación entre una disposición anormal de los receptores D1 corticales y la severidad de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Abi-Dargham et al., 2002; Karlsson et al., 2002).

5.3 Síntomas Cognitivos

El deterioro cognitivo es la principal causa de discapacidad en la esquizofrenia y existe evidencia abundante de anormalidades en el hipocampo y la CPF (Barch, 2005). Se ha encontrado un acople funcional irregular entre el hipocampo y la CPF durante la memoria de trabajo (Wolf et al., 2009). La esquizofrenia es un desorden complejo asociado a déficits en una amplia variedad de dominios cognitivos como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Heinrichs y Zakzanis. 1998; Nuechterlein et al. 2004). Se cree que las alteraciones estructurales y funcionales en áreas corticales y subcorticales median estos déficits (Reichenberg y Harvey. 2007). Daños al hipocampo resultan en anormalidades estructurales y funcionales en los blancos eferentes primarios del hipocampo, específicamente en la CPF y el NAcc (Brady et al., 2010).

Estudios han mostrado una disfunción en pacientes esquizofrénicos, con una conectividad funcional reducida entre el tálamo y la CPF (Bolkan et al., 2017). Se ha reportado una disminución en el número de neuronas del MD, el cual tiene conexiones recíprocas con la CPF y tiene un papel en el desarrollo y la función de esta, por lo que una deficiencia en el desarrollo del MD puede llevar a un deterioro en la función de la CPF (Thune y Pakkenberg, 2000), lo que puede resultar en un deterioro en las funciones cerebrales superiores como la memoria de trabajo. Las proyecciones del MD a la CPF medial favorecen el mantenimiento de la memoria de trabajo, mientras que las de la CPF medial al MD favorecen la recuperación de memoria para la ejecución de una acción (Bolkan et al., 2017). Una disminución en la actividad de MD resulta en deterioro en la comunicación funcional en el circuito MD-CPF causando los déficits cognitivos (Parnaudeau et al., 2013).

6. Modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral

6.1 Modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral y su relación con la esquizofrenia.

Los modelos de lesión han contribuido al conocimiento de la fisiopatología y las funciones del neurodesarrollo de varias regiones del cerebro en relación a la esquizofrenia (Wong y Van Tol, 2003) Permiten intervenciones altamente controladas en el cerebro en desarrollo o cerebro adulto que se pueden correlacionar con los marcadores conductuales o neurobiológicos usados en estudios en humanos (Lipska et al., 1995).

El modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV) es de particular interés porque incorpora muchas de las diversas características de la esquizofrenia (Wong y Van Tol, 2003). Esta región es un blanco primario en modelos de lesión debido a la patología histológica del hipocampo encontrada en la esquizofrenia. LNVH produce anormalidades conductuales y bioquímicas similares a las vistas en modelos farmacológicos que se usan para probar drogas antipsicóticas y en pacientes con esquizofrenia (Wong y Van Tol, 2003).

Este modelo se induce con una lesión excitotóxica en el hipocampo de cerebro inmaduro de ratas neonatas, dando oportunidad a su posterior maduración. En la etapa adulta los animales lesionados muestran conductas relacionadas con los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la enfermedad, los que se presentan sólo después de la pubertad (día post-natal (DP) 56). La respuesta incrementada al estrés, la catalepsia inducida por haloperidol y la reducción de la inhibición del prepulso correspondería a ciertos aspectos de los síntomas positivos de la esquizofrenia (Lipska et al. 1993, 1995; Lipska y Weinberger 1996); por otro lado, los déficits en memoria corresponden a los síntomas cognitivos, y la disminución en la interacción social a los síntomas negativos (Le Pen et al., 2000; Tendilla-Beltrán et al., Neuroscience, 2019).

Se ha reportado que las ratas con LNHV muestran un comienzo post-adolescencia de hiperrespuesta a estímulos farmacológicos y ambientales de los que se sabe que provocan un flujo dopaminérgico mesolímbico, estas conductas anormales se revierten con el tratamiento con drogas antipsicóticas clásicas y atípicas (Lipska et al., 1993; Lipska y Weinberger, 1993). Así mismo, se reportó atrofia de las neuronas piramidales de la CPF y de las neuronas espinosas del NAcc (Flores et al., 2005; Alquicer et al., 2008). También se encontró una hipotrofia dendrítica en CPF y NAcc, así como disminuciones en la longitud de dendritas basilares y de las ramificaciones, además de una reducción de la densidad de espinas dendríticas en el NAcc y de neuronas piramidales de las capas 3 y 5 de la CPF, sin cambios en la ramificación o en la longitud dendrítica en neuronas espinosas medianas de éste último (Flores et al., 2005; Vázquez-Roque et al., 2012), también resulta en pérdida neuronal en la BLA, la CPF y el NAcc, así como en una atrofia dendrítica y pérdida de espinas dendríticas (Vázquez-Roque et al., 2014).

Se ha reportado que esta lesión resulta en una disminución de los niveles de los receptores de dopamina D3 en el NAcc, en los tubérculos olfatorios y en las isletas de calleja, siendo crítico debido al papel inhibitor de la locomoción por estos receptores y en otras conductas (Flores et al, 1996).

Se ha mostrado el papel de varias regiones del cerebro anterior como la amígdala, el hipocampo y la CPF, así como regiones del cerebro posterior modulando la interacción social de roedores (Wilson y Koenig, 2014). El hipocampo ha sido implicado en el control de la ansiedad y se cree que tiene un posible papel en respuestas de conductas sociales en la prueba de interacción social. Un estudio mostró que los encuentros sociales no inducen la expresión de c-Fos en el hipocampo, sin embargo, hubo una expresión interacción social específica en BLA. La CPF y el cerebelo también han sido implicados en la interacción social, una lesión del núcleo cerebelar fastigial pero no del cerebelar cortical resultó en una disminución significativa en la interacción social sugiriendo que las proyecciones fastigiales ascendentes a estructuras límbicas pueden mediar la interacción social. La pérdida dopaminérgica en la CPF por inyección de 6-hidroxidopamina reduce significativamente la interacción social en las ratas presentándose una disminución mayor en adolescentes que en adultos. Otro estudio donde lesionaron la CPF (límbica, prelímbica y cingulada anterior) incrementa significativamente el tiempo activo en interacción social cuando se evaluaron en condiciones de luz brillante en un ambiente novedoso (Wilson y Koenig, 2014).

7. c-Fos.

Los neurotransmisores y la despolarización neuronal causan alteraciones en la fosforilación de las proteínas y la expresión de ciertos genes (Nairn et al., 1985). Un grupo de genes regulados por despolarización son los genes de expresión inmediata (IEGs), involucrados en el control del crecimiento y diferenciación de las células (Sheng et al., 1990). El mecanismo molecular por el cual los IEGs se activan depende de la despolarización de la membrana, es decir, de la actividad neuronal (Sheng et al., 1990). c-Fos es una proteína producto del gen de expresión inmediata c-fos (Nairn et al., 1985). Varios miembros de la familia de los IEGs se activan poco después de una estimulación celular, en cerebro, estos factores se ligan a la actividad neuronal y tiene aplicación en el mapeo de actividad neuronal (Sheng et al., 1990).

En la mayoría de las células el nivel basal de expresión de c-Fos es relativamente bajo, pero se induce su transcripción rápidamente mediante de estímulos extracelulares (Morgan y Curran, 1991). Se requiere de la despolarización neuronal para que se transcriba el gen, se han descrito los patrones de expresión en estudios donde se utilizó agentes convulsionantes que provocan una actividad neuronal intensa y facilitan el monitoreo del tiempo después de su administración (Sheng et al., 1990).

Estos IEGs se activan en respuesta a cascadas de señalización intracelular (múltiples estímulos fisiopatológicos), activándose de forma rápida y transitoria (Herdegen y Leah, 1998; Sng et al., 2004). Las cascadas bioquímicas activadas por las señales eléctricas o químicas de la membrana se transmiten al núcleo, siendo el Ca⁺⁺ y el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) los principales responsables de la expresión de c-Fos.

Una de las ventajas principales del uso de la expresión de los IEGs para monitorear la activación neuronal es la habilidad de detectar la activación de ensambles neuronales e investigar su distribución anatómica (Sagar, et al., 1988). Se ha reportado que la expresión de c-Fos puede ser inducida dramáticamente por varios estímulos fisiológicos como ritmos diarios, ciclo sueño/vigilia, estro, apareamiento, lactación; medioambientales como luz, ruido, olor del depredador; y farmacológicos. Por lo tanto, c-Fos ha sido propuesto como una herramienta útil para caracterizar neuronas activadas trans-sinápticamente en diferentes regiones del cerebro (Morgan y Curran, 1991; Sagar et al., 1988).

La acumulación de la proteína c-Fos comienza a incrementarse a los 30 minutos después del estímulo y al igual que el mRNA alcanza su máximo entre los 60 y 90 minutos (Morgan et al., 1987). Esto se puede observar por medio de pruebas inmunohistoquímicas observando el número de neuronas inmunoreactivas a c-Fos. La proteína c-Fos tiene una vida media más duradera que su mRNA. El hecho de que se exprese a los 30 minutos después del estímulo, ha hecho que la identificación de neuronas activas sea más sencilla, permitiendo que el

investigador manipule al animal antes de sacrificarlo sin que esa manipulación provoque una expresión por estrés (Morgan et al., 1987; Hoffman et al., 1993).

8. Justificación.

La esquizofrenia es un desorden neuropsiquiátrico complejo con una etiología desconocida y además su patología está pobremente entendida. Se ha propuesto que la desintegración psíquica característica de la esquizofrenia podría resultar de una conectividad anormal de circuitos cerebrales (Meyer y Luliot, 2014). Las evidencias mostradas indican que el sistema límbico-cortical presenta alteraciones en la esquizofrenia (Catani et al., 2013). Por lo que resulta crítico saber el grado de participación de las estructuras involucradas en las alteraciones conductuales relacionadas a los síntomas positivos y negativos; y de los procesos de aprendizaje y memoria de los síntomas cognitivos.

9. Hipótesis.

La lesión neonatal del hipocampo ventral en la rata provoca cambios conductuales que se pueden relacionar con algunos síntomas de la esquizofrenia. Dichas alteraciones conductuales, dependiendo de su naturaleza (actividad exploratoria, conducta social o memoria) generan cambios específicos en la expresión de c-Fos en distintas estructuras del sistema límbico-cortical.

10. Objetivo general.

Analizar la relación entre las alteraciones conductuales y la expresión de c-Fos en estructuras del sistema cortico-límbico en ratas macho adultas con lesión neonatal de hipocampo ventral.

11. Objetivos particulares.

1. Evaluar el efecto de la conducta exploratoria ante ambiente novedoso sobre la expresión de c-Fos en el sistema cortico-límbico de ratas con lesión neonatal del hipocampo ventral
2. Evaluar el efecto de la conducta social sobre la expresión de cFos en el sistema cortico-límbico de ratas con lesión neonatal de hipocampo ventral.

3. Evaluar el efecto de la prueba de reconocimiento de objetos novedosos sobre la expresión de c-Fos en el sistema cortico-límbico de ratas con lesión neonatal de hipocampo ventral.

12. Métodos.

12.1 Grupos experimentales.

Este trabajo se realizó la evaluación de los efectos de la LNHV sobre la conducta y la expresión de c-Fos para lo cual se realizaron tres lotes de ratas cada uno conformado por dos grupos experimentales (figura 3), el grupo falsa lesión (Sham) y el grupo lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV) y se realizaron las evaluaciones de actividad locomotora, interacción social, memoria y la expresión de c-Fos.

12.2 Lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV).

Se utilizaron ratas preñadas de la cepa Sprague-Dawley con 14-17 días de gestación provenientes del bioterio "Claude Bernard" de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Las ratas fueron albergadas individualmente en un ambiente controlado, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, con libre acceso a agua y alimento. Una vez nacidos las crías macho fueron seleccionadas para el experimento al día post-natal (DP) 7 con un peso aproximado de entre 15 y 18 g, fueron asignados a dos grupos el grupo de lesión falsa (Sham) y al grupo LNHV.

Las crías se anestesiaron por hipotermia (Lipska y Weinberger, 1993), se colocaron en un aparato estereotáxico sobre un adaptador para ratas neonatas en el cual se realizó la lesión bilateral del hipocampo ventral utilizando las coordenadas antero-posterior – 3.0 mm respecto a Bregma, lateral +/- 3.5 mm respecto a Bregma y profundidad – 5 mm de la duramadre, de acuerdo al atlas Paxinos (Paxinos y Watson 1986). Se realizó una trepanación de un diámetro de 1 mm en las coordenadas correspondientes. Mediante una aguja de acero inoxidable calibre 26 se realizó la administración bilateral de 0.3 μ L de ácido iboténico a una concentración de 10 μ g/ μ L disuelto en una solución tampón de fosfatos salino 0.1 M a pH de 7.4. Para el grupo Sham se aplicó el mismo protocolo, pero

administrando solamente la solución tampón de fosfatos que se utiliza como vehículo.

En todos los casos la administración se realizó durante un periodo de 2 minutos. Al término de la cirugía se suturó la incisión y se colocaron en una almohadilla térmica hasta su recuperación. Una vez recuperadas e identificadas, las crías se regresan con su madre para la continuación de su desarrollo.

12.3 Pruebas conductuales.

12.3.1 Actividad locomotora.

Al llegar a la edad de 60 DP se realizó la evaluación de la actividad motora; las ratas permanecieron en el laboratorio durante 30 minutos para permitir la adaptación a las condiciones del área. Las ratas se colocaron en cajas de acrílico de 44 cm de largo por 22 cm de ancho y 22 cm de alto (fig. 7), las cajas tienen instalados 8 pares de fotodiodos en las paredes laterales, de tal forma, que el movimiento de la rata interrumpirá la trayectoria de un haz de luz infrarroja, dicha interrupción se registró como un movimiento mediante un contador computarizado que permite registrar el número de movimientos de los animales en intervalos de 10 minutos por un periodo de 60 minutos (Flores et al., 1996; Morales-Medina et al., 2008).

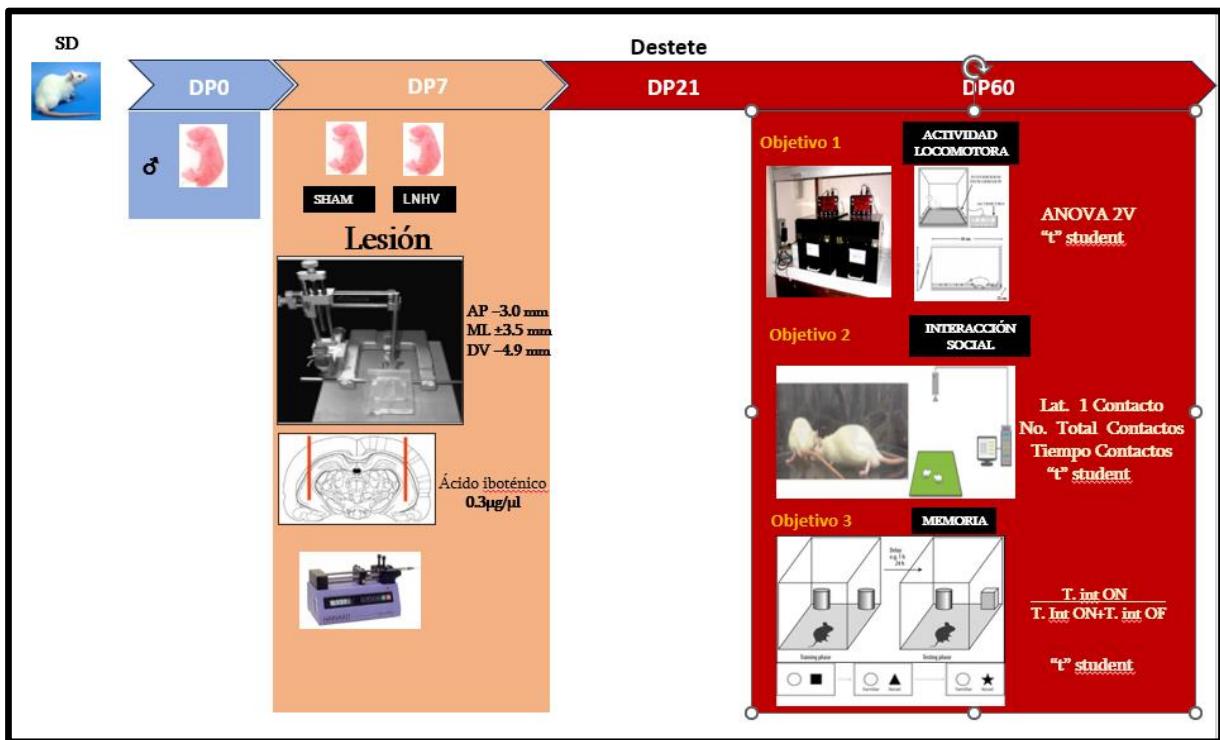


Figura 7. Esquema del diseño experimental.

Posteriormente, dos horas después de la prueba de actividad locomotora, las ratas fueron profundamente anestesiadas con pentobarbital sódico (60mg/Kg ip), y se realizó una perfusión transcardiaca con solución salina al 0.9% seguido por paraformaldehído al 4%. Una vez obtenidos los cerebros se realizaron cortes de 40 µm mediante un vibratomo cada corte se montó en un portaobjetos para la realización de inmunohistoquímicas para c-Fos. La actividad locomotora se evaluó utilizando un ANOVA de dos vías y una "t" de student, considerando $p < 0.05$ como significativo.

12.3.2 Interacción social.

Al día DP 60 se realizó la prueba de interacción social de acuerdo a lo reportado por Vázquez-Roque (2012), los animales se evaluaron bajo condiciones de luz baja (30 lx) y en condiciones no familiares, un par de ratas elegidas al azar que nunca tuvieron contacto se colocaron en una caja de madera (60x60x60 cm) y se registró su actividad por 10 minutos por cuatro periodos (usando las mismas parejas de

ratas en los cuatro periodos). Se cuantificó la latencia al primer contacto, el tiempo acumulado de contactos y el número de contactos para cada par de ratas los datos individuales se calcularon como un promedio. Entre cada evaluación el área de prueba se limpió y se secó. Dos horas después de las pruebas las ratas se perfundieron de la misma forma que se mencionó anteriormente y se procesaron para la inmunohistoquímica para c-Fos. Los resultados de las evaluaciones de interacción social se analizaron usando una "t" de student, considerando $p < 0.05$ como significativo.

12.3.3 Reconocimiento de objeto novedoso.

En otro grupo de ratas de 60 DP se les realizó la evaluación de reconocimiento de objetos novedosos de acuerdo a Treviño et al (2017), los animales se evaluaron usando una caja de madera de 60x60x60, bajo condiciones de luz baja (30 lx), la prueba constó de tres fases:

Fase 1 (día 1). Consistió en habituar a la rata colocándola en una caja de madera (60x60x0 cm) y se registró su actividad por 6 minutos, pasado este tiempo se regresarán a su caja

Fase 2 (día 2). Consistió en familiarizar a la rata con dos objetos de características similares, se colocó nuevamente a la rata en la caja durante 6 minutos, se registró su actividad y se regresaron a su caja, se dejó pasar un periodo de 2 horas y se vuelve a colocar a la rata en la caja.

Fase 2 (día 2). Dos horas después de la fase de familiarización se colocó nuevamente a la rata en la caja de prueba, pero esta vez habrá un objeto conocido y uno nuevo, su actividad se registró por 6 minutos y terminados los 6 minutos se regresa a su caja.

Fase 3 (día 3). 24 horas después de la segunda fase se colocó la rata en la misma caja que contenía un objeto familiar y uno nuevo que no se le ha presentado con anterioridad, se registró su actividad por 6 minutos.

Se obtuvo el índice de discriminación (Treviño et al., 2017) (ID: el cual permite obtener la diferencia entre el tiempo de exploración del objeto desplazado y el tiempo de exploración del objeto familiar, y constituye una medida del grado de recuerdo de la posición de los objetos) de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Tiempo de interacción con el objeto novedoso}}{\text{Tiempo de interacción con objeto novedoso} + \text{tiempo de interacción con objeto familiar}}$$

Los parámetros evaluados en esta prueba se analizaron usando una “t” de student, considerando $p < 0.05$ como significativo.

12.3.4 Inmunohistoquímica c-Fos

En los cortes coronales previamente fijados se realizaron cuatro lavados con PBS de 5 minutos cada uno, manteniendo en agitación constante, seguido de una incubación del tejido en H₂O₂ (1.5%) disuelto en PBS recién preparado. Se realizaron lavados con PBS (2x5 min) para poder incubar en antisuero diluyente (PBS + 0-3% tritón X-100 + 3% de suero normal de burro) durante dos horas. Al término de este tiempo se incubaron en anticuerpo primario (anti-c-fos de cabra Santa Cruz [1:250]) en antisuero diluyente durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de las 24 horas se realizaron lavados (2x5 minutos) con PBS frío. Posteriormente se incubaron en anticuerpo secundario biotinilado (burro anti-cabra 1:250) en antisuero diluyente por una hora a temperatura ambiente. Una vez terminada esta incubación se lavaron en PBS (3x5 minutos). A continuación, se incubaron en complejo anti-ABC (preparada 15-30 min antes de su uso) por una hora a temperatura ambiente, se lavaron en PBS (3x5 minutos). Finalmente se incubaron en diaminobenzidina (DAB) por 2 minutos y se lavaron con PBS (2x5 minutos). Se obtuvieron microfotografías de las regiones analizadas para cada objetivo de este trabajo usando un microscopio óptico, las imágenes se procesaron en el programa imageJ analizando un área de 300 μ x 300 μ en las regiones analizadas que se muestran en la figura 8. La expresión de c-Fos se analizó mediante una “t” de student, considerando $p < 0.05$ como significativo.

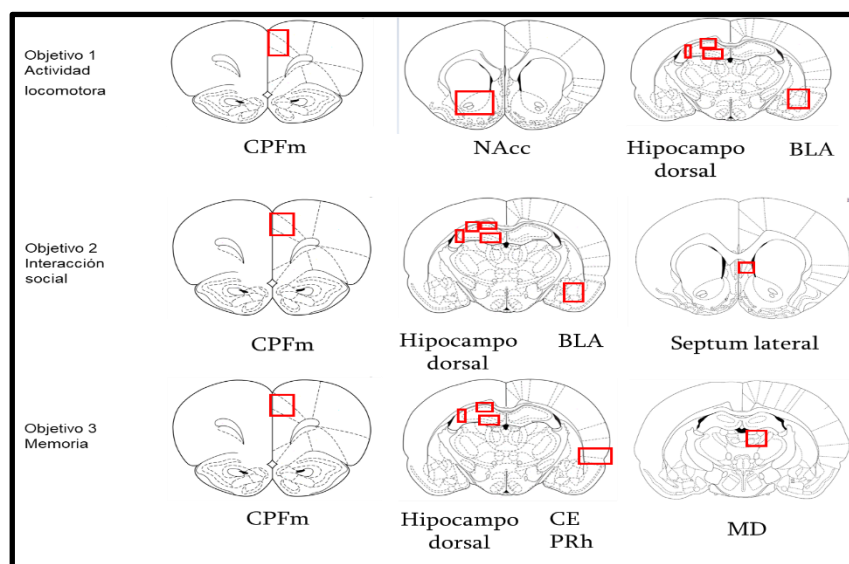


Figura 8. Regiones analizadas para cada objetivo.

13. Resultados.

13.1 Resultados objetivo 1. Actividad locomotora.

Los animales de ambos grupos experimentales mostraron diferencias en la actividad locomotora en todos los periodos de tiempo evaluados de modo que, la evaluación de la actividad locomotora del grupo LNHV mostró un incremento significativo en el número de movimientos (354.8 ± 61.52) en comparación con el grupo sham (111.1 ± 56.27), así mismo, LNHV indujo un incremento significativo en la actividad locomotora acumulada (1407 ± 110.9) en comparación con el grupo sham (666.9 ± 50.75) como se muestra en la figura 8.

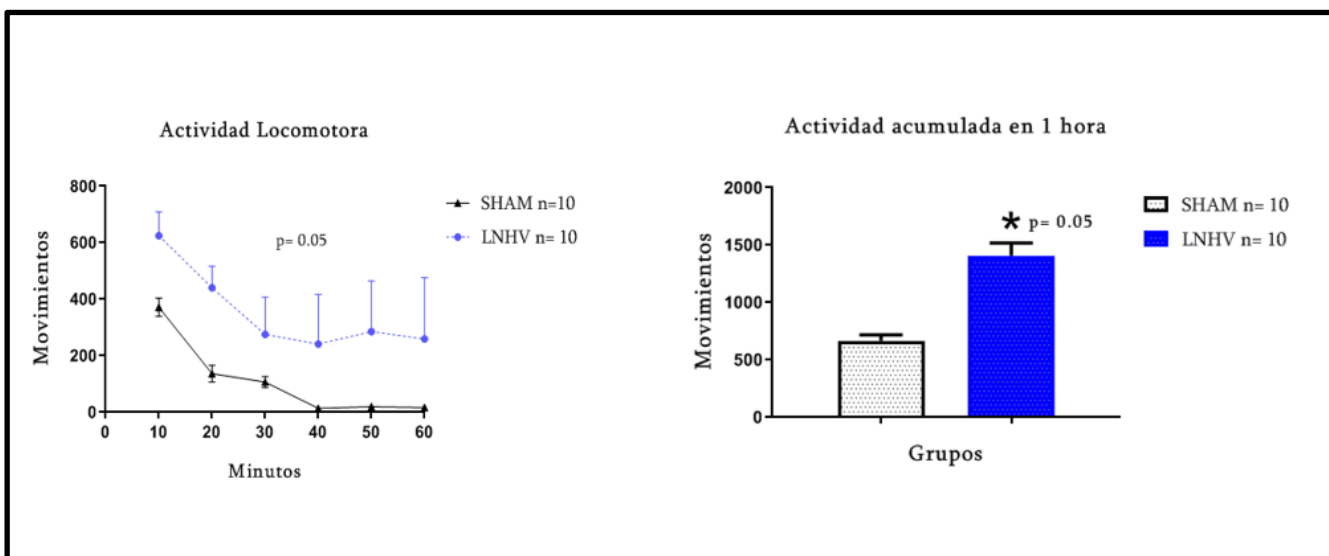


Figura 9. Actividad locomotora. Izquierda, actividad locomotora durante un periodo de 60 minutos (* $p=0.05$, anova de dos vías). Derecha, actividad acumulada durante 60 minutos ($p=0.05$, "t" de student).

13.2 Inmunohistoquímica c-Fos

Después de las pruebas conductuales se realizaron las evaluaciones de la expresión de c-Fos como un marcador de actividad neuronal, como se observa en la figura 9, las ratas del grupo lesionado mostraron un incremento significativo ($p = 0.05$) en los niveles de expresión de c-Fos (36.89 ± 6.949) en la región CA1 del hipocampo dorsal de ratas LNHV en comparación con el grupo Sham (11.39 ± 4.612), y una tendencia ($p = 0.08$) a incrementarse en el giro dentado (90.43 ± 14.75) figura 10.

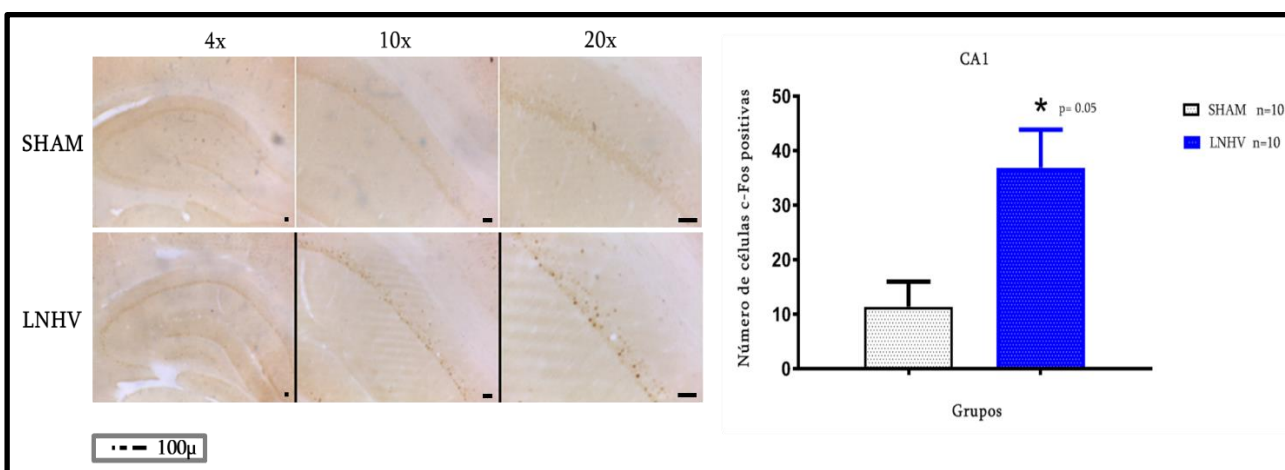


Figura 10. Expresión de c-Fos en CA1 del hipocampo dorsal en la prueba de actividad locomotora, el grupo LNHV muestra un incremento en el número de células c-Fos positivas. Izquierda

microfotografías de cortes coronales de los grupos experimentales. Derecha, gráfica con el número de células c-Fos positivas. ($p < 0.05$, "t" de student).

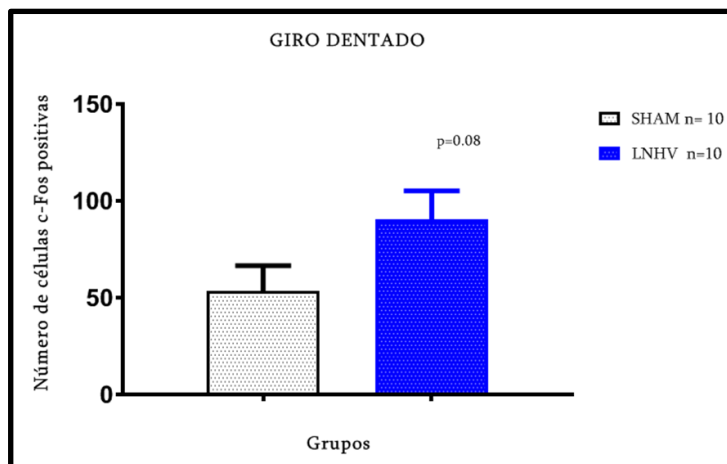


Figura 11. Expresión de c-Fos en el giro dentado del hipocampo dorsal en la prueba de actividad locomotora. El grupo LNHV muestra una tendencia a un incremento en el número de células c-Fos positivas ($p < 0.05$, "t" de student).

En la CPFm la expresión de c-Fos fue significativamente mayor ($p = 0.05$) en el grupo LNHV (70.38 ± 9.068) que en el grupo sham (40.61 ± 10.34) (fig. 11). Dicho incremento probablemente se encuentre asociado al incremento de la actividad en el hipocampo.

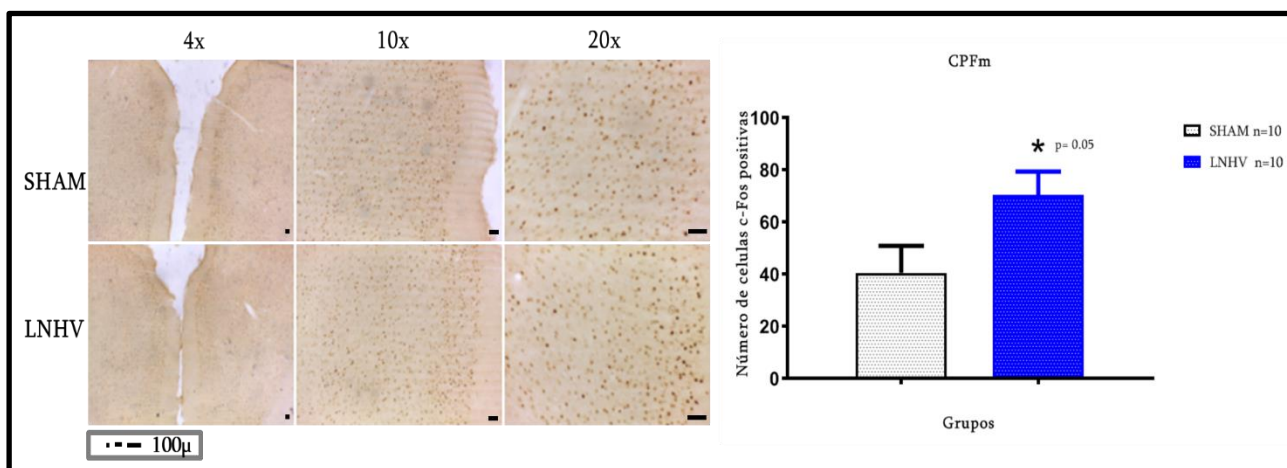


Figura 12. Expresión de c-Fos en CPF en la prueba de actividad locomotora, el grupo LNHV muestra un incremento en el número de células c-Fos positivas. Izquierda microfotografías de cortes coronales de los grupos experimentales. Derecha, gráfica con el número de células c-Fos positivas. ($p < 0.05$, "t" de student).

La expresión de c-Fos en las subdivisiones del NAcc (core y shell) y en BLA no tuvo modificaciones como se muestra en las figuras 12 y 13.

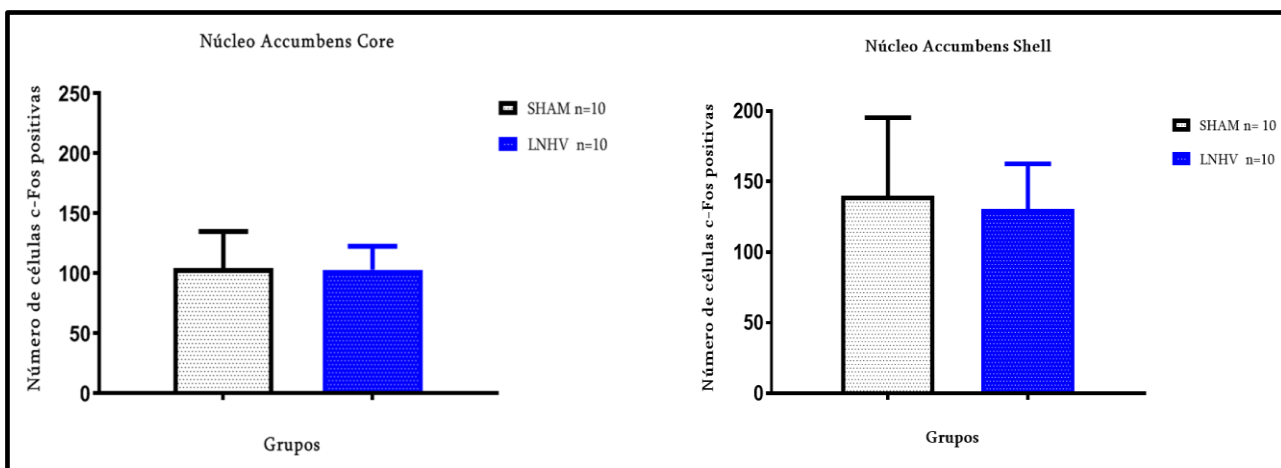


Figura 13. Expresión de c-Fos de las regiones core y shell del NAcc en la prueba de actividad locomotora, no se encontraron diferencias en el número de células c-Fos positivas.

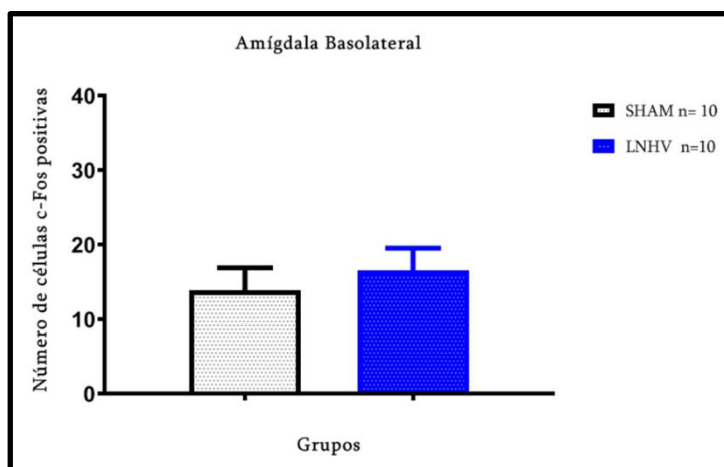


Figura 14. Expresión de c-Fos de la región amígdala basolateral en la prueba de actividad locomotora, no se encontraron diferencias en el número de células c-Fos positivas.

13.3. Resultados objetivo 2. Interacción social.

La LNHV resultó en una disminución en el tiempo de contacto social en comparación al grupo sham figura 15. De igual forma la LNHV causó una disminución en el número de contactos sociales figura 16.

13.4 Inmunohistoquímica c-Fos.

El análisis inmunohistoquímico de c-Fos después de la prueba de interacción social se encontró que LNHV indujo una disminución significativa en la expresión de c-Fos en CA1 del hipocampo dorsal de ratas del grupo LNHV (231.2 ± 93.28) en comparación con el grupo sham (324.5 ± 30.49).

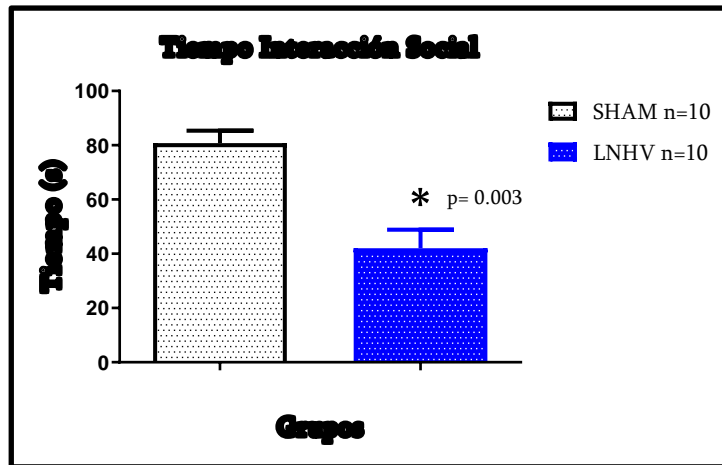


Figura 15. Resultados del tiempo total de contacto social en la prueba de interacción social. No se encontraron diferencias en el número de células positivas a c-Fos.

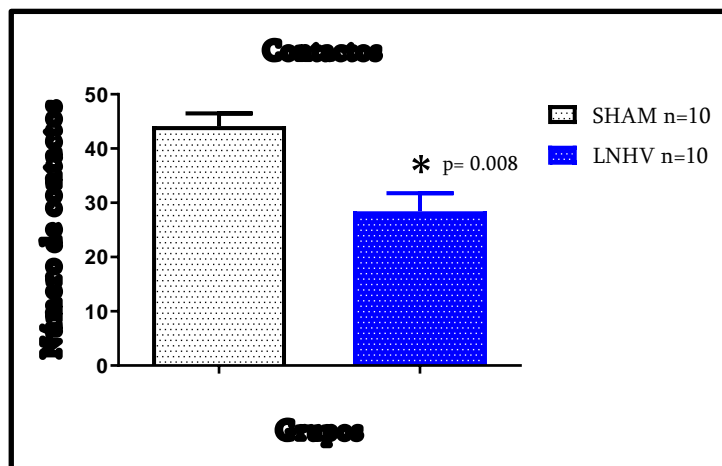


Figura 16. Resultados de número de contactos en la prueba de interacción social.

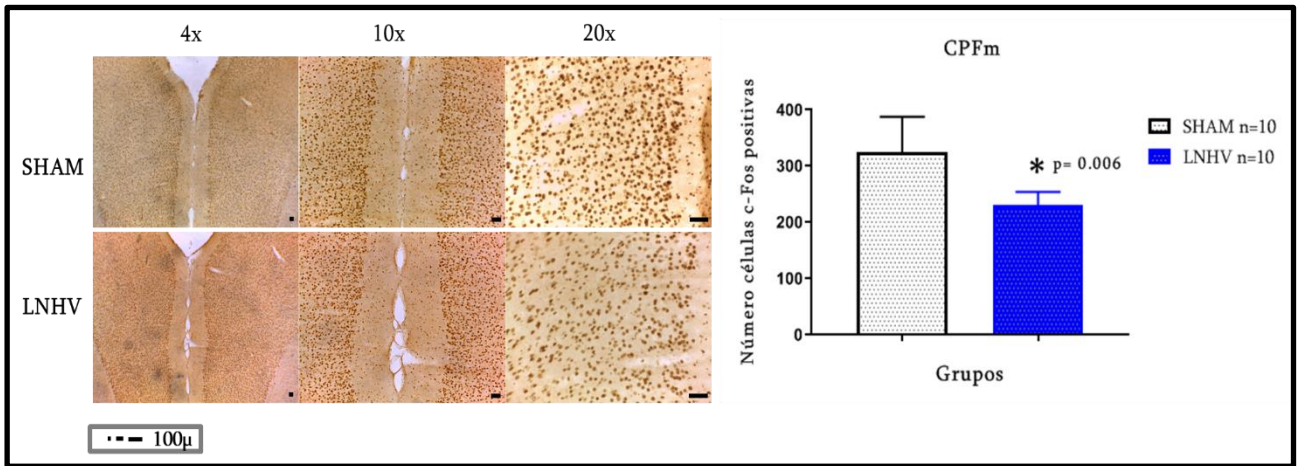


Figura 17. Expresión de c-Fos en CPFm en la prueba de interacción social, el grupo LNHV muestra una disminución en el número de células c-Fos positivas. Izquierda microfotografías de cortes coronales de los grupos experimentales. Derecha, gráfica con el número de células c-Fos positivas. ($p < 0.006$, "t" de student).

13.5 Resultados objetivo 3. Reconocimiento de objeto novedoso.

La lesión LNHV indujo alteraciones en la memoria en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso donde disminuyó el índice de discriminación ($p = 0.003$) en el grupo LNHV (0.7029 ± 0.03) en la evaluación a corto plazo (2hr) en comparación con el grupo Sham (0.5717 ± 0.03). Además, LNHV disminuyó el índice de discriminación ($p = 0.02$) a largo plazo (24hr) (0.5532 ± 0.05) en comparación con el grupo Sham (0.7029 ± 0.03) figura 17.

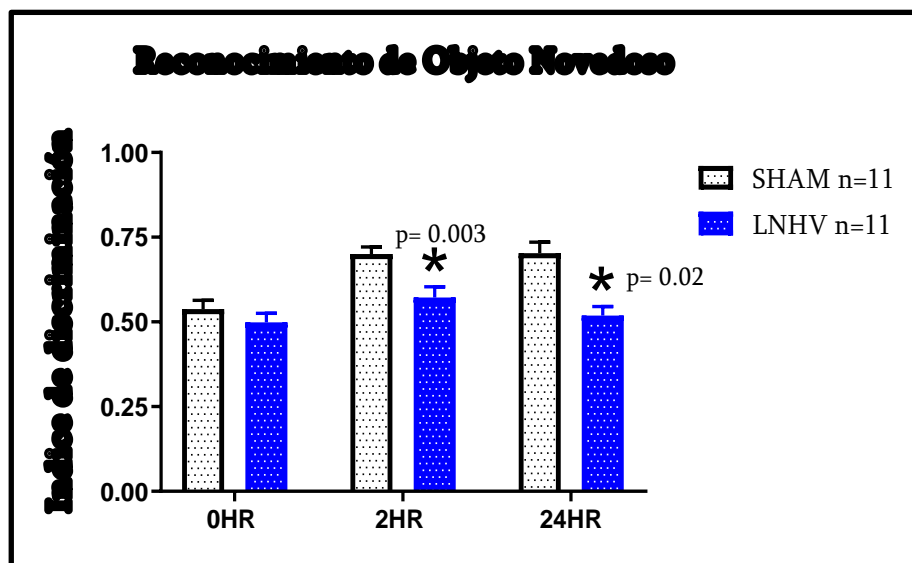


Figura 18. Prueba de reconocimiento de objeto novedoso (NORT), la gráfica muestra las alteraciones en la memoria a corto ($p = 0.003$, "t" de student) y largo plazo ($p = 0.02$, "t" de student), mostrando una disminución en el índice de reconocimiento en el grupo de animales LNHV.

13.6 Inmunohistoquímica c-Fos.

Las alteraciones de la memoria parecen estar asociadas a modificaciones en la actividad de la región CA1 del hipocampo y CPFm del grupo LNHV donde se encontró un incremento significativo ($p = 0.03$) en el número de células c-Fos positivas (236.1 ± 17.17) de CA1 en comparación con el grupo Sham (194.8 ± 7.38) (fig. 18) y una disminución significativa ($p = 0.03$) del número de células c-Fos positivas en PFCm (152.6 ± 9) en comparación con el grupo Sham (121.6 ± 9) (fig. 19).

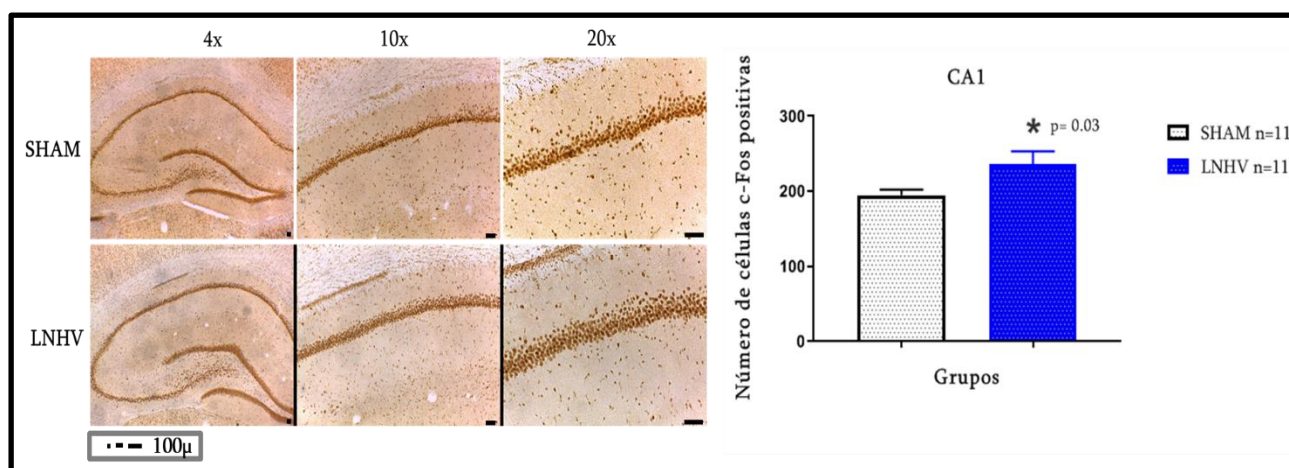


Figura 19. Expresión de c-Fos en CA1 del hipocampo dorsal en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, el grupo LNHV muestra un incremento en el número de células c-Fos positivas. Izquierda microfotografías de cortes coronales de los grupos experimentales. Derecha, gráfica con el número de células c-Fos positivas. ($p < 0.03$, "t" de student).

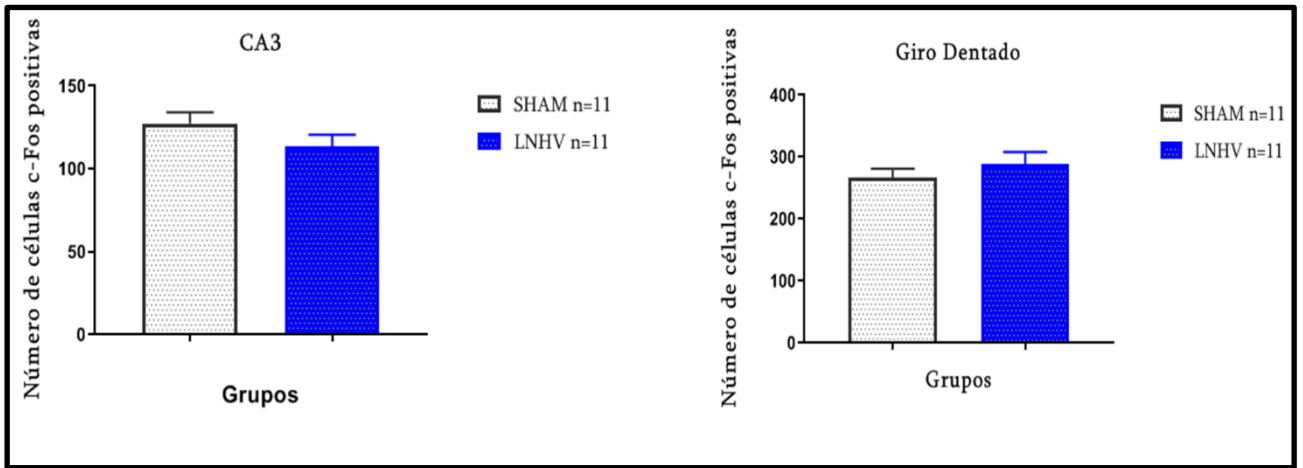


Figura 20. Expresión de c-Fos en CA3 y giro dentado del hipocampo dorsal en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, no se encontraron diferencias en la expresión de c-Fos entre los grupos experimentales.

En las regiones de CA3 y el GD del hipocampo dorsal (fig. 20 y 21) analizadas no se encontraron diferencias en el número de células c-Fos positivas entre los grupos experimentales. Además, LNHV no produjo un incremento en la expresión de c-Fos en las cortezas entorrinal y perirrinal y en el núcleo mediodorsal del tálamo (fig. 22, 23 y 24).

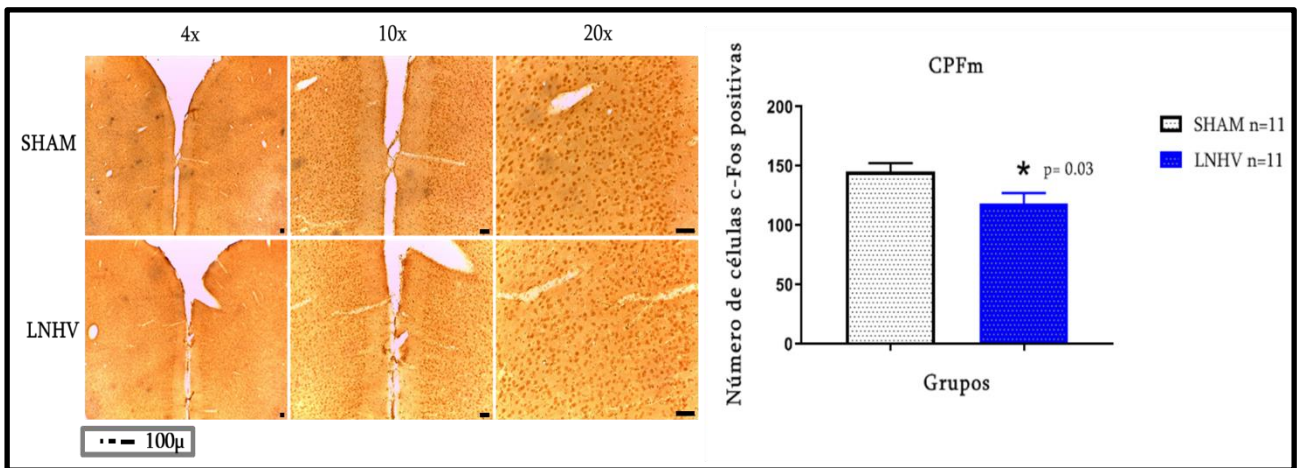


Figura 21. Expresión de c-Fos en CPFm en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, el grupo LNHV muestra una disminución en el número de células c-Fos positivas. Izquierda microfotografías de cortes coronales de los grupos experimentales. Derecha, gráfica con el número de células c-Fos positivas. ($p < 0.03$, "t" de student).

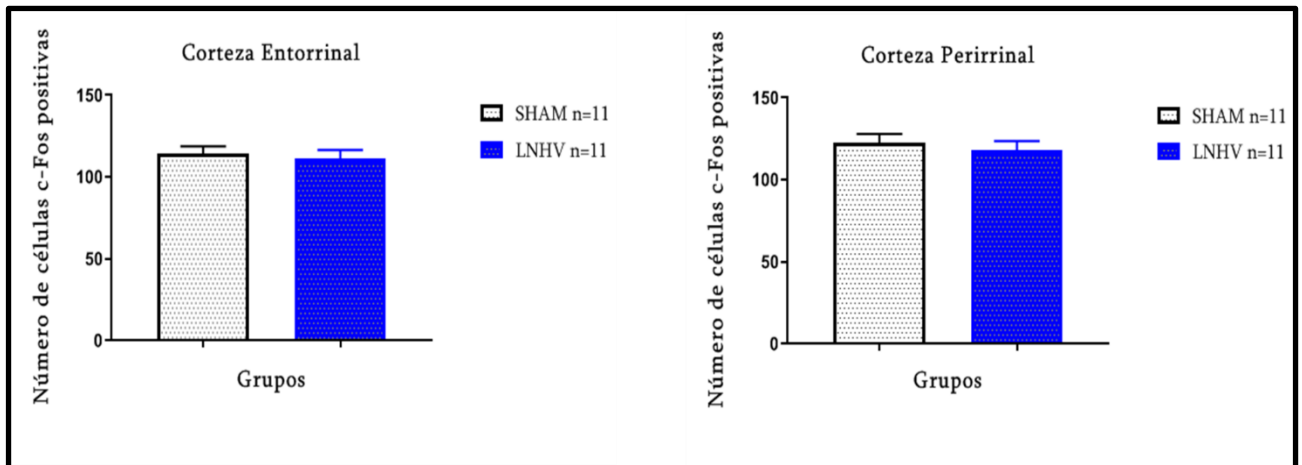


Figura 22. Expresión de c-Fos en las cortezas entorrinal y peirrinal en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, no se encontraron diferencias en la expresión de c-Fos entre los grupos experimentales.

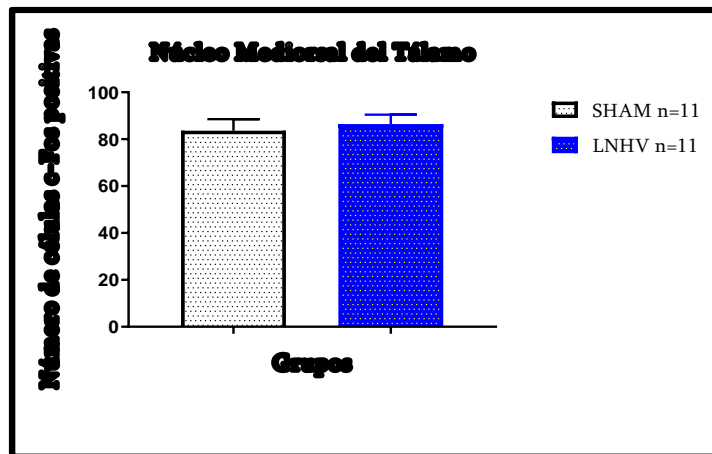


Figura 23. Expresión de c-Fos en el núcleo mediodorsal del tálamo en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, no se encontraron diferencias en la expresión de c-Fos entre los grupos experimentales. Izquierda microfotografías de cortes coronales de los grupos experimentales. Derecha, gráfica con el número de células c-Fos positivas. ($p < 0.05$, "t" de student).

14. DISCUSIÓN.

1. La LNHV incrementa la actividad locomotora y la expresión de c-Fos en la CPF

En la primera parte del presente trabajo de tesis se muestra que existe un incremento en la actividad locomotora en los animales con LNHV, lo cual concuerda con lo ya previamente publicado en este modelo animal con implicaciones para la esquizofrenia (Lipska et al., 1993; Silva-Gómez et al., 2003; Flores et al., 2005; Bringas et al., 2012). Además, se destaca que hay un incremento en la expresión de la marca a c-Fos en regiones como la CPF y la región CA1 del hipocampo dorsal, con una tendencia al incremento en la región del giro dentado.

El incremento de la actividad locomotora ante ambiente nuevo a edad postpuber en la rata ha sido considerado un parámetro para asegurar que la lesión del hipocampo ventral fue bien realizada (para revisión ver Flores y cols., 2017). Este incremento se ha sugerido que puede deberse a un incremento en el tono dopaminérgico a nivel del NAcc, ya que se ha demostrado cambios en la liberación de dopamina, así como una reducción en la densidad de receptores dopaminérgicos del tipo 3 y un incremento en la expresión de la enzima tiroxina hidroxilasa en esta región (Flores y cols., 1996; Brake y cols., 1999; Vázquez-Roque y cols., 2012). Todo lo cual sugiere que, en este modelo animal, hay una disfunción de la actividad dopaminérgica que está presente después de la pubertad o a la edad de adulto joven. Además, múltiples trabajos de nuestro laboratorio han demostrado que diversos neurolépticos, tanto de primera (haloperidol) como segunda generación (clozapina, olanzapina y risperidona) reducen el incremento de la actividad locomotora (Negrete-Díaz et al., 2010; Bringas et al., 2012; Tendilla-Beltrán et al., 2019 y 2021; Apam et al., 2022). Ya que se conoce que estos neurolépticos ejercen una acción de antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos, especialmente de la familia D2 y sobre los receptores serotoninérgicos de la familia 5-HT2 (ver revisión Flores y Morales-Medina, 2016

Adicionalmente, varios reportes tanto en humanos con esquizofrenia como en modelos animales en esquizofrenia, incluyendo el presente modelo, han sugerido

que una de las regiones más afectadas en la esquizofrenia es la CPF (ver revisión Tendilla-Beltrán et al., 2021). Se ha demostrado que existen tanto en pacientes esquizofrénicos como en el modelo de LNHV, una reducción del número de contactos sinápticos, específicamente a nivel de las espinas dendríticas (Flores y cols., 2005; Bringas y cols., 2012; Tendilla-Beltrán et al., 2021b; Apam et al., 2022), que se ha correlacionado con un incremento de los niveles de óxido nítrico (Negrete Diaz y cols., 2010; Camacho-Abrego et al., 2019), como marcador de estrés oxidativo, además de un incremento en la expresión de algunos biomarcadores de proceso inflamatorio como astrogliosis reactiva (Apam et al., 2022). Todos estos datos se relacionan con nuestro resultado del incremento de la expresión en c-Fos, molécula que modifica su expresión en respuesta a un amplio número de señales extracelulares, incluyendo los factores neurotróficos. Trabajos recientes han demostrado una reducción de algunas neurotrofinas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF de sus siglas en inglés) tanto en muestras de pacientes esquizofrénicos como en el modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral (Tendilla-Beltrán et al. 2021; Apam et al., 2022). Incluso se ha demostrado que algunos neurolépticos de segunda generación como la risperidona y olanzapina son capaces de incrementar los niveles de BDNF a nivel cortical en el modelo animal de LNHV (Tendilla-Beltrán et al., 2021; Apam et al., 2022).

El hipocampo ventral es una estructura relacionada con procesos límbicos (Fanselow y Dong, 2009). A diferencia del hipocampo dorsal que su principal papel está relacionado con los procesos de aprendizaje y memoria. Además, la región CA1 del hipocampo ventral proyecta hacia la CPFm (Cenquizca y Swanson, 2007), en consecuencia, una reducción en sus conexiones o incluso una desconexión a edad temprana, podría tener importantes efectos a edad posnatal, específicamente a edad postpuber. La hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia postulada por el Dr. Daniel Weinberger, se basa en esta información. De ahí que la lesión neonatal del hipocampo ventral, está basada en la teoría del neurodesarrollo de esta enfermedad (Lipska et al., 1993). Trabajos recientes han demostrado que después de la lesión del hipocampo ventral con ácido iboténico, los animales aún presentan procesos inflamatorios e incremento de estrés oxidativo a una edad prepuber

(Camacho-Abrego et al., 2019). Cambios que podrían estar relacionados con los efectos en conducta, morfología y a nivel bioquímico reportados en este modelo animal a edad post-púber (ver revisión de Flores, Morales Medina y Diaz 2016). Incluso trabajos recientes han utilizado este modelo animal para entender las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anti apoptóticas de los neurolépticos tanto de primera como segunda generación (Negrete y cols., 2010; Bringas et al., 2012; Tendilla Beltrán et al., 2019, 2021; Apam et al., 2022).

Los insultos a edad muy temprana, cuando se está conectando la región CA1 del hipocampo ventral con la CPF, pueden resultar en alteraciones de conducta, que se muestran a edad post-púber, como en el modelo animal de LNHV (Lipska et al., 1993, Flores et al., 1996; Harrison, 2004). La conexión entre el hipocampo y la CPF en humanos se inicia en el séptimo mes de vida intrauterina y termina cercano al nacimiento, lo que equivale en la rata a la edad entre el séptimo y décimo día posnatal (ver revisión de Tseng et al., 2009). Interesantemente, cuando se realiza la lesión del hipocampo ventral posterior al día 9 de vida en la rata, ya no se presentan cambios de conducta (Tseng et al., 2009).

En acuerdo con nuestros resultados, la hiperactividad del hipocampo ha sido reportada en diferentes estudios en el modelo animal con LNHV (ver revisión Tseng y cols., 2009; Tendilla-Beltrán et al., 2021). Los déficits conductuales (incremento de la actividad locomotora ante un ambiente novedoso), que muestran los animales con LNHV podrían estar relacionados con el incremento en la expresión de c-Fos en la región CA1 del hipocampo dorsal. Ya que el hipocampo dorsal procesa información relacionada con procesos de aprendizaje y memoria, que implica novedad (Kaplan et al., 2014). Específicamente, la actividad de la región CA1 incrementa ante la exposición a un ambiente novedoso (Sheth et al., 2008), y se ha propuesto que esta región tiene un papel comparando información sensorial acerca del ambiente en conjunto con corteza entorrinal con representaciones internas almacenadas en la región CA3 (Lisman y Otmakhova, 2001), En consecuencia, nuestros datos apoyan la hipótesis de que la esquizofrenia se trata de un desorden debido a una desconexión funcional de la circuitería prefrontal-temporolímbica y

como se ha reportado existe una constelación de alteraciones conductuales de emergencia tardía (Al-Amin et al., 2000).

Una disfunción frontal se ha asociado con anomalías estructurales en el lóbulo temporal medial (Weinberger et al., 1992), y la desconexión frontal-temporal se ha implicado en la falla de la modulación “descendente” (Silbersweig et al., 2007; McGuire et al., 1996). El incremento en la actividad en la CPF que se muestra podría deberse igualmente a anomalías en el neurodesarrollo de los circuitos antes mencionados. Un desbalance excitatorio/inhibitorio resultante de una ruptura en las conexiones del hipocampo durante etapas tempranas del desarrollo que afecte las proyecciones hipocampo-CPF podría resultar en una falla para adaptarse a ambientes novedosos. De acuerdo a esto, los circuitos que llevan la información de la CPF a estructuras temporales como la amígdala y el hipocampo pueden estar comprometidos por lo que la integración de una respuesta adecuada a la novedad no es posible, como se puede ver en este trabajo, aunque hay un incremento en la actividad del hipocampo y la CPF, la rata con LNHV presenta dificultades para habituarse al ambiente novedoso.

Estas dos estructuras, hipocampo y CPF, van a regular la actividad de las neuronas espinosas medianas del NAcc a través de proyecciones glutamatérgicas, además también participan en esta regulación las proyecciones excitatorias de la BLA (Groenewegen et al., 1999). En consecuencia, dado que el NAcc recibe entradas sinápticas de la CPF y el hipocampo, se ha propuesto que el procesamiento de información en el NAcc está comprometido de forma secundaria a disfunciones dentro de la CPF y el hipocampo (Goto y Grace, 2008). Y como lo mencionamos anteriormente, una activación del sistema mesolímbico dopaminérgico lleva a la activación anormal del núcleo accumbens en animales con LNHV, los resultados de este trabajo no muestran dicha activación a pesar de que el hipocampo está muy activo, esto podría deberse a una alteración en las proyecciones hacia el NAcc por lo que los procesos que se llevan a cabo en este último se encuentran afectados deteriorando el funcionamiento normal.

Investigaciones electrofisiológicas en animales ha mostrado que la amígdala y el hipocampo pueden servir como puentes para el flujo de información desde la CPF hasta el estriado ventral facilitando así la entrada frontoestriatal de significancia emocional y contextual (Grace, 2000). De esta forma, una anomalía primaria en el lóbulo temporal medial podría llevar a una desregulación secundaria de las interacciones frontal/estriatal y dicha explicación “ascendente” se ha propuesto como una etiología posible en la esquizofrenia.

Se han reportado anomalías funcionales y neuroquímicas en la amígdala de pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, nosotros no encontramos un incremento en la actividad de la BLA esto probablemente debido primero a que las conexiones entre ésta y el hipocampo se encuentren afectadas por la LNHV, ya que se ha mostrado que la inhibición de la amígdala interfiere con la correcta función hipocámpal, es decir, se presenta una falla para incrementar la activación neuronal del hipocampo en respuesta a ambientes novedosos, aunque la inhibición de la amígdala no altera la conducta exploratoria o los patrones de exploración, se ha sugerido que la amígdala modula la información espacial que se procesa en el hipocampo y puede afectar la codificación de características de ambientes específicos (Sheth et al 2008).

En conclusión, podemos sugerir que el déficit cognitivo es un proceso que involucra factores genómicos, neurobiológicos y neuroanatómicos que interactúan uno con otro en una manera compleja (Martínez et al., 2021). Además de cambios relacionados a la alteración de circuitos cortico-cerebelar-talámico, así como a la reducción de la tasa metabólica de la CPF.

2. La LNVH reduce la interacción social y la expresión de c-Fos en la CPF

Los roedores son animales sociales, esta conducta la desarrollan a través del juego, el cual inicia alrededor del día 18 posnatal y lo continúan hasta llegar a la pubertad el día 44 posnatal (Panksepp, 1981). En consecuencia, el segundo objetivo de la presente tesis fue estudiar la actividad evaluada a través del c-Fos en regiones límbicas posterior a la evaluación de la interacción social. Nuestros resultados sugieren que hay un decremento a nivel de la CPF. Sin embargo, recientes datos

sugieren que la CPF regula la actividad de las neuronas del núcleo mediodorsal del tálamo (MD) a través de dos vías, una denominada vía corta que va de la capa 5 de la CPF, la cual envía proyecciones glutamatérgicas al núcleo reticular del tálamo, el cual a su vez envía proyecciones gabaérgicas al MD (Ouhaz et al., 2018). Mientras que la otra vía denominada vía larga, la CPF envía proyecciones excitatorias al núcleo accumbens, el cual envía proyecciones gabaérgicas al pálido ventral el cual a su vez envía proyecciones gabaérgicas al MD (Ouhaz et al., 2018). Finalmente, el MD envía proyecciones glutamatérgicas a la CPF. De acuerdo con nuestros resultados, una actividad reducida de la CPF, causaría una inadecuada regulación del MD.

Además, la idea de una relación de la esquizofrenia con la evolución de funciones cognitivas, la compleja cognición social, además del desarrollo en la conectividad neural interregional en homínidos, vuelve al cerebro vulnerable a alteraciones dentro de esos circuitos. Estudios del conectoma humano sugieren una alteración en la arquitectura de la conectividad a gran escala, surgiendo la posibilidad de que estas modificaciones evolutivas en humanos tienen un papel en la vulnerabilidad y la emergencia de la desconectividad cerebral asociada a la esquizofrenia (Van de Heuvel et al., 2019).

El tipo de deterioro cognitivo en la esquizofrenia y su asociación con síntomas negativos son consistentes con un deterioro en el lóbulo frontal (Van de Heuvel, 2019). Las funciones generales del lóbulo frontal incluyen la secuenciación, planeación e iniciación de conductas complejas. La CPF está conectada con regiones centrales del cerebro social como el núcleo accumbens, la amígdala, el área tegmental ventral, el hipotálamo y regiones de corteza involucradas en el procesamiento de entradas y respuestas sensoriales y motoras. Las regiones cerebrales primarias que subyacen la motivación social son regiones que están relacionadas a conductas de recompensa en general, como el estriado ventral, amígdala y la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), que incluye a la corteza orbital frontal medial y la corteza cingulada perigenual anterior.

La CPFm se involucra en tareas que requieren procesamiento social interno, por ejemplo, empatía, mentalización, razonamiento personal, mientras que la CPF lateral es parte de una red que se activa por procesos guiados externamente en el dominio social como imitación, razonamiento social abstracto resolución de conflictos en pistas sociales (Lieberman, 2007). Además, las conductas sociales requieren el conocimiento de uno mismo y de los demás y están consistentemente relacionados con la activación de la CPF, en particular con la región medial. Pacientes con lesión en la CPFm muestran aislamiento social y apatía y una disminución en conductas prosociales. CPFm se activa cuando sujetos sienten aceptación social y cuando aprenden que pistas predicen una recompensa social.

Durante la conducta social neuronas en CPFm potencian su actividad en ratones, se ha visto que neuronas prelímbicas que proyectan al NAcc llevan información relevante tanto espacial como social durante la investigación social, una alteración optogenética de la actividad de neurona excitatorias de CPFm suprimió la sociabilidad y la preferencia a la novedad social (Liang et al., 2019), Además, la actividad de diferentes poblaciones neuronas piramidales de la CPFm se correlacionan con la novedad de un objetivo social (Liang et al., 2019). Neuronas excitatorias de CPFm forman ensamblajes sintonizados a comportamientos específicos, para cada conducta específica hay dos ensamblajes paralelos con actividades opuestas (modo on y modo off) para codificar la información conductual, el tratamiento con fenciclidina una droga psicodélica se asoció con una reorganización y una alteración de estos ensamblajes, es posible que la neuronas de CPFm reciban entradas inhibitorias y excitatorias diferentes de neuronas locales y también existe la probabilidad de que estas neuronas on y off pueden proyectar a diferentes grupos de neuronas rio abajo para un control top-down eficiente (Liang et al., 2019).

Phillips et al., mostraron que las proyecciones del hipocampo ventral a la CPFm regulan la memoria social en ratones, una alteración en estas proyecciones resulta en déficits en la memoria social (Phillips et al., 2019). Se ha llegado a un consenso sobre las regiones de la CPFm en humanos (CPFvm y CPFdm) comparte alguna homología con regiones dentro de la CPFm de roedores. La corteza prelímbica es

considerada homóloga al área de Broca 32 donde se encuentran CPFm y CPFvm, en el caso de la corteza infralímbica se considera homóloga al área de Broca 25 donde se encuentra CPFvm, la corteza orbitofrontal medial (COFm) se considera homóloga a la COFm de humanos, la corteza dorsomedial de humanos incluye parte de la corteza anterior cingulada (ACC) es homóloga de ACC de roedores (Phillips et al., 2019).

La motivación social describe la motivación de un animal para aproximarse, explorar e interactuar con un objetivo social, esta motivación esta alterada en la esquizofrenia donde la CPF contribuye junto con otras áreas subcorticales que median los aspectos de recompensa de la interacción social como el Nac y VTA. Lesiones en ACC alteran la memoria social y disminuye el interés social. Lesiones en ACC de macacos alteran la conducta social, las alteraciones fueron en la manera en que un estímulo social fue evaluado, una disminución del interés y una conducta afiliativa reducida (Rudebeck et al., 2006). Finalmente, un estudio de la actividad completa del cerebro en un contexto social mostró la activación de CPF en la conducta social, mostrando una participación correlativa de la CPF en la conducta social (Kim et al., 2015).

Además de las alteraciones de interacción social la esquizofrenia presenta alteraciones motivacionales, de atención y afectivas. Los pacientes esquizofrénicos presentan dificultades en percibir correctamente el afecto mostrado en expresiones faciales y comunicaciones vocales y este déficit esta específicamente relacionado a una disminución en el funcionamiento social. Una variedad de tareas cognitivas y una adecuada interpretación del contenido emocional son requeridas para las interacciones personales normales, la cognición social parece estar mediada por una variedad de regiones como la CPF, el giro del cíngulo, la amígdala y la corteza temporal; e incluye tareas como la percepción del afecto emocional, emoción, procesamiento, el entendimiento de la representación mental de los otros, auto referencia y memoria de trabajo (Rudebeck et al., 2006).

El análisis de la actividad neural durante la realización de conductas sociales mostro respuestas neuronales de CPFm que no se atribuyeron a respuestas sensoriales,

sugiriendo que las conductas de aproximación social no solo dependen de información sensorial inmediata, sino que también dependen de la memoria de un objetivo social previamente encontrado, por lo tanto, la selección de un blanco social depende de información sensorial y de memoria (Lee et al., 2016). Dado que la reducción de la activación de CPFm mostradas en este trabajo no solo afectaron la capacidad de reconocer objetos novedosos, también disminuyó el interés en socializar a pesar de la exposición repetida, los animales lesionados no fueron capaces de generar una memoria que les permitiera reconocer al objetivo social, ni generar motivación para socializar con un animal desconocido (Lee et al., 2016).

Mientras la conectividad entre CFPDL- HIP se atenúa en sujetos sanos, el vínculo entre esas regiones permanece sin disminuciones en pacientes, esta alteración en la conectividad funcional solo se vuelve aparente durante la carga de memoria de trabajo (Meyer-Lindenberg et al., 2005).

Zhan et al (2014), sugieren que el intercambio de información entre CPF y otras regiones es crítica para una respuesta apropiada a un estímulo social y que la CPF es reclutada para una interacción social apropiada. Proponen que un déficit primario en microglía puede causar cambios a largo plazo en el cableado cerebral y en la conducta, debido a un exceso de sinapsis excitatorias débiles como consecuencia de una falla en la eliminación de conexiones sinápticas inmaduras durante la segunda y tercera semana postnatal, un periodo donde la sinaptogénesis se asocia con un incremento rápido en la amplitud de corrientes postsinápticas excitatorias espontáneas (sEPSCs), una característica que refleja un incremento en la multiplicidad sináptica (número de sinapsis por salida axonal). Sus resultados apoyan la hipótesis de la poda sináptica mediada por microglía durante el desarrollo tiene un papel crítico esculpiendo la función de circuitos neurales, los cuales pueden contribuir con las características fisiológicas y conductuales de varios desordenes del neurodesarrollo.

Interneuronas PV+ son un tipo celular crucial para generar oscilaciones en el rango gama corticales (20-60 Hz). Las oscilaciones gama mediadas por estas interneuronas en CPF están facilitadas durante la interacción social, o atenuadas

en modelos de autismo en ratones con déficits sociales, resaltando la importancia de las interneuronas PV+ de CPF en la expresión de la conducta social (Kuga et al., 2022).

De los varios mecanismos neurales subyacentes a los síntomas de la esquizofrenia la señalización de fosfoinosítidos, una de las principales vías vinculadas a proteínas G que opera en el SNC se ha mostrado alterado en áreas cerebrales específicas de pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas. Se ha encontrado una expresión reducida de fosfolipasa C- β 1 (PLC- β 1) en CPFDL de pacientes con esquizofrenia (Kim et al., 2015). En ratones la actividad social presenta alteraciones, se ha mostrado que el señalamiento de la PLC- β 1 es requerido para una interacción social normal ya que el silenciamiento de esta proteína en CPFm mediante el uso de shRNA que asemeja la disminución de PLC- β 1 en CPFDL disminuye la actividad social cooperativa como la conducta de recorte de bigotes, la construcción de nido, además de alterar el tiempo de olfateo (Kim et al., 2015). Estos datos sugieren que la participación de CPF esta disminuida tanto en procesos de memoria de trabajo como en procesos de actividad social, ya que la translocación de la subunidad α de proteínas Gq de la membrana al citosol se puede usar como un indicador de activación, las alteraciones de Gq prefrontal se asocian a alteraciones en la memoria de trabajo en la esquizofrenia. Además, estudios de neuroimagen en pacientes esquizofrenicos ha mostrado una actividad prefrontal local anormal, una desconectividad en todo el cerebro (integración funcional anormal del proceso de la información). La teoría de desconectividad propone que la neuropatología central de la esquizofrenia es la plasticidad sináptica y neuromodulación anormal mediada por NMDA (Gao et al., 2022).

Finalmente, la maduración de la circuitería del cerebro coincide con el cambio en las subunidades del receptor NMDA (NR2B a NR2A y NR3A a NR3B) que sucede al inicio del periodo crítico de desarrollo haciendo a NMDA muy vulnerable a factores de riesgo genéticos o ambientales (Snyder y Gao, 2013). Por lo que una alteración en el receptor NMDA parece ser un punto de convergencia para los síntomas y la progresión, especialmente las alteraciones cognitivas. Esta alteración genera una circuitería GABAérgica disfuncional en la PFC y

alteraciones en conexiones entrantes y salientes con otras regiones cerebrales. La hipótesis de hipofunción del receptor NMDA se enfoca en la expresión y función de células PV+. La composición distinta de subunidades del receptor NMDA dota a los tres tipos de interneuronas (PV+, SST+ y VIP+) con diferentes magnitudes de plasticidad en la actividad de la red durante desempeño cognitivo, los tres tipos de interneuronas están involucradas en función cognitiva y conducta social (Gao et al., 2022).

3. La LNHV reduce la memoria y la expresión de c-Fos en la CPF

Los datos obtenidos en la tercera parte del presente trabajo muestran que el grupo de ratas lesionadas presentan una disminución en la actividad de la CPFm, la cual se asocia a las alteraciones en el desempeño en la prueba NORT. Alteraciones que representan una disminución en el proceso de memoria tanto a corto como largo plazo. Esta disminución en la actividad coincide con diversos reportes donde asocian los déficits cognitivos en la esquizofrenia con perturbaciones en la conectividad de los lóbulos frontales relacionados con el funcionamiento de la memoria de trabajo y al funcionamiento ejecutivo, como la conectividad anormal en redes fronto-parietales, fronto-cerebelar y fronto-hipocampal (Kroken et al., 2014). Además, la disminución en la actividad en la CPF coincide con reportes que muestran que la LNHV genera una reducción en marcadores de plasticidad neuronal en CPF, sugiriendo una alteración en la morfología y la conectividad de los circuitos relacionados a procesos cognitivos (Flores et al., 2005). Además, se han evidenciado alteraciones en la estructura y en la conectividad tanto de neuronas excitatorias como inhibitorias en esta región.

La memoria de trabajo es un componente fundamental de las funciones cognitivas de alto orden y es mantenida por una serie de conexiones entre los lóbulos frontal y parietal con cortezas sensoriales posteriores (Simon et al., 2016). Se ha sugerido que la integridad de la materia blanca en estas regiones está vinculada a las capacidades de la memoria de trabajo (Simon et al., 2016). La información acerca de las características espaciales y contextuales de objetos previamente

encontrados es un elemento importante de la mayoría de las memorias declarativas. De hecho, la alteración del reconocimiento de objetos familiares y la dificultad asociada a distinguirlos objetos novedosos es uno de los primeros rasgos del decline cognitivo (Simon et al., 2016).

La CPF es fundamental para controlar la manipulación y el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo (D'Esposito et al., 1999), también puede contribuir a la codificación de memoria a largo plazo (LTM) a través del control de la información procesada en la memoria de trabajo (Blumenfeld y Ranagath, 2007). Además, se demostró que diferentes subregiones de la CPF pueden contribuir a la memoria en diferentes formas, mientras la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) se vincula al control de procesamiento de la información específica de artículos, la actividad de la CPFDL se asocia con el control del procesamiento de las relaciones entre artículos (Ragland et al., 2012). Ranagath et al., (2010), sugieren que la actividad prefrontal está relacionada a la recolección y a la familiaridad, y que una lesión en la CPF resulta en déficits en ambos procesos. De acuerdo a esto, los déficits en familiaridad pueden estar relacionados en la medida a la demanda del control de procesos dependientes de la CPF, en particular del procesamiento relacional, los déficits en la recolección pueden estar relacionados a una alteración tanto en la CPF como en el hipocampo (Ranagath et al., 2010).

Analizando las etapas de la prueba de NORT en relación a nuestros resultados. La habituación está alterada en varios desordenes psiquiátricos y esto se ha asociado con déficits en la memoria. De modo que una falla en la habituación puede reflejar intentos sostenidos para incorporar la información en la memoria, esto indica que la habituación es un distintivo de una función normal de la memoria (Avery et al., 2020). Se ha visto una alteración en la habituación en la esquizofrenia, estos déficits se han vinculado al deterioro de la memoria. A nivel conductual, encuentros repetidos con un estímulo reducen la respuesta a la novedad y se incrementa la conducta de familiaridad, a nivel neuronal la exposición repetida a un estímulo lleva a una disminución rápida de la actividad de regiones cerebrales responsivas a la novedad, las neuronas responsivas a novedad se vuelven menos activas mientras que poblaciones escasas de neuronas se afinan a las propiedades específicas del

estímulo repetido se vuelven más sincronizadas, resultando en un procesamiento más eficiente. Por lo que, una habituación mayor se asocia a un mejor desempeño en pruebas de memoria, pacientes con esquizofrenia mostraron un promedio bajo de memoria a pesar de exposiciones repetidas a un estímulo (Avery et al., 2020) esto concuerda con los resultados obtenidos en este trabajo donde se observó la alteración en la memoria de trabajo en las ratas con LNHV.

Adicionalmente, nuestros animales con LNHV posterior a la prueba de reconocimiento de objetos, exhibieron un incremento en los niveles de c-Fos en la región CA1 del hipocampo dorsal. Este incremento podría ser en respuesta al decremento en la actividad de la CPF. Ya que existen varios reportes, los cuales sugieren que en esta prueba que evalúa memoria en los roedores, no solo participa la CPF, sino también el hipocampo dorsal (Clarke et al., 2009). Además, se ha sugerido que en la región CA1 del hipocampo dorsal, el ambiente novedoso podría favorecer el modo de codificación mediante la mejora de la plasticidad sináptica y las entradas extrínsecas a CA1 desde la corteza entorrinal, mientras que un ambiente familiar favorece el modo de recuperación en el cual las entradas intrínsecas de CA3 a CA1 están mejoradas y la plasticidad sináptica reducida (Lever et al., 2010). Estos modelos, por lo tanto, predicen que el ambiente novedoso podría corresponder a un cambio en la fase theta de la actividad neuronal en CA1 (Lever et al., 2010). Además, también este grupo ha demostrado anomalías tanto en oscilaciones gamma como acoples gamma-theta anormales en pacientes esquizofrénicos, lo cual podrían ser la base de las deficiencias cognitivas y funcionales. El control de los disparos de neuronas piramidales por parte de las interneuronas inhibitorias se traduce en actividad oscilatoria gamma de alta frecuencia la cual se acopla con los ritmos theta, siendo este acople esencial para la memoria de trabajo. Las oscilaciones de frecuencia gamma tienen una relación integral con procesos cerebrales superiores. Estas proveen una estructura temporal para el procesamiento de información en el cerebro, mediando el almacenaje y la recuperación de la información (Lett et al., 2014). La incapacidad para soportar oscilaciones gamma impulsadas por estímulos en la esquizofrenia se ha asociado con alteraciones en la memoria de trabajo, sugiriendo que en este desorden no se

puede coordinar la actividad cortical apropiada para la demanda cognitiva (Lett et al., 2014).

En concordancia con nuestros resultados se ha propuesto que la hipofunción de las interneuronas positivas a parvalbumina (PV+) resulta en una sobreestimulación de neuronas excitatorias, ya que se ha mostrado en análisis post mortem reducciones en interneuronas PV+ y positivas a somatostatina (SST+) en el hipocampo. Ambos tipos de interneuronas contribuyen con oscilaciones gamma rítmicas en el sistema nervioso central, en la esquizofrenia se ha reportado alteraciones en las oscilaciones gamma sugiriendo la posibilidad de que esta sea la razón de la hiperactividad del hipocampo en este desorden (Wegrzyn et al., 2022).

Adicionalmente, un reciente reporte indica que los pacientes con esquizofrenia muestran una reducción significativa de la densidad de espinas dendríticas y una menor densidad de estructuras extracelulares llamadas redes perineuronales (PNNs) que estabilizan las sinapsis, lo que sugiere también pérdida o desestabilización sináptica (Yan y Rein, 2022). La digestión experimental de PNNs en el hipocampo incrementa la actividad general del hipocampo, así como la actividad de neuronas dopaminérgicas y la respuesta motora a anfetaminas indicando una posible implicación en la esquizofrenia (Wegrzyn et al., 2022). Una subclase de interneuronas PV+ en las regiones CA1, CA2 y CA3 del hipocampo han mostrado una reducción en el número de PNNs, además de que se ha evidenciado una disminución en la densidad de interneuronas PV+ específicamente en CA1 en la esquizofrenia (Wegrzyn et al., 2022). Estudios de las anomalías del procesamiento de memoria en la esquizofrenia mostraron una alteración en la activación de la CPF, una disminución del volumen del hipocampo y una disminución en la actividad GABAérgica particularmente en regiones hipocampales, lo que sugiere que no hay una inhibición adecuada entre la amígdala y el hipocampo, específicamente de interneuronas GABAérgicas resultando en una alteración de LTP (Voineskos et al., 2013).

La patología del hipocampo en la esquizofrenia tiene componentes morfológicos, moleculares y funcionales, una alteración en la organización y el funcionamiento de circuitos neuronales dentro del hipocampo puede afectar las conexiones con otras estructuras como la corteza prefrontal. La formación hipocampal es requerida para la adquisición y almacenaje de detalles contextuales y del orden temporal de experiencias previas (Harrison, 2004). Cuando consideramos la memoria de reconocimiento de objetos, la funcionalidad hipocampal es necesaria para la adquisición de una secuencia temporal de eventos, así como para la distinción de información espacial acerca de objetos, aunque podría no tener un papel directo en distinguiendo las características diferentes de cada objeto, es fundamental como detector de novedad por su papel comparando información previamente almacenada con nuevos aspectos entrantes de una situación particular (Clarke et al., 2009).

La desinhibición neural del hipocampo ha emergido como una característica fisiopatológica clave de la esquizofrenia, se basa en hallazgos de una hiperactividad metabólica en reposo y en la alteración de marcadores de la función de GABA *post-mortem* en el hipocampo (McGarrity et al., 2017). La desinhibición regional causa proyecciones de impulsos aberrantes, puede alterar la actividad neural y el procesamiento cognitivo en sitios distales (McGarrity et al., 2017), la vinculación de la desinhibición neural hipocampal y la hiperactividad a deterioros en el desempeño de la memoria dependiente del hipocampo se ha reportado. La desinhibición hipocampal deteriora la memoria dependiente del hipocampo y, basado en la fuerte conectividad hipocampo-prefrontal, también la función cognitiva dependiente de PFC, incluyendo la atención (Bast, 2011).

La conectividad funcional del hipocampo durante tareas de memoria de trabajo, mostró que el hipocampo se acopla funcionalmente de manera negativa a la CPFDL. La activación del hipocampo y CPFDL disminuye en los controles no así en los pacientes durante una tarea de memoria de trabajo, esto indica que los pacientes muestran una falla en el desacople de la activación entre CPFDL y el hipocampo en la memoria de trabajo (Van Snellenberg, 2009). Meyer-Linderberg y cols (2005)

encontraron alteraciones específicas del enlace funcional de CPFDL-hipocampo, mostraron que un desacople funcional entre la CPFDL y el hipocampo (una mayor activación de CPFDL se acompaña de una disminución de la actividad en hipocampo) se requiere para un buen funcionamiento en el procesamiento de memoria, nuestros datos indican que sucede lo contrario el hipocampo está hiperactivo y la CPF presenta una hipoactivación coincidiendo con lo reportado por Meyer-Linderberg en pacientes con esquizofrenia que mostraron un atenuación en la activación/desactivación entre CPFDL y el hipocampo en una tarea de memoria de trabajo (Meyer-Linderberg et al., 2005).

Alteraciones en la velocidad de procesamiento se asocian con interrupciones en la materia blanca en áreas frontales (Maas et al., 2017). La materia blanca, es otro componente fundamental del sistema neural, ya es el conducto que transporta señales neurales entre regiones de materia gris. Cambios patológicos en la materia blanca se han mostrado en la esquizofrenia, como disfunción en las láminas de la vaina de mielina, disminución y atrofia en la integridad de la materia blanca, disminuyendo la fidelidad de la transmisión entre materia gris y materia blanca (Lewis, 2009). La mielinización reducida en la CPF predice alteraciones en la velocidad de procesamiento en la esquizofrenia. Se han encontrado alteraciones de los oligodendrocitos, así como en genes asociados a estas células que llevan a una mielinización incorrecta, no se ha mostrado una asociación significativa con la esquizofrenia, por lo que una patología en la mielina en este desorden parece reflejar un fenotipo secundario con una causa indirecta y no genética (Maas et al., 2017).

Se ha reportado tanto hipofrontalidad como hiperfrontalidad relacionadas a la tarea en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos, es posible que los resultados se confundan por el acoplamiento y la activación de otras regiones corticales (una fuerte activación de estructuras cerebrales profundas como el tálamo y la corteza cingulada anterior como producto de mecanismos compensatorios). Por lo tanto, las alteraciones en memoria de trabajo pueden ser resultado de una función reducida de regiones específicas, pero también un impedimento para involucrar redes funcionales sincronizadas a una tarea cognitiva (Lett et al., 2014)

CONCLUSIONES.

La LNHV induce alteraciones conductuales que mimetizan la sintomatología positiva, negativa y cognitiva característica de la esquizofrenia.

Las modificaciones en la expresión de c-Fos en CPFm y en CA1 del hipocampo dorsal sugieren una alteración de conectividad en el circuito límbico-cortical, esto sugiere que c-Fos está involucrado en procesos conductuales característicos de la esquizofrenia. Los resultados mostrados en este trabajo concuerdan con el postulado acerca de que una lesión a edad temprana al hipocampo ventral altera el desarrollo de la conectividad del sistema límbico-cortical, generando un procesamiento incorrecto de la información y respuestas conductuales anormales.

REFERENCIAS

Abdul-Rahman MF, Qiu A, Woon PS, Kuswanto C, Collinson SL, Sim K, Arcuate fasciculus abnormalities and their relationship with psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoSOne*.2012.7(1), 293-15.

Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 22(9):3708–3719 129.

Ahlgrim NS, Raper J, Johnson E, Bachevalier J. Neonatal perirhinal cortex lesions impair monkeys' ability to modulate their emotional responses. *Behav Neurosci*. 2017. 131(5):359-71.

Al-Amin HA., Weickert CS, Weinberger DR, and Lipska BK. Delayed Onset of Enhanced MK-801-Induced Motor Hyperactivity after Neonatal Lesions of the Rat Ventral Hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:528–539

Alquicer G, Morales-Nedina JC, Quirion R, Flores G. Postweaning social isolation enhances morphological changes in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of psychosis. *J Chem Neuroanat*. 2008;35:179–187.

Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed* 2000; 11:39-60..

Barch, D.M., 2005. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1, 321–353.

Benarroch EE. The amygdala: functional organization and involvement in neurologic disorders. *Neurology*. 2015. 20;84:313-24.

Benoit A, Czechowska Y, Dickie E, Armony JL (2011) Emotional face processing and flat affect in schizophrenia: functional and structural neural correlates. *Psychol Med* 41(9):1833–1844.

Bhana N, Foster RH, Olney R and Plosker GL. Olanzapine An Updated Review of its Use in the Management of Schizophrenia. *Drugs*. 2001; 61 (1): 111-16.

Black M.D., Simmonds J., Senyah Y., Wettstein J.G. Neonatal nitric oxide synthase inhibition: social interaction deficits in adulthood and reversal by antipsychotic drugs. 2002. *Neuropharmacology*. 42; 414–420.

Blackford JU, Williams LE, Heckers S. Neural correlates of out-group bias predict social impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 :203-9.

Blin Olivier. A Comparative Review of New Antipsychotics. *Can J Psychiatry*. 1999. 44:235-244.

Blumenfeld RS, Ranganath C. Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*. 2007; 13(3):280–291

Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, Yucel M, Velakoulis D, Pantelis C. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr. Res.* 2012. 127; 46–57.

Brady AM, Saul RD, Wiest MK. Selective deficits in spatial working memory in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 59 (2010) 605-611.

Cannon, M., Jones, P.B., and Murray, R.M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta analytic review. *Am. J Psychiatry*. 2002. 159, 1080–1092.

Canu E, Agosta F, Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. 2015. 161(1): 19-28.

Cappaert N.L.M, Van Strien N.M, Witter M.P. Hippocampal formation: The Rat Nervous System, Fourth Edition. Elsevier, 2015: 511-573

Cartwright AL, Wilby KJ, Corrigan S, Ensom MH. Pharmacogenetics of risperidone: a systematic review of the clinical effects of CYP2D6 polymorphisms. *Ann Pharmacother*. 2013. 47(3):350-60.

Catani M, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013. 37; 1724–1737

Celikyurt IK, Akar FY, Ulak G, Mutlu O, Erden F. Effects of risperidone on learning and memory in naive and MK-801-treated rats. *Pharmacology*. 2011;87(3-4):187-94.

Cenquizca, L.A., Swanson, L.W., 2007. Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Res. Rev.* 56, 1–26.

Connor, C.M., Guo, Y., & Akbarian, S. Cingulate white matter neurons in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2009; 66, 486–493.

Corbett R, Camacho F, Woods AT, et al. Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. 1995. *Psychopharmacology*; 120: 67-74.

Csernansky J, Martin M, Czeisler B, Meltzer M, Ali Z and Dong H. A Neuroprotective effects of olanzapine in a rat model of neurodevelopmental injury. 2006. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 83 208–213.

D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*. 1999; 41(1):66–86.

De Rossi P, Daquino C, Piras F, Caltagirone C, Spalletta G. Left nucleus accumbens atrophy in deficit schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2016;254:48-55.

Elsworth JD, Morrow BA, Hajszan T, Leranath C and Roth RH. Phencyclidine-induced Loss of Asymmetric Spine Synapses in Rodent Prefrontal Cortex is Reversed by Acute and Chronic Treatment with Olanzapine. 2011. *Neuropsychopharmacology*. 36, 2054–2061.

Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Mensour B, Boulay LJ, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P, Beaugard M (2005). Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study. *Psychiatry Res* 140(1):1–15 111.

Fanselow MS and Dong HW. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 2010 Jan 14; 65(1): 7.

Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):528–48

File SE, Seth P. A review of 25 years of the social interaction test. *European Journal of Pharmacology*. 2003. 463: 35-53.

Filippi M, Canu E, Gasparotti R, Agosta F, Valsecchi P, Lodoli G, Galluzzo A, Comi G, Sacchetti E. Patterns of brain structural changes in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2014. 35 (1): 30–37.

Flores G, Atzori M. The Potential of Cerebrolysin in the Treatment of Schizophrenia. *Pharmacology & Pharmacy*, 2014. 5, 691-704.

Flores G, Alquicer G, Silva-Gomez AB, Zaldivar G, Stewart J, Quirion R, Srivastava LK. Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience*. 2005; 133:463–470.

Flores G, Barbeau D, Quirion R, Srivastava LK (1996). Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *J Neurosci* 16:2020–2026.

Flores G, Silva-Gomez AB, Ibanez O, Quirion R, Srivastava LK. Comparative behavioral changes in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus and the prefrontal cortex. *Synapse*. 2005; 56:147–153.

Flores G, Morales-Medina JC, Diaz A. Neuronal and brain morphological changes in animal models of schizophrenia. *Behavioural Brain Research* 301 (2016) 190–203

Francis TC, Lobo MK. Emerging Role for Nucleus Accumbens Medium Spiny Neuron Subtypes in Depression. *Biol Psychiatry*. 2017. 81(8):645-653.

Frangou S, Murray RM. Imaging as a tool in exploring the neurodevelopment and genetics of schizophrenia. *British Medical Bulletin* 1996;52; 587-596

Fulton B, Goa KL. Olanzapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997 Feb; 53: 281-98.

Gejman PV, Sanders AR. The etiology of schizophrenia. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72(3):227-34. Review. Spanish.

Goto Y, Grace AA. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci*. 2008 Nov;31(11):552-8.

Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31:330–41.

Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci*. 1999. 29;877:49-63.

Gur RE, Loughhead J, Kohler CG, Elliott MA, Lesko K, Ruparel K, Wolf DH, Bilker WB, Gur RC (2007) Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64(12):1356–1366 112.

Hall J and Bray NJ. Schizophrenia Genomics: Convergence on Synaptic Development, Adult Synaptic Plasticity, or Both? 2022. *Biol Psychiatry*. Apr 15; 91(8): 709–717.

Harrison, P.J. Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT2a receptors. *Br. J. Psychiatry Suppl*. 12–22 (1999).

Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology*. 2004. 174:151–162.

Harrison PJ and Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*. 2005. 10, 40–68

Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul;12(3):426-45.

Herdegen T., Leah J.D. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. *Brain Res. Rev.* 1998. 28: 370-490.

Hoffman GE, Smith MS y Verbalis JG. 1993. C-Fos and related immediate early gene products as markers of activity in neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 14 (3): 173-213.

Hoover WB, Vertes RP. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct*. 2007. 212:149–179.

Jacobson S, Marcus EM, Pugsley S. *Neuroanatomy for the Neuroscientist* Third Edition. Springer International Publishing AG. 2018.

Jenkins AK, Paterson C, Wang Y, Hyde TM, Kleinman JE, and Law AJ. Neurexin 1 (NRXN1) Splice Isoform Expression During Human Neocortical Development and Aging. 2016. *Mol Psychiatry*. May; 21(5): 701–706.

Kaminska K, Rogoz Z. The effect of combined treatment with risperidone and antidepressants on the MK-801-induced deficits in the social interaction test in rats. *Pharmacological Reports* 2015: 67 1183–1187.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill/Interamericana. 2013.

Kaplan R, Horner AJ, Bandettini PA, Doeller CF, Burgess N. Human hippocampal processing of environmental novelty during spatial navigation. *Hippocampus*. 2014.24(7):740-50.

Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K (1993) SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophr Res* 10(2):109–116.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.

Kealy, J., & Commins, S. The rat perirhinal cortex: A review of anatomy, physiology, plasticity, and function. *Progress in Neurobiology*, 2011. 93(4), 522–548.

Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ and Scott JG. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Translational Psychiatry* (2018) 8:30.

Kitaichi Kiyoyuki, Kiyofumi Yamada, Takaaki Hasegawa, Hiroshi Furukawa and Toshitaka Nabeshima. Effects of Risperidone on Phencyclidine-Induced Behaviors: Comparison with Haloperidol and Ritanserin. *J. Pharmacol.* 1994. 66, 181-189.

Kovács KJ. Measurement of Immediate-Early Gene Activation- c-fos and Beyond. *Journal of Neuroendocrinology.* 2008. 20, 665–672.

Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 774–781.

Lavretsky H. History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. In: Mueser KT, Jeste DV, editors. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York, New York: Guilford Press; 2008. pp. 3–12.

Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Martin JR, Jenck F, Moreau JL. Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol.* 2000;11(3-4):257-68.

Le Pen G, R. Gourevitch, F. Hazane, C. Hoareau, T. M. Jay AND M.-O. Krebs. Peri-Pubertal Maturation after Developmental Disturbance: A Model for Psychosis Onset in the Rat. *Neuroscience.* 2006. 143: 395–405.

Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2013. 81(5):e1-13.

Li X-M, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. 1998. *Psychopharmacology* 136:153–161.

Lieberman, J.A., Mailman, R.B., Duncan, G., Sikich, L., Chakos, M., Nichols, D.E., and Kraus, J.E. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 44, 1099–1117 (1998).

Lipska, B.K., and Weinberger, D.R. (1993) Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Dev. Brain Res.*,75:213-222.

Lipska, B.K., and Weinberger, D.R. (1995) Genetic variations in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92:8906-8910.

Lipska, B.K., Jaskiw, G.E., and Weinberger, D.R. (1993) Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9:67-75.

Lisman JE, Otmakhova NA. Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus*. 2001.11(5):551-68.

Madsen, K.K.; Clausen, R.P.; Larsson, O.M.; Krogsgaard-Larsen, P.; Schousboe, A.; White, H.S. Synaptic and extrasynaptic GABA transporters as targets for anti-epileptic drugs. *J. Neurochem*. 2009, 109, 139–144

Martin, D.L.; Olsen, R.W. (Eds.) *GABA in the Nervous System: The View at 50 Years*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2000.

Martin EI, Ressler KJ, Binder E and Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. 2009. 32: 549-575.

McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, Frackowiak RS, Frith CD. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry*. 1996; 169:148–59.

Meltzer, H. Y.; Massey, B. W. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. 2011. *Curr. Opin. Pharmacol*. 11 (1), 59-67.

Miranda, M., & Bekinschtein, P. Plasticity Mechanisms of Memory Consolidation and Reconsolidation in the Perirhinal Cortex. *Neuroscience*. 2018. 370, 46–61.

Morales-Medina JC, Mejorada A, Romero-Curiel A, Aguilar-Alonso P, Leon-Chavez BA, Gamboa C, Quirion R, Flores G. Neonatal administration of N-omega-nitro-L-arginine induces permanent decrease in NO levels and hyperresponsiveness to locomotor activity by D-amphetamine in postpubertal rats. *Neuropharmacology*. 2008; 55:1313–1320.

Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. 1987. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Science*. 237: 192-197

Morgan, J.I., and Curran, T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: Involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annu. Rev. Neurosci*. 1991. 14:421-451.

Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain *Progress in Neurobiology*. 2005. 75:143–160.

Ngo DH and Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019. 24;24(15).

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):29-39.

Olivan RC. GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA: serotonina, dopamina e interleukinas. Editorial Área de Innovación y Desarrollo, S.L. 2016.

Olsen, R.W.; Betz, H. GABA and glycine. In *Basic Neurochemistry*, 7th ed.; Siegel, G.J., Albers, R.W., Brady, S.T., Price, D.L., Eds.; Elsevier Academic Press: Boston, MA, USA, 2006.

Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47(11):1023-8.

Panksepp J. The ontogeny of play in rats. *Dev Psychobiol*. 1981;14(4):327-332.

Parnaudeau S, O'Neill PK, Bolkan S, Ward RD, Abbas AI, Roth BL, Balsam P, Gordon JA and Kellendonk C. Inhibition of medio-dorsal thalamus disrupts thalamo-frontal connectivity and cognition. *Neuron*. 2013. 77: 1151–1162.

Paxinos, C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd Edition, Academic Press, New York, 1986.

Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now?. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011. 35(5):1110-24.

Pino O, Georgina Guilera, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S y Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(4):185-95

Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S1, Müller N, Tatsch K, Poepperl G, Möller HJ. Dopaminergic Neurotransmission in Patients with Schizophrenia in Relation to Positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45 (Suppl.1): S36–S41.

Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, Doo M, Jin Y, Wu JC, Fallon JH (2002) A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Positron emission tomography*. *Am J Psychiatry* 159(2):227–237.

Purves D. *Neuroscience 3ed*. Sinauer Associates, Inc. 2004. Rapanelli M, Frick LR, Bernardez-Vidal M, Zanutto BS. Different MK-801 administration schedules induce mild to severe learning impairments in an operant conditioning task: role of

buspirone and risperidone in ameliorating these cognitive deficits. *Behav Brain Res.* 2013. 15;257:156-65.

Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1228–38.

Reddy LV, Koiral S, Sugiura Y, Herrera AA, Ko CP. Glial cells maintain synaptic structure and function and promote development of the neuromuscular junction in vivo. *Neuron* 2003; 40: 563–580.

Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull.* 2007 Sep;133(5):833-58.

Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl. 10: 5-14.

Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Cremerius U, Schulz G, Dickmann C, Kaiser HJ, Steinmeyer EM, Sass H, Buell U (1997) Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med* 38(2):181–188.

Sagar SM, Sharp FR, Curran T. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science.* 1988. 3;240(4857):1328-31.

Saiz Ruiz, Jerónimo, Vega Sánchez, Diego C. de la, & Sánchez Páez, Patricia. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud.* 2010. 21(3), 235-254.

Sams-Dodd F. Effect of novel antipsychotic drugs on phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in the rat social interaction test. 1997. *Behav Pharmacol.* 8 (2-3). Selten Martin, van Bokhoven Hans, Kasri Nael Nadif. Inhibitory control of the excitatory/inhibitory balance in psychiatric disorders. *F1000Research.* 2018, 7: 23.

Sheehana TP, Chambersb RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Research Reviews.* 2004. 46:71 – 117

Sheng M, McFadden G y Greenberg ME. 1990. Membrane depolarization and calcium induce c-fos transcription via phosphorylation of transcription factor CREB. *Neuron.* 4: 571-582.

Sheth A, Berretta S, Lange N, Eichenbaum H. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus.* 2008:18(2):169-81.

Sigurdsson T, Duvarci S. Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease. *Front Syst Neurosci.* 2016. 26;9:190.

Silbersweig D. A., Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Sylke Grootenk, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T & Frackowiak RSJ. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995. 9;378(6553):176-9.

Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tuescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner MI, Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:1832–41.

Simon AJ, Skinner SN, Ziegler DA. Training Working Memory: Anatomy Matters. *J Neurosci*. 2016 Jul 27;36(30):7805-6.

Sng J C, Taniura H and Yoneda Y. A tale of early response genes. *Biol Pharm Bull*. 2004. 27, 606-12.

Snigdha S, Horiguchi M, Huang M, et al. Attenuation of phencyclidine-induced object recognition deficits by the combination of atypical antipsychotic drugs and pimavanserin (ACP 103), a 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332(2): 622-31.

Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018. 23(3):187-191.

Stephenson CME, Pilowsky LS. Psychopharmacology of olanzapine. A review. *Br J Psychiatry* 1999 May; 174 Suppl. 38: 52-8.

Su Yun-Ai, Si Tian-Mei, Zhou Dong-Feng, Guo Chun-Mei, Wang Xiao-Dong, Yang Yang, Shu Liang, Liang Jian-Hui. Risperidone attenuates MK-801-induced hyperlocomotion in mice via the blockade of serotonin 5-HT_{2A/2C} receptors. *European Journal of Pharmacology*. 2007. 564: 123–130.

Szeitz A, Bandiera SM. Analysis and measurement of serotonin. *Biomed Chromatogr*. 2018. 32(1).

Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN, Carpenter WT (1992) Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 49(7):522–530.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. 2009. *Schizophrenia Research* 110; 1-23.

Tandon, R., DeQuardo, J.R., Taylor, S.F., et al. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr. Res*. 2000. 45, 191–201 erratum 51:185.

Tendilla-Beltrán H, Sanchez-Islas N, Marina-Ramos M, Leza JC, Flores G. The prefrontal cortex as a target for atypical antipsychotics in schizophrenia, lessons of neurodevelopmental animal models. 2021. *Progress in Neurobiology* 199:101967. Terenius Lars. Schizophrenia: pathophysiological mechanisms a synthesis. *Brain Research Reviews* 31 ; 2000. 401–404.

Thune JJ, Pakkenberg B. Stereological studies of the schizophrenic brain. *Brain Res Rev.* 2000.31:200-204.

Treviño S, Vázquez-Roque RA, López-López G, Perez-Cruz C, Moran C, Handal-Silva A, González-Vergara E, Flores G, Guevara J, Díaz A. Metabolic syndrome causes recognition impairments and reduced hippocampal neuronal plasticity in rats. *J Chem Neuroanat.* 2017 Jul;82:65-75. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.02.007. Epub 2017 Feb 17.

Tse Wai Shing, Wah Ann Siu Wong, Chan Fu, Hin Alfred, Pang Tat, Bond Alyson Jane and Kiu Chau. Different mechanisms of risperidone result in improved interpersonal trust, social engagement and cooperative behavior in patients with schizophrenia compared to trifluoperazine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2016; 70: 218–226.

Tseng KY, Chambers RA, Lipska BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2009 ;204(2):295-305.

Vázquez-Roque RA, Ramos B, Tecuatl C, Juárez I, Adame A, de la Cruz F, Zamudio S, Mena R, Rockenstein E, Masliah E y Flores G. Chronic Administration of the Neurotrophic Agent Cerebrolysin Ameliorates the Behavioral and Morphological Changes Induced by Neonatal Ventral Hippocampus Lesion in a Rat Model of Schizophrenia. *Journal of Neuroscience Research.* 2012; 90:288–306.

Vázquez-Roque RA, Ubhi K, Masliah E y Flores G. Chronic Cerebrolysin Administration Attenuates Neuronal Abnormalities in the Basolateral Amygdala Induced by Neonatal Ventral Hippocampus Lesion in the Rat. *Synapse.* 2014 Jan;68(1):31-8.

Walker E, Shapiro D, Esterberg M, and Trotman H. Neurodevelopment and Schizophrenia: Broadening the Focus. *Current Directions in Psychological Science.* 2010; 19(4) 204-208.

Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry.* 1992; 149:890–7.

102 Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte- derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2003; 23: 4967–4974.

Wilson CA, Koenig JI. Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24, 759–773.

Wolf, R.C., Vasic, N., Sambataro, F., Hose, A., Frasch, K., Schmid, M., Walter, H., 2009. Temporally anticorrelated brain networks during working memory performance reveal aberrant prefrontal and hippocampal connectivity in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1464–1473.

Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J (1992) Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49(12):959–965

Wong A.H.C., Van Tol H.H.M. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27 (2003) 269–306.

Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, Liu Y, Zhang X, Wu R, Guo X, Zhao J. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS One*. 2014.4;9(4).