

## NOVEDAD Y MODULACIÓN DE LA MEMORIA: MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS

### NOVELTY AND MODULATION OF MEMORY: NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS INVOLVED

NADIA JUSTEL\* Y MARIANA PSYRDELLIS\*\*

\*Doctora en Psicología. Miembro de la Carrera del Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). E-Mail: nadiajustel@gmail.com

\*\*Licenciada en Psicología. Becaria Doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). E-Mail: marianapsyrdellis@hotmail.com

Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA). Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM). Combatientes de Malvinas 3150, (C1427ARO) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

#### RESUMEN

La exposición a estímulos novedosos es un protocolo simple de emplear que involucra múltiples sistemas y procesos de *memoria* tales como codificación, consolidación y recuperación de la información. Esto hace plausible de emplearlo como un tratamiento útil para estudiar los mecanismos comportamentales, fisiológicos y moleculares implicados en esta función cognitiva. Se presentan estudios en modelos animales que dan cuenta de cómo la exploración de un ambiente novedoso puede ser útil para mejorar o deteriorar la memoria, en diferentes períodos ontogénicos. Además, se presentan investigaciones que demuestran la participación de los diversos sistemas de *neurotransmisión* en este fenómeno así como los *mecanismos moleculares* implicados en este tipo de tratamiento. De este modo este tipo de tratamiento, no invasivo y sencillo de aplicar, adquiere relevancia para la ciencia aplicada como una posible alternativa para el desarrollo de estrategias de intervención en la temática.

*Palabras clave:* Novedad; Memoria; Neurotransmisión; Mecanismos moleculares.

#### ABSTRACT

Exposure to novel stimuli is a simple procedure to use that involved several systems and *memory* processes, such as acquisition, consolidation and recall of the information. Which make it a possible treatment to study the behavioral, physiological and molecular mechanism involved in this cognitive function. *Novelty* detection plays an important role in adaptation to the environmental changes and in the avoidance of possible dangerous. A novel stimulus elicits a response that will produce habituation when it becomes familiar. When animals are first exposed to a novel environment they explore it actively and in parallel they compare it to previous experiences, stored in its memory to evaluate the degree of novelty. On one side, it includes the response to novelty, activation, and stress-related factors and on the other hand, a response that decreases as the environment becomes familiar, which requires different processes related to learning, recall and recognition. Also, multiple studies showed that animals prefer to explore novel objects, compared with those with whom they had previous experience. Moreover, it has been shown that the ability to respond to novel stimuli is related to self-administration of various

drugs, the discovery of spontaneous tumors, and even life expectancy since it was found that neophobic animals die younger than their counterpart's neophilic. In this work we presented studies that indicated how the exploration of a novel environment could be a useful tool to enhanced or deteriorated memory in different ontogenetic stages. The modulation of memory depends on the different characteristic of the treatment presentation. It was reported that the novelty presented prior to an acquisition of some training task can generate an improvement in memory performance. Although, it was founded that the novelty exploration produce an amnesic effect if it was presented after learning, showing the opposite effect. This have been shown in different paradigms such us consummatory successive negative contrast (cSNC) paradigm and inhibition avoidance, in different phases of the training. It was also important to note that this phenomenon involves different time window parameters, for example it is required that the novelty were presented at least one hour before the learning. Furthermore we mentioned data that shows that exposure to novelty during infancy induces a lasting effect of improved cognition and long-term memory that persists even in adulthood. The study of the effect of novelty in the postnatal period and its subsequent influence on other periods opens the possibility of the creative developing of strategies to improve learning and memory processes throughout the subject's life. Besides, we presented research that exhibited the implication of several neurotransmitter systems in this phenomenon and the molecular mechanisms involved in this treatment. Practically all the principal neurotransmitter systems, such as cholinergic, glutamatergic, adrenergic, among others, are involved. A lot of studies indicate that cholinergic *neurotransmission* plays a critical role in the processes of attention, learning and memory. The same functions correspond to the adrenergic system. The gabaergic system is also involved in the perception of novel stimuli. Glutamate receptors play an important role in the memory processes mainly. In addition, a vast number of studies also reported that the molecular brain activation is very extensive in all the process of explore a novel environment, realizing the complexity of this mechanism. Thus, this type of treatment, non-

invasive and easy to apply, becomes relevant for applied science as a possible alternative for the development of many intervention strategies in the topic. Also the study of this phenomenon in post-natal period, allows thinking about possible strategies applicable in the development of this cognitive function.

*Key words:* Novelty; Memory; Neurotransmission; Molecular mechanisms.

## INTRODUCCIÓN

La detección de la novedad juega un papel muy importante en la adaptación a los cambios ambientales y la evitación de posibles peligros. Un estímulo novedoso provoca una respuesta que se irá habituando hasta que el mismo se vuelva familiar. Cuando los animales son expuestos por primera vez a un ambiente novedoso lo exploran de modo activo y lo comparan con experiencias previas guardadas en su memoria para evaluar su grado de novedad. Ahora bien, cuando son expuestos por segunda vez a ese ambiente se puede observar un descenso en la exploración que es considerado como un índice de habituación o familiaridad al ambiente (Moncada & Viola, 2006).

Aunque es metodológicamente simple la exploración de un ambiente novedoso es un paradigma complejo que involucra diferentes procesos comportamentales. Por un lado incluye la respuesta a la novedad, activación, factores que se relacionan con el estrés y por otro lado, una respuesta que disminuye cuando el ambiente se vuelve familiar, lo cual requiere procesos relacionados con el aprendizaje, el recuerdo y el reconocimiento (Thiel, Huston & Schwarting, 1998). Además, múltiples estudios han mostrado que los animales prefieren explorar objetos novedosos, en comparación con aquellos con los que tuvieron una experiencia previa (Anderson, Jablonski & Klimas, 2008).

El estudio de los factores que influyen en las reacciones frente a la novedad, así como los mecanismos involucrados en este proce-

so, resultan de gran importancia dado que se ha demostrado que la capacidad para responder a estímulos novedosos está relacionada con la autoadministración de variadas drogas, el descubrimiento de tumores espontáneos e incluso la expectativa de vida, ya que se comprobó que animales neofóbicos mueren más jóvenes que sus contrapartes neofílicos (Anderson et al., 2008). El reporte de este tipo de estudios permite sentar las bases para el desarrollo de posibles estudios aplicados así como futuras investigaciones, las cuales no pueden darse sin un adecuado conocimiento de esos mecanismos. Sin duda, el proceso de extrapolación entre la ciencia básica y aplicada no es un salto automático, sino que requiere un cuidadoso desarrollo, en el cual es sumamente relevante el uso de modelos animales, ya que este tipo de investigaciones es un tipo de herramienta sumamente valiosa al tener en cuenta que tanto roedores como humanos provienen de ancestros mamíferos comunes (Kamenetzky & Mustaca, 2004).

## OBJETIVOS

Los objetivos de la revisión bibliográfica realizada fueron informar los estudios que emplean a la novedad como tratamiento para la memoria y mencionar aquellos mecanismos tanto fisiológicos como moleculares que se disparan en el cerebro de los animales cuando son expuestos a diversas situaciones novedosas.

## MODULACIÓN DE LA MEMORIA DEBIDA A LA NOVEDAD COMO TRATAMIENTO

Varios tratamientos pueden mejorar o deteriorar el recuerdo cuando se realizan previa o posteriormente a la evaluación de la memoria. Quizás el menos invasivo de ellos sea la exposición a la novedad.

A continuación se describen experimentos en los cuales se utiliza la exploración de un ambiente novedoso como tratamiento para la modulación de la memoria de los sujetos.

## NOVEDAD DE MODO PREVIO A LA EVALUACIÓN DE LA MEMORIA

En la tarea de evitación inhibitoria se coloca a los animales sobre una plataforma elevada, la conducta innata del sujeto es bajar de ella, cuando el animal desciende recibe un choque eléctrico (fase de entrenamiento). A las 24hs se evalúa cuánto aprendió el animal de esa experiencia colocándolo nuevamente en la plataforma y midiendo la latencia a bajarse de la misma (fase de evaluación). Cuanto mejor sea el aprendizaje/memoria de la situación, mayor es el tiempo que los animales permanecen en la plataforma. Si de modo previo a la fase de evaluación los animales son expuestos a un ambiente novedoso se observa que tienen un mejor aprendizaje de la tarea de evitación inhibitoria ya que su latencia es mucho mayor que aquellos sujetos que no han sido sometidos a la exploración del ambiente (Izquierdo & McGaugh, 1985, 1987).

Además, es necesario que el ambiente al cual se expone al sujeto sea novedoso, ya que al permitirle explorar dos veces un ambiente (por ende, volviéndolo familiar) no se observa el fenómeno de mejora de la función mnésica (Izquierdo & McGaugh, 1987).

Por otro lado, este mismo fenómeno se observa ya sea que la fase de evaluación se realice a las 24hs o que se testeé la memoria de los sujetos luego de transcurrido un mes o 19 meses desde la fase de entrenamiento (Izquierdo, L., Barros, Medina & Izquierdo, I., 2000, 2003), dando cuenta del efecto duradero del fenómeno.

Al contrario de los resultados hallados por Izquierdo y McGaugh (1985, 1987), Pinheiro y Wright (1991) encontraron que la exposición a la novedad de modo previo a una tarea de evitación deterioraba la memoria de los sujetos. Los autores explican esta divergencia alegando que la mejora en la memoria se da cuando la huella que el sujeto guarda es lábil como en Izquierdo y McGaugh (1985, 1987), donde la memoria formada es luego de un choque eléctrico débil, mientras que se da un deterioro en la memoria cuando la huella mnésica que se forma es fuerte, debido a que

los animales reciben un choque eléctrico intenso al momento del entrenamiento de evitación.

Otra posible explicación de la divergencia hallada podría deberse a que en uno de los estudios se utilizaron ratones (Izquierdo & McGaugh, 1985, 1987) mientras que el otro usó ratas (Pinheiro & Wright, 1991). Al ser especies diferentes pueden hallarse resultados contradictorios.

La respuesta de los animales depende de su experiencia previa con distintos valores de refuerzo. Una forma de estudiar este fenómeno es mediante el contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc). En este paradigma cuando los sujetos reciben 4% de solución azucarada después de ensayos en los que recibieron 32% de esta solución, tienen una disminución abrupta del consumo, con respecto a los animales que siempre recibieron el reforzador menos apetitivo (Flaherty, 1996; Justel, Ruetti, Bentosela, Mustaca & Papini, 2012; Justel, Ruetti, Mustaca & Papini, 2012; Ruetti, Justel, Mustaca & Papini, 2009). En un estudio realizado en nuestro laboratorio se evaluó el efecto de exponer a los animales a una situación novedosa de modo previo a la devaluación del incentivo. Se halló que la novedad interfirió con la memoria aversiva de la devaluación, alterando el desempeño de los sujetos quienes mostraron un menor efecto de frustración o CSNc en comparación con sujetos controles no expuestos a la novedad (Justel, Pautassi & Mustaca, 2014).

En resumen, los estudios presentados al momento en este apartado indican que la novedad de modo previo a la evaluación mejoraría la memoria. Ahora bien, todas estas investigaciones fueron realizadas en animales adultos. Otra serie de estudios demuestran cómo exponer a los sujetos neonatos a un ambiente novedoso también puede generar una mejora mnésica ya sea que los animales sean evaluados durante la infancia o la adultez (Reeb-Shuterland & Tang, 2012; Tang, 2001; Yang & Tang, 2011; Zou, Golarai, Connor & Tang, 2001).

Por ejemplo, Tang (2001) halló que breves exposiciones de 3 minutos diarios a ambien-

tes noveles durante el período neonatal (día 1 a 21) implicaron una mejora en la memoria en las ratas de 22 a 28 días de edad (infancia) y de 100 días de edad (adultez) en las tareas de laberinto acuático y de reconocimiento de diferentes olores. Es decir que breves manipulaciones neonatales pueden mejorar la función mnésica, la cual puede ser detectada durante la infancia y persistir aun en la adultez.

En otro estudio evaluaron si la exposición a la novedad como tratamiento para la mejora de la memoria, presentaba un período crítico o sensible durante el cual el animal debía ser estimulado (Yang & Tang, 2011). Un grupo de animales recibió el tratamiento de novedad durante la infancia y otro durante la adultez, ambos grupos fueron evaluados en el período adulto en la tarea que estudiaba la memoria espacial (laberinto acuático de Morris). Hallaron que ambos grupos mostraron una mejora en esta función cognitiva independientemente de cuando habían recibido el tratamiento de novedad, dando cuenta de que la infancia no es un período crítico y que la memoria puede verse beneficiada por la novedad en cualquier período de desarrollo.

Para evaluar si la estimulación temprana durante el período postnatal puede resultar en un aumento en la regulación de los receptores glucocorticoides en el hipocampo expusieron a ratas neonatas al tratamiento de novedad y luego cuando los animales llegaron a la adultez, investigaron el efecto de la corticosterona sobre la plasticidad sináptica. Hallaron que la exposición postnatal a la novedad resultó en el incremento funcional a largo plazo en la sensibilidad de los receptores de corticosterona (Zou et al., 2001).

Además, en otro estudio hallaron que la exposición a la novedad en un grupo de ratas infantes durante la primera semana de vida genera un mejor desempeño en la memoria espacial, mejora la memoria social testeada a las 24hs, incrementa la desinhibición a la novedad y reduce la agresión (Reeb-Sutherland & Tang, 2012).

Estos datos permiten mostrar que la exposición a la novedad durante la infancia induce un efecto duradero de mejora en la cognición y en la memoria de largo plazo, que persiste

incluso hasta la adultez. El estudio del efecto de la novedad en el período postnatal y su posterior influencia en otras etapas, abre la posibilidad de desarrollar estrategias para mejorar el aprendizaje y los procesos de memoria a lo largo del desarrollo.

#### NOVEDAD DE MODO POSTERIOR AL ENTRENAMIENTO

La memoria de tareas recientemente adquiridas puede ser modulada mediante diversos acercamientos. Cuando los mismos son presentados luego del entrenamiento de la tarea de aprendizaje el fenómeno se conoce como *interferencia retroactiva*. Es decir que cuando los animales son expuestos a diferentes situaciones de aprendizaje, alguna de ellas puede causar interferencia en el procesamiento del aprendizaje de las demás.

Por ejemplo, está demostrado que exponer a los sujetos a un ambiente novedoso luego de haber sido entrenados en una tarea de evitación inhibitoria daña la consolidación de la memoria de evitación, solamente si el contexto novedoso es percibido como nuevo pero no si es reconocido como familiar (Boccia, Blake, Acosta & Baratti, 2005; Cahill, Brioni & Izquierdo, 1986). Además, la mera percepción o exposición a la novedad tampoco es suficiente, ya que exponer a los sujetos al ambiente novedoso por menos de 60 segundos no muestra ser efectivo. Cierta procesamiento de la situación novedosa es necesario para observar los efectos deletéreos sobre la memoria. Por otro lado, si el procesamiento de la situación novedosa es bloqueado mediante un antagonista del sistema colinérgico, no se daña la consolidación de la memoria de la primera situación de aprendizaje (Blake, Boccia & Baratti, 2011). Resultados similares fueron obtenidos cuando el estímulo novedoso utilizado no fue un contexto sino la exposición a tonos (Izquierdo & Pereira, 1989).

Medina, Schröder e Izquierdo (1999) evaluaron el efecto de la novedad presentada de modo posterior al entrenamiento de una tarea de evitación inhibitoria y su participación en la memoria de corto y largo plazo. Se observó un efecto amnésico producto de la exposición

a la novedad cuando los animales fueron evaluados a las 4, 5, 6, 9 y 24hs luego del entrenamiento de inhibición, pero no a la hora y media ó 3 horas. Esto indicaría que la interferencia debido a la novedad afecta de modo separado a la memoria a corto y largo plazo.

En la tarea de evitación activa de dos vías los sujetos se encuentran en una caja con dos compartimentos, en ella son expuestos a un tono y choque eléctrico que puede ser evitado si al oír el sonido saltan al compartimento contiguo. Este tipo de aprendizaje también puede ser deteriorado si los animales son expuestos luego del entrenamiento de evitación a un campo abierto como situación novedosa. Este efecto deletéreo puede ser bloqueado si los animales son expuestos más de una vez al campo abierto de modo que el mismo se vuelve familiar (Netto, Valente, Borges-Sobrinho, Walz & Tomaz, 1991; Pereira, Dalmaz, Rosat & Izquierdo, 1988).

Netto, Dias e Izquierdo (1985) encontraron también este efecto de deterioro en el aprendizaje que se da cuando se somete a los sujetos a estímulos novedosos, en este caso dicho estímulo consistía en exponer a los animales a un nuevo entrenamiento. Los autores estudiaron en un grupo de ratas *Wistar* hembras, la retención de las respuestas de dos paradigmas diferentes y no relacionados: habituación de la respuesta de *rearing* (conducta de pararse sobre las patas traseras) frente a un tono y evitación inhibitoria con un choque eléctrico. Se pudo observar que cuando los animales fueron entrenados primero en evitación inhibitoria y después en habituación, la retención del comportamiento de evitación fue deteriorada. Esto implica que el entrenamiento de habituación presentado con posterioridad al primero, generó una interferencia retroactiva.

Izquierdo, Schröder, Netto y Medina (1999) estudiaron el efecto de exponer a un grupo de ratas a un ambiente novedoso (1 ó 6 horas después) de una fase de entrenamiento de una respuesta de evitación a un choque eléctrico de diversa intensidad. Para ello colocaron a los sujetos en un campo abierto posteriormente al entrenamiento de evitación, y luego de 9, 24, 48, 72 ó 96 horas se evaluó la

retención de la tarea. Encontraron que la exposición al campo abierto generaba un efecto amnésico en la respuesta de evitación cuando la novedad fue presentada 60 minutos después de la sesión de entrenamiento. Sin embargo, no se encontró este efecto cuando se presentaba la novedad 6 horas más tarde. También se hallaron los mismos resultados con diferentes intensidades del choque, a pesar del hecho de que el aprendizaje de evitación fue mayor cuando el voltaje fue de 1.0-mA en comparación con 0.4-mA. Esto permite inferir que el efecto de la novedad fue independiente de la intensidad del estímulo aversivo.

En resumen, estos resultados permiten concluir que el exponer a los sujetos a una situación novedosa de modo previo o posterior a una situación de aprendizaje tiene resultados contrarios. Cuando se permite a los animales explorar un ambiente novedoso de modo previo a determinado aprendizaje, por lo general, los resultados indican que hay una mejora en la memoria del mismo, sin embargo cuando esta exposición es posterior se observa un efecto deletéreo. Estos hallazgos requieren explicaciones neurobiológicas particulares que serán abordadas a continuación.

#### **MECANISMOS DE NEUROTRANSMISIÓN INVOLUCRADOS EN LA NOVEDAD**

La respuesta a la novedad es un mecanismo complejo que involucra diferentes procesos que implican a múltiples sistemas de neurotransmisión, como el colinérgico, noradrenérgico, opiáceo, glutamatérgico o dopaminérgico. Se describen algunos de los estudios que dan cuenta de la participación de los diferentes sistemas en la exposición a la novedad.

#### **SISTEMA COLINÉRGICO**

Una gran cantidad de estudios indican que la neurotransmisión colinérgica juega un rol crítico en los procesos de atención, aprendizaje y memoria (Aloisi, Casamenti, Scali, Pepeu & Carli, 1997; Giovannini et al., 2001; Thiel et al., 1998). Mediante mediciones de

microdiálisis *in vivo* se demostró que hay un aumento de acetilcolina (ACh) extracelular cuando los animales son expuestos a un ambiente novedoso. Sin embargo, lo que no queda claro es si este aumento se debe sólo a la actividad motriz realizada por los sujetos al explorar el nuevo ambiente.

Para evaluar la relación entre la exposición a un ambiente novedoso o familiar y liberación de ACh, Aloisi y colaboradores (1997), así como Thiel y colaboradores (1998) expusieron a ratas a un campo abierto y midieron parámetros comportamentales (locomoción, acicalamiento, *rearing*) como también los niveles de ACh en hipocampo, luego las expusieron nuevamente a ese ambiente para ver las diferencias en las mediciones entre las dos exposiciones (novedosa y familiar). Hallaron una disminución en los *rearings* en la segunda exposición al ambiente, los otros parámetros comportamentales no sufrieron diferencias. Por otro lado, los niveles de ACh fueron elevados tanto en la primera como en la segunda exposición al ambiente, siendo más pronunciados al ser el ambiente familiar. Además, observaron que el manipular a los animales sin exponerlos al campo abierto aumentaba los niveles del neurotransmisor, aunque este incremento era mucho menor al observado tanto en la exposición como en la re-exposición al campo. Los autores sostienen que podría tratarse de que la ACh se encuentra implicada en la atención más que en la detección de la novedad. Los mecanismos atencionales son necesarios no sólo cuando los animales son sometidos a la novedad, sino también cuando son expuestos nuevamente al ambiente y además cuando son manipulados (aunque en menor grado).

En el mismo sentido, Giovannini y colaboradores (2001) hallaron un aumento de ACh cuando los sujetos fueron expuestos a la experiencia novedosa, pero a diferencia de lo hallado por Thiel y colaboradores (1998) ellos observaron que este incremento disminuía cuando el ambiente se volvía familiar. Acorde a Thiel y colaboradores (1998), no encontraron una correlación entre la liberación de ACh en hipocampo o corteza y actividad motriz durante la exploración del am-

biente novedoso. Ahora bien, hallaron una correlación cuando el mismo se volvió familiar, lo cual demuestra que la liberación de ACh en la situación de novedad tendría dos componentes: uno que se relaciona a la actividad motriz y otro vinculado a la atención, ansiedad y miedo de la situación. El segundo componente no se encuentra presente en el ambiente familiar, donde la liberación de ACh se relaciona de modo directo a la actividad motriz (Giovannini et al., 2001). Las diferencias halladas entre ambos estudios pueden deberse a que Thiel y colaboradores (1998) re-expusieron a los sujetos al ambiente 24hs luego de la primera experiencia mientras que Giovannini y colaboradores (2001) sólo 1 hora luego.

En otro estudio evaluaron dos franjas etarias de edad y hallaron que el incremento de ACh se observaba en las ratas jóvenes (3 meses), mientras que en el grupo de mayor edad (25 meses) los niveles basales de ACh fueron significativamente inferiores (Giovannini, Bartolini, Kopf & Pepeu, 1998).

La relación existente entre el sistema colinérgico y la presentación de estímulos novedosos se observa tanto en la exploración a ambientes novedosos (e.g., Aloisi et al., 1997; Thiel et al., 1998) como así también en la exposición a sonidos o luces (Acquas, Wilson & Fibiger, 1996) o sabores (Miranda, Ramírez-Lugo & Bermúdez-Rattoni, 2000). Se halló un incremento en la liberación de ACh en áreas corticales e hipocampales ante la exposición a un estímulo novedoso en comparación con los niveles de este neurotransmisor cuando el estímulo presentado era familiar. Además, encontraron disociaciones entre el efecto de actividad motriz y la liberación de ACh, ya que en el estudio de Acquas y colaboradores (1996) los animales presentaron un comportamiento de congelamiento, es decir actividad nula, y sin embargo los niveles de ACh fueron elevados.

#### SISTEMA NORADRENÉRGICO

El sistema noradrenérgico (NA) se encuentra involucrado en los procesos de apren-

dizaje y memoria, además media el estado de activación producido por un estímulo novedoso, junto con la regulación de la respuesta de estrés. Los animales prefieren los ambientes novedosos y en esta preferencia se encuentra implicado el sistema noradrenérgico (Sara, Vankov & Hervé, 1994), ya que la exploración de estímulos novedosos puede ser bloqueada por la administración de antagonistas adrenérgicos como el propranolol o clonidina (Saram, Dyon-Laurent & Hervé, 1995). Hay estudios que demuestran que realizar cambios en este sistema de neurotransmisión afecta las reacciones de los animales frente a la novedad (Sara et al., 1995).

Spreng, Cotecchia y Schenk (2001) estudiaron el comportamiento frente a la novedad de ratones *knock-out* (KO) para receptores adrenérgicos con el objetivo de investigar el papel jugado por el sistema NA. Compararon el desempeño de estos animales con aquellos salvajes (*wild type*) en la exposición a un campo abierto, luego colocaron objetos novedosos en ese ambiente y en una tercera etapa cambiaron a uno de los objetos de lugar para observar la conducta de los sujetos. Además, estudiaron a los animales en una prueba de emergencia, en la cual midieron la latencia de los sujetos en salir hacia un lugar abierto. Hallaron que los KO tardaban menos tiempo en salir hacia el lugar novedoso en el test de emergencia, además deambulaban más en el campo abierto y exploraban más los objetos novedosos que los ratones salvajes. Esto indica que el sistema NA se encuentra involucrado en la modulación de los efectos exploratorios en situaciones novedosas.

En relación al estudio anterior, Sun, Mao, Wang y Ma (2011) inyectaron un antagonista de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol) a ratones en un laberinto en forma de Y, para investigar el papel de estos receptores en la memoria de reconocimiento de un espacio novedoso. Los sujetos recibieron tres dosis de la droga (2, 10 ó 20mg/kg) o solución salina de modo previo al entrenamiento, ya sea de manera inmediatamente posterior al entrenamiento o previamente al testeo. Los resultados indicaron que las dosis más elevadas de propranolol (10 y 20mg/kg) inyectadas de

modo previo al entrenamiento dañaron la memoria de reconocimiento. Estos hallazgos indicarían que el sistema  $\beta$ -adrenérgico se encontraría involucrado en la codificación de la memoria de la novedad.

El efecto de mejora en la memoria debido a la exposición de los sujetos a la novedad de modo previo al test encontrado por Izquierdo y McGaugh (1985) puede ser bloqueado por la administración de un antagonista  $\beta$ -adrenérgico (propranolol), dando cuenta de la participación de este sistema en el fenómeno.

Por otro lado, en el paradigma de CSNc se observó que la administración de propranolol bloqueaba los efectos de la novedad sobre la devaluación del incentivo (Justel, Psyrdellis, Pautassi & Mustaca, 2013).

Hubo un incremento de NA en la corteza frontal medial, hipocampo o estriado luego de que los animales fueron manipulados por un investigador o expuestos a un ambiente novedoso (Ihalainen, Riekkinen & Feenstra, 1999).

#### SISTEMA OPIÁCEO

Varios estudios documentan la participación del sistema opiáceo en la percepción de estímulos novedosos, ya que las experiencias novedosas producen la liberación de  $\beta$ -endorfinas (Izquierdo et al., 1984). Por ejemplo, Izquierdo y colaboradores (1984) expusieron a ratas hembra a diferentes estímulos (ambientes novedosos, tonos o choques eléctricos) ya sea una o dos veces y luego los animales fueron sacrificados para evaluar la liberación de  $\beta$ -endorfinas. Hallaron un incremento en el sistema opiáceo cuando los sujetos habían sido expuestos al estímulo una única vez; este incremento no se observó con la exposición repetida al mismo.

Como se describió previamente, exponer a los sujetos a una situación novedosa de modo previo a la evaluación de la tarea de evitación inhibitoria mejora la memoria de los animales (e.g., Izquierdo & McGaugh, 1985, 1987). El mismo efecto se halló mediante la aplicación de inyecciones de  $\beta$ -endorfinas. Ambos tipos de tratamientos (el de novedad o admi-

nistración de  $\beta$ -endorfinas) pueden ser bloqueados por la administración conjunta de un antagonista del sistema opioide (naloxona) de modo previo al test (6-8 minutos antes).

En otro estudio se encontró que la exposición de ratas a un ambiente novedoso por 2 minutos fue seguido por un efecto de analgesia, es decir la pérdida de la sensibilidad al dolor, medida por el tiempo de latencia que tardaban los sujetos en retirar la cola de una fuente de calor (Netto, Siegfried & Izquierdo, 1987). La analgesia no se observaba si los sujetos eran expuestos por segunda vez al ambiente (por ende el mismo perdía sus efectos de novedad, volviéndose familiar) o si se les administraba a los animales un antagonista de los receptores opioides (naloxona). Por lo que estos resultados permitirían suponer que la analgesia sería el correlato fisiológico de la novedad, y que se encuentra implicado el sistema opioide en el efecto de mejora del aprendizaje debido a experiencias novedosas.

#### SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Los estímulos novedosos incrementan la liberación de dopamina en diferentes mamíferos (Ihalainen et al., 1999; Li et al., 2003; Lisman & Grace, 2005; Ljungberg, Apicella & Schultz, 1992; Sarantis, Antoniou, Matsokis & Anelatos, 2012). Por ejemplo, Ihalainen y colaboradores (1999) midieron mediante microdiálisis los niveles de dopamina (DA) en el núcleo estriado, hipocampo y corteza frontal medial cuando los ratones eran manipulados por los investigadores o cuando eran expuestos a un ambiente novedoso. Hallaron un aumento de DA tanto en la corteza medial frontal como hipocampo luego de ambos tipos de estímulos. Es importante resaltar que los ratones a diferencia de las ratas no se habitúan a la manipulación de los investigadores (handling) por lo que siempre este estímulo es considerado novedoso.

Además, se halló una correlación positiva en la cantidad de DA extracelular liberada entre aquellos animales catalogados como altos o bajos respondedores a la novedad; los altos respondedores mostraron un incremento sos-



tenido de DA (Saisuga, Tuinstra, Koshikawa & Cools, 1999).

#### SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

Los receptores de glutamato juegan un papel importante en los procesos de memoria, dentro de los cuales los receptores ionotrópicos de NMDA (N-metil-D-aspartato) son los más relevantes. Existen estudios farmacológicos que señalan que en ratas, estos receptores NMDA juegan un papel importante en los estadios tempranos de formación de la memoria en el hipocampo y la amígdala (Izquierdo, 1991). Exponer a los sujetos a una situación novedosa incrementa los niveles de los receptores de NMDA así como los de AMPA, lo cual puede ser revertido de modo parcial por la administración de un antagonista de los receptores de NMDA o por la de un antagonista de los receptores de DA de modo previo a la introducción de los sujetos al ambiente novedoso (Sarantis et al., 2012); y puede ser bloqueado totalmente con la administración conjunta de ambos antagonistas.

El efecto amnésico en el testeo de la tarea de evitación inhibitoria debido a la exposición a la novedad de modo posterior al entrenamiento puede ser bloqueado por la administración de un antagonista de los receptores de NMDA (AP5 - Izquierdo et al., 1999).

Como se mencionó en párrafos precedentes, el incremento en la memoria debido a la novedad de modo previo al testeo se observa tanto si los animales son expuestos a este tratamiento al día o al mes dando cuenta del efecto duradero del fenómeno (Izquierdo et al., 2000). Izquierdo y colaboradores evaluaron el efecto de la administración de diversas drogas de modo previo al test, todas ellas con efectos de inhibición en la consolidación de la memoria: un antagonista de los receptores de NMDA (AP5), un bloqueante de los receptores de AMPA (CNQX) así como un antagonista genérico de los receptores metabotrópicos de glutamato (MCPG). Menos el AP5, todas las demás drogas inhibieron el recuerdo a las 24hs. A los 31 días el AP5 no deterioró el recuerdo pero sí los otros compuestos. La

mejora del recuerdo debido a la novedad fue completamente anulada por las drogas testeadas, por lo que el efecto de la novedad requiere la integridad de los receptores glutamatérgicos AMPA y metabotrópicos a las 24hs, y de estos mecanismos menos el de AMPA al mes (Izquierdo et al., 2000, 2001).

#### SISTEMA GABAÉRGICO

El sistema GABAérgico también se encuentra involucrado en la percepción de estímulos novedosos. Por ejemplo, el efecto deletéreo de la exposición a la novedad de modo posterior al entrenamiento de diversas tareas puede ser bloqueado por la administración de agonistas benzodiazepínicos, como el diazepam (Cahill et al., 1986; Pereira et al., 1988). Algo interesante de remarcar es que al contrario de otros sistemas, no se observa un aumento de la liberación de GABA cuando los animales exploran un ambiente novedoso (Giovanninni et al., 2001).

De forma general, los resultados presentados en este apartado indican que prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión se encuentran involucrados cuando un sujeto es expuesto a una situación novedosa, ya sea la manipulación por parte del investigador o la exploración de un ambiente novel, dando cuenta de la complejidad que implica el poder entender este fenómeno.

#### MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA NOVEDAD

Las cascadas celulares de señalización genética han atraído mucho la atención en los últimos años (Alonso, Viola, Izquierdo & Medina, 2002). Entre ellas, la cascada de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK) se encuentra involucrada en el aprendizaje y la memoria de los mamíferos (Atkins, Selcher, Petraitis, Trzaskos & Sweatt, 1998; Berman, Hazvi, Rosenblum, Seger & Dudai, 1998). Esta cascada parece ser un camino común para una gran variedad de experiencias comportamentales (Alonso et al., 2002).

CREB (cAMP *response element-binding*) es una proteína que actúa como factor de transcripción. Se une a ciertas secuencias de ADN llamadas *elementos de respuesta a AMPc* (cAMP *response element*), mediante los cuales incrementa o reduce la transcripción corriente abajo (*downstream*) regulada por estos genes (Purves, 2008). Desde los moluscos a los mamíferos hay numerosas evidencias que indican que el factor de transcripción CREB se encuentra involucrado en la formación de diversos tipos de memorias (Bernabeu et al., 1997; Cammarota et al., 2000; Viola et al., 2000).

Los niveles de pCREB aumentan entre la hora y 2 horas luego de una única exposición de 5 minutos a un ambiente novedoso, retornando a niveles basales luego de las 3 horas (Vianna et al., 2000). Este incremento no se asocia con la formación de una memoria sino que se relaciona a la detección de la novedad del ambiente (Winograd & Viola, 2004). Los niveles de CREB no aumentan en ratas que son re-expuestas al ambiente (el cual dejó de ser novedoso volviéndose familiar), sino que los mismos descienden cuando el entrenamiento en el ambiente es prolongado (Winograd & Viola, 2004).

Vianna y colaboradores (2000) investigaron la activación de proteínas kinasas y la fosforilación de CREB en el hipocampo luego de diferentes intervalos de tiempo posteriormente a la exposición de los animales a un ambiente novedoso. Hallaron que la exposición a la novedad activó vías de señalamiento intracelular en el hipocampo. Todos los cambios fueron transitorios ya que no se observaron luego de 3 horas de exposición a la novedad. Por lo que la detección de la novedad se asocia a una activación rápida y reversible de cascadas de señalamiento intracelular en el hipocampo.

Para evaluar si el incremento en los niveles de pCREB en el hipocampo de ratas luego de la exploración de un ambiente novedoso se asocia con la formación de la memoria de habituación o con la detección de la novedad per se, Winograd y Viola (2004) expusieron al ambiente novedoso a los sujetos una o varias veces y luego de una hora los sacrificaron

para poder medir el factor de transcripción. El aumento en los niveles de pCREB se relacionó con la detección de la novedad, ya que sólo se incrementaron con la primera exposición al ambiente, y con las subsiguientes exposiciones descendió. Incluso no fue necesario que se forme la memoria de habituación ya que al exponer a los sujetos brevemente (20 segundos) también se observaron niveles elevados del factor de transcripción sin mostrar signos de habituación al re exponerlos al ambiente. Por otro lado, al darles un amnésico a los animales para que olviden el suceso (KN62, un bloqueante de la proteína kinasa CaMKII) igualmente se mantuvieron elevados los niveles de pCREB.

Dentro de la misma línea, Izquierdo y colaboradores (1999) hallaron que el efecto amnésico provocado por la exposición a la novedad luego del entrenamiento de evitación inhibitoria, no se reproducía si se aplicaba intrahipocampalmente KN62 (inhibidor de la proteína kinasa CaMKII), pero las inyecciones de KT5720 (antagonista de la proteína kinasa PKA) no lograron revertir el efecto. Este hallazgo implica que la habituación requiere los receptores en el hipocampo de CaMKII, pero no de la actividad de PKA (Izquierdo et al., 1999).

Una ruta de transducción de señales celulares que modula la expresión genética es la cascada MAPK (*mitogen-activated protein kinase*, proteínas kinasas activadas por mitógenos). Para evaluar el rol de esta ruta en el efecto de la novedad sobre la mejora de la memoria, Izquierdo y colaboradores (2001) realizaron una infusión intrahipocampal en ratones de PD098059 (un inhibidor de la ruta MAPK), de modo previo a la exposición a la novedad y hallaron que se bloqueó el efecto de incremento en la memoria debido a la situación novedosa. Estos resultados indicarían que la novedad activa la ruta de MAPKs hipocampales, las cuales son necesarias para el efecto de mejora en el recuerdo debido a la novedad (Izquierdo et al., 2000, 2001; Sarantis et al., 2012).

Numerosos estudios demuestran que la expresión de genes dependiente de CREB es necesaria para la formación y consolidación

de memorias asociativas (Lamprecht, Hazvi & Dudai, 1997; Yin et al., 1994). Álvarez-Jaime, Centeno-González, Feliciano-Rivera y Maldonado-Vlaar (2005) evaluaron cambios en el estado de fosforilación de CREB en el núcleo *accumbens* (NAcc) luego de la exposición a un ambiente novedoso. Para ello colocaron a ratas macho durante 15 minutos en una placa perforada (*hole board*) y 5 minutos ó 48 horas luego de la experiencia los sujetos fueron sacrificados. Hallaron activación de CREB a las 48 horas pero no a los 5 minutos. Esto indicaría que el NAcc se encuentra implicado en el reconocimiento del estímulo novedoso y que es necesaria una ventana de tiempo amplia para encontrar los resultados.

Moncada y Viola (2006) diseñaron una serie de experimentos en donde colocaban a ratas machos en un campo abierto para una sesión de entrenamiento o varias. Como era de suponer, los animales disminuyeron su actividad exploratoria si el ambiente era conocido. Luego de ese entrenamiento midieron los niveles de pCREB en el hipocampo y hallaron que los mismos se incrementaban luego de una corta exposición al campo abierto (5 minutos), que se mantenían en un nivel basal (como los animales *naïve* sin exposición) luego de 15 minutos y que por el contrario, con una exposición prolongada (30 minutos en el campo) los mismos descendían. Por lo que puede pensarse que la detección de un contexto novedoso fue lo que gatilló la fosforilación de CREB. Los autores proponen que el CREB en el hipocampo es un marcador molecular del reconocimiento espacial, y que los cambios bi-direccionales en el estado de fosforilación de CREB se asocian con la exploración de un ambiente familiar o novedoso (Sarantis et al., 2012).

En otro estudio expusieron a los sujetos a un campo abierto y hallaron un aumento en los reguladores de transcripción C-Fos, C-Jun y Jun-B, junto a un incremento triple en la síntesis de ARN (Romanelli et al., 2007). Los mecanismos colinérgicos podrían mediar la expresión de C-Fos debido a la novedad. Para evaluar esta posibilidad Wirtshafter (2005) expuso a ratas a tres ambientes nove-

dos y midió en diferentes regiones cerebrales la expresión de C-Fos, para estudiar la modulación colinérgica administró antagonistas colinérgicos a los sujetos de modo previo a la novedad (escopolamina o atropina). El autor halló que la exposición a los ambientes novedosos aumentó la expresión de C-Fos en la corteza infralímbica, cingulada anterior, retrosplenial, el hipocampo, la habénula lateral y el núcleo paraventricular del tálamo. El tratamiento con los antagonistas colinérgicos atenuó este aumento en la corteza infralímbica, cingulada anterior, retrosplenial e hipocampo, pero no en la habénula o tálamo paraventricular, lo cual indicaría que la ACh está involucrada de modo diferencial en la expresión de C-Fos en estos sitios. Por lo cual, la expresión de C-Fos debido a la novedad está en parte mediada por la activación de células colinérgicas en el cerebro basal anterior que resulta en la liberación de ACh de modo directo en hipocampo y regiones corticales mediales.

Kurumaji, Umino y Nishikawa (2011) analizaron la transcripción genética en el hipocampo en ratones expuestos a un ambiente novedoso (15, 30, 60, 120 ó 0 minutos de exposición). Observaron cambios significativos en el incremento del ARNm para 5 genes involucrados en la formación de CREB y Ap1 (Fos, Btg2, Cyr61, Nr4a1 y Gem) en las condiciones de exposición de 15 a 60 minutos. Esto permite pensar que la activación genética para la novedad es tiempo-dependiente. Paralelamente, en el mismo experimento, se le realizó a un grupo adrenalectomías (ADX) previas al entrenamiento, en comparación con un grupo que tuvo una operación simulada (SHAM). Se encontraron los mismos patrones genéticos en ambos casos, lo que permite concluir que la activación genética se produce independientemente de la acción de la glándula adrenal. La falta de esta glándula, sí produjo diferencias significativas en relación a la cantidad de corticosterona hallada en sangre (disminuía en la condición ADX) y en la actividad locomotora de los sujetos (disminuía con el tiempo en la condición SHAM). Esto permite pensar que la glándula interviene el proceso de habitua-

ción al ambiente, que se produce separadamente de la transcripción genética descripta.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

La exposición a la novedad implica múltiples cambios comportamentales, neurofisiológicos y moleculares que demuestran que no es un tratamiento trivial sino que nuestro organismo se encuentra implicado a todo nivel.

Exponer a los animales a un estímulo novedoso de modo previo o posterior a la adquisición de determinado aprendizaje tiene efectos opuestos. Cuando los sujetos realizan la exploración de un ambiente novedoso de modo previo a la adquisición de una tarea, se observa por lo general una mejora en la memoria de dicha tarea, pero el resultado contrario es hallado cuando la exposición a la novedad es posterior al aprendizaje, observando un efecto de tipo amnésico. También es importante tener en cuenta que estos fenómenos implican diferentes ventanas temporales.

La novedad sería un evento desencadenante que bajo determinados parámetros potenciaría el aprendizaje y la memoria; es posible que se explique por cambios en los mecanismos celulares que median y modulan la excitabilidad y plasticidad neuronal.

En estos efectos de mejora o deterioro en la memoria se encuentran implicados prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión estudiados, por ejemplo el colinérgico, glutamatérgico, adrenérgico, entre otros. Además, una vasta cantidad de estudios informan que también a nivel molecular la activación del cerebro es sumamente amplia luego de explorar un ambiente novel, dando cuenta de la complejidad que implica este tratamiento aunque a simple vista pueda parecer algo sumamente sencillo.

Con los estudios revisados a lo largo de este trabajo puede verse que este tipo de tratamiento de exposición a estímulos novedosos afecta fuertemente la consolidación y el recuerdo de la información. El análisis de los mecanismos neurobiológicos implicados en la novedad puede adquirir gran relevancia

clínica, dado que pueden pensarse como un tratamiento para la mejora de la memoria, o como una herramienta clave para diversos trastornos en donde es necesario aumentar o disminuir esta función cognitiva, por ejemplo en el trastorno de Alzheimer y estrés post-traumático, respectivamente. También el estudio del fenómeno a nivel postnatal permite pensar estrategias aplicables en el desarrollo de esta función cognitiva.

Además, es un tratamiento que cuenta con múltiples ventajas, por ejemplo es muy simple de aplicar e implica un mínimo de estrés para los sujetos. El estudio de modelos animales y de ciencia básica representa así una clave para el avance de todas las neurociencias.

En próximas investigaciones es necesario estudiar la influencia de otras variables que intervienen en el fenómeno de novedad, tanto a nivel conductual como fisiológico y celular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acquas, E., Wilson, C. & Fibiger, H. (1996). Conditioned and unconditioned stimuli increase frontal cortical and hippocampal acetylcholine release: Effects of novelty, habituation, and fear. *The Journal of Neuroscience*, 16(9), 3089-3096.
- Aloisi, A., Casamenti, F., Scali, G., Pepeu, G. & Carli, G. (1997). Effects of novelty, pain and stress on hippocampal extracellular acetylcholine levels in male rats. *Brain Research*, 748, 219-226. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01304-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01304-2)
- Alonso, M., Viola, H., Izquierdo, I. & Medina, J. (2002). Aversive experiences are associated with a rapid and transient activation of ERKs in the rat hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 119-124. <http://dx.doi.org/10.1006/nlme.2000.4000>

- Álvarez-Jaimes, L., Centeno-González, M., Feliciano-Rivera, M. & Maldonado-Vlaar, S. (2005). Dissociation of the effect of spatial behaviors on the phosphorylation of cAMP-response element binding protein (CREB) within the nucleus accumbens. *Neuroscience*, *130*, 833-842. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.045>
- Anderson, M., Jablonski, S. & Klimas, D. (2008). Spaced initial stimulus familiarization enhances novelty preference in Long-Evans rats. *Behavioural Processes*, *78*, 481-486. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beproc.2008.02.005>
- Atkin, C., Selcher, J., Petraitis, J., Trzaskos, J. & Sweatt, J. (1998). The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nature Neurosciences*, *1*, 602-609. <http://dx.doi.org/10.1038/2836>
- Berman, D., Hazvi, S., Rosenblum, K., Seger, R. & Dudai, Y. (1998). Specific and differential activation of mitogen-activated protein kinase cascade by unfamiliar taste in insular cortex of the behaving rat. *Journal of Neuroscience*, *18*, 10037-10044.
- Bernabeu, R., Cammarota, M., Izquierdo, I. & Medina, J.H. (1997). Involvement of hippocampal AMPA glutamate receptor changes and the cAMP/protein kinase A/CREB-P signalling pathway in memory consolidation of an avoidance task in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *30*, 961-965. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1997000800008>
- Blake, M., Boccia, M. & Baratti, C. (2011). Scopolamine prevents retrograde memory interference between two different learning tasks. *Physiology & Behavior*, *102*, 332-337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.11.026>
- Boccia, M., Blake, M., Acosta, G. & Baratti, C. (2005). Memory consolidation and reconsolidation of an inhibitory avoidance task in mice: Effects of a new different learning task. *Neuroscience*, *135*, 19-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.068>
- Cahill, L., Brioni, J. & Izquierdo, I. (1986). Retrograde memory enhancement by diazepam: Its relation to anterograde amnesia, and some clinical implications. *Psychopharmacology*, *90*(4), 554-556. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00174078>
- Cammarota, M., Bevilaqua, L.R., Ardenghi, P., Paratcha, G., Levi de Stein, M., Izquierdo, I., et al. (2000). Learning-associated activation of nuclear MAPK, CREB and Elk-1, along with Fos production, in the rat hippocampus after a one-trial avoidance learning: Abolition by NMDA receptor blockade. *Molecular Brain Research*, *76*, 36-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-328X\(99\)00329-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-328X(99)00329-0)
- Flaherty, C.F. (1996). *Incentive relativity*. Cambridge: University Press.
- Giovannini, M., Bartolini, L., Kopf, S. & Pepeu, G. (1998). Acetylcholine release from the cortex during exploratory activity. *Brain Research*, *784*, 218-227. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01161-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01161-X)
- Ihalainen, J.A., Riekkinen P. & Feenstra, M.G.P (1999). Comparison of dopamine and noradrenaline release in mouse prefrontal cortex, striatum and hippocampus using microdialysis. *Neuroscience Letters*, *277*, 71-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00840-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00840-X)
- Izquierdo, I. (1991). Role of NMDA receptors in memory. *Trends in Pharmacological Science*, *12*(4), 128-129. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90527-Y](http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(91)90527-Y)
- Izquierdo, L., Barros, D., Medina, J. & Izquierdo, I. (2000). Novelty enhances retrieval of one-trial avoidance learning in rats 1 or 31 days after training unless the hippocampus is inactivated by different receptor antagonists and enzyme inhibitors. *Behavioural Brain Research*, *117*,

- 215-220. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00286-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00286-2)
- Izquierdo, L., Barros, D., Medina, J. & Izquierdo, I. (2003). Exposure to novelty enhances retrieval of very remote memory in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79, 51-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7427\(02\)00006-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7427(02)00006-0)
- Izquierdo, I. & McGaugh, J. (1985). Effect of a novel experience prior to training or testing on retention of an inhibitory avoidance response in mice: Involvement of an opioid system. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 228-238. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047\(85\)90240-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047(85)90240-7)
- Izquierdo, I. & McGaugh, J. (1987). Effect of novel experiences on retention of inhibitory avoidance behavior in mice: The influence of previous exposure to the same or another experience. *Behavioral and Neural Biology*, 47, 109-115. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047\(87\)90201-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047(87)90201-9)
- Izquierdo, I. & Pereira, M. (1989). Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interference. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 108-113. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047\(89\)90725-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047(89)90725-5)
- Izquierdo, I., Schroeder, N., Netto, C. & Medina, J. (1999). Novelty causes time-dependent retrograde amnesia for one-trial avoidance in rats through NMDA receptor- and CaMKII-dependent mechanisms in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 11, 3323-3328. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00742.x>
- Izquierdo, I., Souza D.O., Dias R., Perry M.L.S., Carrasco M., Volkmer N. & Netto, C. (1984). Effect of various behavioral training and testing procedures on brain  $\beta$ -endorphin-like immunoreactivity and the possible role of  $\beta$ -endorphin in behavioral regulation. *Psychoneuroendocrinology*, 9(4), 381-389. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4530\(84\)90045-3](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4530(84)90045-3)
- Izquierdo, L., Viola, H., Barros, D., Alonso, M., Vianna, M., Levi de Stein, M., Szapiro, G., Rodrigues, C., Choi, H., Medina, J. & Izquierdo, I. (2001). Novelty enhances retrieval: Molecular mechanisms involved in the rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 13, 1464-1467. <http://dx.doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01530.x>
- Justel, N., Pautassi, R. & Mustaca, A. (2014). Effect of proactive interference of novelty on incentive downshift. *Learning & Behavior*, 42 (1), 58-68. <http://dx.doi.org/10.3758/s13420-013-0124-8>
- Justel, N., Psyrdellis, M., Pautassi, R. & Mustaca, A. (2013, Octubre). *Efecto de la novedad sobre la memoria de la frustración* [Effect of novelty on memory of frustration]. Trabajo presentado en la XIV Reunión Nacional. III Encuentro Internacional de la Asociación Argentina de Ciencias del Comportamiento. Córdoba, Argentina.
- Justel, N., Ruetti, E., Bentosela, M., Mustaca, A. & Papini, M. (2012). Effects of testosterone administration and gonadectomy on incentive downshift and open field activity in rats. *Physiology and Behavior*, 106, 657-663. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.003>
- Justel, N., Ruetti, E., Mustaca, A. & Papini, M. (2012). Effects of pretraining treatment with testosterone on successive and anticipatory negative contrast. *Physiology & Behavior*, 105 (4), 933-937. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.012>
- Kamenetzky, G. & Mustaca, A. (2004). Modelos animales para el estudio del alcoholismo [Animal models for the study of alcoholism]. *Terapia Psicológica*, 23(1), 65-72.
- Kurumanji, A., Umino, M. & Nishikawa, T. (2011). Effects of novelty stress on hippocam-

- pal gene expression, corticosterona and motor activity in mice. *Neuroscience Research*, 71, 161-167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2011.06.006>
- Lamprecht, R., Hazvi, S. & Dudai, Y. (1997). cAMP response element-binding protein in the amygdala is required for long- but not short-term conditioned taste aversion. *Journal of Neuroscience*, 17, 8443-8450.
- Lisman J. & Grace, A. (2005). The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46, 703-713. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>
- Li, S., Jin, M., Zhang, D., Yang, T., Koeglsperger, T., Fu, H. & Selkoe, D. (2013). Environmental novelty activates  $\beta_2$ -Adrenergic signaling to prevent the impairment of hippocampal LTP by  $\text{A}\beta$  oligomers. *Neuron*, 77, 929-941. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.022>
- Ljungberg, T., Apicella, P. & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67, 145-163.
- Medina, J., Schröder, N. & Izquierdo, I. (1999). Two different properties of short- and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 103, 119-123. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00040-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00040-6)
- Miranda, I., Ramírez-Lugo, L. & Bermúdez-Ratto, F. (2000). Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Research*, 882, 230-235. [http://dx.doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00050-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00050-1)
- Moncada, D. & Viola, H. (2006). Phosphorylation state of CREB in the rat hippocampus: A molecular switch between spatial novelty and spatial familiarity? *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 9-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2005.12.002>
- Netto, A., Dias, R. & Izquierdo, I. (1985). Interaction between consecutive learnings: Inhibitory avoidance and habituation. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 515-520. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047\(85\)91048-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047(85)91048-9)
- Netto, A., Siegfried, B. & Izquierdo, I. (1987). Analgesia induced by exposure to a novel environment in rats: Effect of concurrent and post-training stressful stimulation. *Behavioural & Neural Biology*, 48, 304-309. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047\(87\)90850-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-1047(87)90850-8)
- Netto, A., Valente, J., Borges-Sobrinho, J., Walz, R. & Tomaz, C. (1991). Posttraining presentation of a flashing light alters retrieval of a two-way active avoidance task in rats. *Physiology & Behavior*, 49, 33-39. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90226-E](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(91)90226-E)
- Pereira, M., Dalmaz, C., Rosat, R. & Izquierdo, I. (1988). Diazepam blocks the interference effect of posttraining behavioral manipulation on retention of a shuttle avoidance task. *Psychopharmacology (Berlin)*, 94, 402-404. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00174697>
- Pinheiro, D. & Wright, D. (1991). Naloxone eliminates passive avoidance retention deficits produced by pretest exposure to novelty in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 55, 279-288. [http://dx.doi.org/10.1016/0163-1047\(91\)90621-V](http://dx.doi.org/10.1016/0163-1047(91)90621-V)
- Purves, D. (2008). *Neurociencia* [Neuroscience]. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Reeb-Sutherland, B. & Tang, A. (2012). Functional specificity in the modulation of novelty exposure effects by reliability of maternal care. *Behavioural Brain Research*, 226, 345-350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.08.047>
- Romanellia, P., Di Matteob, L., Cobellisb, G., Varrialeb, B., Menegazzic, M., Gironi Carnevaleb, U.A., Ruoccob, L.A. & Sadileb, A.G. (2007). Transcription factor expression, RNA synthesis and NADPH-diaphorase across the rat brain and exposure to spatial novelty. *Behavioural Brain Research*, 184, 91-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2007.06.021>

- Ruetti, E., Justel, N., Mustaca, A. & Papini, M. (2009). Posttrial corticosterone administration enhances the effects of incentive downshift: Exploring the boundaries of this effect. *Behavioral Neuroscience*, *123*(1), 137-144. <http://dx.doi.org/10.1037/a0013805>
- Sara, S., Dyon-Laurent, C. & Hervé, A. (1995). Novelty seeking behavior in the rat is dependent upon the integrity of the noradrenergic system. *Cognitive Brain Research*, *2*, 181-187. [http://dx.doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)90007-1](http://dx.doi.org/10.1016/0926-6410(95)90007-1)
- Sara, S., Vankov, A. & Hervé, A. (1994). Locus coeruleus evoked responses in behaving rats: A clue to the role of norepinephrine in memory. *Brain Research Bulletin*, *35*(5-6), 457-465. [http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90159-7](http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230(94)90159-7)
- Sarantis, K., Antonioub, A., Matsokis N. & Angelatou, F. (2012). Exposure to novel environment is characterized by an interaction of D1/NMDA receptors underlined by phosphorylation of the NMDA and AMPA receptor subunits and activation of ERK1/2 signaling, leading to epigenetic changes and gene expression in rat hippocampus. *Neurochemistry International*, *60*, 55-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.10.018>
- Spreng, M., Cotecchia, S. & Schenk, F. (2001). A behavioral study of alpha-1b adrenergic receptor knockout mice: Increased reaction to novelty and selectively reduced learning capacities. *Neurobiology of Learning and Memory*, *75*, 214-229. <http://dx.doi.org/10.1006/nlme.2000.3965>
- Sun, H., Mao, Y., Wang, J. & Ma, Y. (2011). Effects of beta-adrenergic antagonist, propranolol on spatial memory and exploratory behavior in mice. *Neuroscience Letters*, *498*, 133-137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.04.076>
- Tang, A. (2001). Neonatal exposure to novel environment enhances hippocampal-dependent memory function during infancy and adulthood. *Learning & Memory*, *8*, 257-264. <http://dx.doi.org/10.1101/lm.43101>
- Thiel, C., Huston, J. & Schwarting, R. (1998). Hippocampal acetylcholine and habituation learning. *Neuroscience*, *85*(4), 1253-1262. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00030-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00030-X)
- Vianna, M., Alonso, M., Viola, H., Quevedo, J., de Paris, F., Furman, M., Levi de Stein, M., Medina, J. & Izquierdo, I. (2000). Role of hippocampal signaling pathways in long-term memory formation of a nonassociative learning task in the rat. *Learning & Memory*, *7*, 333-340. <http://dx.doi.org/10.1101/lm.34600>
- Viola, A., Furman, M., Izquierdo, L., Alonso, M., de Souza, M., Izquierdo, I. & Medina, J. (2000). Phosphorylated cAMP Response Element-Binding Protein as a molecular marker of memory processing in rat hippocampus: Effect of novelty. *The Journal of Neuroscience*, *20*, 1-5.
- Winograd, M. & Viola, H. (2004). Detection of novelty, but not memory of spatial habituation, is associated with an increase in phosphorylated cAMP response element-binding protein levels in the hippocampus. *Hippocampus*, *14*, 117-123. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.10153>
- Wirtshafter, D. (2005). Cholinergic involvement in the cortical and hippocampal fos expression induced in the rat by placement in a novel environment. *Brain Research*, *1051*, 57-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.052>
- Yang, Z. & Tang, A. (2011). Novelty-induced enhancement in spatial memory: Is infancy a critical period? *Behavioural Brain Research*, *219*, 47-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.12.020>
- Yin, J., Wallach, J., Del Vecchio, M., Wilder, E., Quinn, W. & Tullt, T. (1994). Induction of a



dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. *Cell*, 79, 49-58. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90399-9](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(94)90399-9)

Zou, B., Golarai, G., Connor, J. & Tang, A. (2001). Neonatal exposure to a novel environment

enhances the effects of corticosterona on neuronal excitability and plasticity in adult hippocampus. *Developmental Brain Research*, 130, 1-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806\(01\)00173-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806(01)00173-0)

*Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA)*  
*Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM)*  
*Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)*  
*Universidad de Buenos Aires (UBA)*  
*Ciudad Autónoma de Buenos Aires – República Argentina*

Fecha de recepción: 10 de junio de 2013

Fecha de aceptación: 29 de abril de 2014

