



**FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
MENCIÓN NEUROCIENCIA**

**“EFECTOS DEL ESTRÉS Y MODULADORES DEL RECEPTOR DE
CANNABINOIDES TIPO 1 SOBRE LAS OSCILACIONES CEREBRALES DE LA
MEMORIA DE MIEDO”**

Luisa Gisele Montoya Lara

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias Biológicas Mención Neurociencia

Director de Tesis:

Dr. Alexies Dagnino Subiabre

Co-Director de Tesis:

**Dr. Jean Gabriel Minonzio
Universidad de Valparaíso**

Año 2022

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN	5
ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCION.....	8
MEMORIAS DE MIEDO Y OSCILACIONES CEREBRALES	8
EXPRESIÓN FUNCIONAL Y CONDUCTUAL DE LA MEMORIA DE MIEDO.....	8
CIRCUITERIA DE UNA MEMORIA DE MIEDO	12
FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS Y DEL MIEDO	14
EFFECTO DEL DISTRÉS EN LAS MEMORIAS DE MIEDO Y OSCILOPATÍAS RELACIONADAS A SU DESREGULACIÓN.....	15
MODULACIÓN DEL ESTRÉS Y DEL MIEDO POR EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
DISEÑO EXPERIMENTAL y MÉTODOS	19
METODOLOGÍA OBJETIVO 1.....	19
Análisis De Señales Y Comportamiento	19
Actividad Relacionada A Evento (ERP)	20
USO DEL CÓDIGO.....	21
Espectrogramas	21
Transformada de Fourier	25
METODOLOGÍA OBJETIVO 2 Y 3.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	38
REFERENCIAS	42
ANEXOS	49
SCRIPT para abrir archivos HDF5 del Sistema Multicanal W2100 en MATLAB	49

El *freezing* o congelación es un comportamiento adaptativo que es fundamental en la evolución de las especies. Este comportamiento se genera cuando una memoria de miedo se evoca en el cerebro y se caracteriza por la inmovilización corporal ante una situación de amenaza. La memoria de miedo está asociada a un patrón de actividad neuronal específico; oscilaciones del potencial de campo local en un rango de frecuencia delta-theta, que sincroniza la actividad neuronal de la corteza prefrontal con el complejo amigdaloides o amígdala durante el comportamiento de miedo.

Estudios previos *ex vivo* en ratas, demostraron que la sobrecarga alostática generada por la exposición crónica a un estresor aumenta la excitabilidad en el núcleo basolateral de la amígdala (ABL). En este sentido, existen evidencias de que el estrés modula la actividad cerebral *in vivo*, pero su efecto temporal en la evocación de las memorias de miedo permanece poco abordado. Entonces nos preguntamos en esta tesis si la exposición crónica a estresores afecta la potencia de las oscilaciones cerebrales asociadas a la memoria de miedo y, por otro lado, cómo el sistema endocannabinoide podría modular estos efectos.

En esta tesis se realizó un análisis de señales de registros de potenciales de campo locales obtenidos desde la ABL de ratas adultas que fueron condicionadas al miedo. Lo novedoso de esta tesis es que el análisis de señales se ejecutó con un código diseñado el Dr. Minonzio, investigador de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Valparaíso, lo que permitió obtener espectrogramas de tiempo y frecuencia de muy buena calidad al compararlos con los espectrogramas generados con el programa Neuroexplorer 5. A partir de estos registros extracelulares se generaron espectrogramas de potencia y frecuencia a lo largo del tiempo con un código nuevo. Para analizar el impacto del estrés crónico sobre las oscilaciones cerebrales de la memoria de miedo, se evaluaron señales de potenciales de campo local antes y después del periodo de estrés. Por otro lado, de manera exploratoria, se evaluó el efecto de un agonista del receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1), WIN55,212-2, y un antagonista, AM251, sobre la potencia de las oscilaciones cerebrales de la memoria de miedo.

El principal resultado de esta tesis fue que la expresión de la memoria de miedo en el comportamiento de miedo o *freezing* se correlacionó con el aumento de la potencia espectral de una banda de frecuencia entre 1 y 4 Hz. Asimismo, en aquellos animales que fueron expuestos al estrés crónico se encontró un aumento significativo de la potencia espectral en este rango de frecuencia cuando las ratas no generaron la conducta de miedo. Estos resultados sugieren que el estrés crónico induciría la generalización de la memoria de miedo. Sobre el rol del sistema endocannabinoide, los resultados mostraron que, la activación del receptor CB1 con WIN55,212-2 incrementó la presencia de la banda oscilatoria propia del miedo, mientras que el bloqueo con AM251 la atenuó.

Los resultados de esta tesis permiten comprender en parte los efectos del estrés sobre el procesamiento de las memorias de miedo en el cerebro. Sin duda estos conocimientos básicos servirán para comprender el origen de enfermedades mentales relacionadas con el estrés como la depresión y el estrés postraumático.