

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## La memoria, sus disfunciones y la importancia de su estudio

Karina Galache · Thursday, August 8th, 2019

Categorías: [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

La memoria es una función fundamental del Sistema Nervioso Central (SNC) y crucial en nuestras vidas, la cual nos permite saber quiénes somos, con quiénes y con qué nos relacionamos. La memoria es definida como la codificación, el almacenamiento y la recuperación de información a través del tiempo adquirida por medio de la experiencia y estímulos ambientales [1]. Existen dos tipos de memoria en cuanto a contenido se refiere: explícita (hechos, eventos), e implícita. Respecto al tiempo, en memoria de corto y largo plazo [2]. La memoria involucra mecanismos que hacen posible la adquisición, la consolidación y la recuperación de información a partir de diversas áreas cerebrales. Una de las etapas más importantes para la formación de la memoria es la “consolidación”, la cual consiste en el paso de la memoria de un estado lábil de corto plazo (MCP), a una de largo plazo (MLP)”. Esta última debe consolidarse e involucra la síntesis de RNA mensajero (RNAm) y proteínas en el hipocampo [2,3].

La MLP permite el almacenamiento de la información durante toda la vida, la cual incluye información básica de identidad y cuidados personales; dicha información puede afectarse en enfermedades como la de Alzheimer, el estrés postraumático, la esquizofrenia, el déficit de atención e hiperactividad, la depresión profunda, en algunas personas con la vejez, entre otras [4]. Debe destacarse que las alteraciones de la memoria en estas enfermedades difieren en naturaleza y extensión. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria; en cambio, en el estrés post-traumático, se presenta una hiper-memoria para algunos eventos, pero amnesia para otros [4]. Las disfunciones de la memoria también incluyen el deterioro cognitivo medio (DCM) que pueden presentar algunas personas, caracterizado por pérdidas parciales de la memoria.

Ciertamente, el desarrollo de trastornos neuro-psiquiátricos es multifactorial y pueden aparecer a cualquier edad; sin embargo, en la vejez, el riesgo de problemas en la memoria se incrementa.

Se calcula que el 25% de la población mundial desarrollará algún desorden mental o del comportamiento durante su vida. En la actualidad, la depresión es el trastorno psiquiátrico más común, afectando aproximadamente a 350 millones de personas en el mundo y la depresión es la principal causa de discapacidad en el orbe. En la actualidad, alrededor de 35.6 millones de

personas padecen la enfermedad de Alzheimer y aproximadamente 20 % de los niños y jóvenes del mundo tiene algún tipo de trastorno mental [5]. Para 2030 la población mundial mayor de 65 años casi se duplicará [6]; este hecho conllevará un aumento en la aparición de trastornos mentales asociados con la vejez y disfunciones en la memoria.

Disfunciones de la memoria pueden ser originadas por factores genéticos, cambios estructurales en el cerebro, golpes en la cabeza, infecciones cerebrales y deficiencias en los neurotransmisores [7, 8, 9,10]. Diversos neurotransmisores como acetilcolina, glutamato, GABA, dopamina y serotonina permiten que se comuniquen las células del cerebro o neuronas [11].

En años recientes es evidente que la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) desempeña un papel muy importante al actuar como neurotransmisor y neuromodulador, regula su propia liberación y la de neurotransmisores como glutamato y acetilcolina, involucrados en el aprendizaje y la memoria. La serotonina es producida en la base del cerebro en los llamados núcleos del rafe a partir de los cuales surgen proyecciones ascendentes y descendentes que irrigan áreas como el cerebelo, hipocampo, amígdala, tálamo, ganglio basal y corteza [12, 13, 11, 14,15]. Para un mejor estudio de la memoria, es importante diferenciar entre la pérdida anormal y normal de información.



### **Diferencias entre disfunciones de la memoria y olvido**

La amnesia ha sido usada para estudiar los mecanismos de la memoria. En contraste, es un fenómeno anormal la amnesia y puede ser anterógrada o retrógrada (dificultad para recuperar información anterior o posterior al evento que la provoca) [16]. Por otro lado, el olvido es un fenómeno fisiológico normal de pérdida de información que ocurre todo el tiempo y rara vez es explorado como blanco terapéutico [11, 17, 18,19]. El olvido se caracteriza por la pérdida de información atribuible al paso del tiempo, decaimiento, al desuso de la información, interferencia de la información, fallas en la recuperación de la información, etc., y su estudio abarca desde teorías hasta el diseño y los procedimientos experimentales [18,19].

Aunque aún se desconocen en detalle los mecanismos y sitios responsables de la memoria, la amnesia, el olvido y que no existen métodos efectivos para tratar sus alteraciones, se han identificado algunas formas que protegen esta función.

#### **1. Modulación serotoninérgica: Receptor 5-HT<sub>6</sub> como blanco terapéutico para restablecer las disfunciones de la memoria.**

Existe un interés creciente en la modulación serotoninérgica de la neurotransmisión de glutamato como estrategia para el tratamiento de disfunciones de la memoria [20]. En cuanto a la aplicación de estos fármacos a nivel clínico, un hallazgo clave fue que la co-administración de un antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> y un inhibidor de la acetilcolinesterasa que mejora la memoria de pacientes con la enfermedad de Alzheimer [21], evidenciando así el potencial terapéutico que se asocian al receptor 5-HT<sub>6</sub> y tratamientos co-adyuvantes. Sin embargo, ensayos clínicos fase III no reportaron ningún efecto sobre la cognición [22], demostrando que aún falta explorar mecanismos: 1) ¿Por qué agonistas y antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> producen efectos paradójicos pro-memoria y anti-amnésicos? [11,15]; 2) ¿Por qué la expresión del receptor 5-HT<sub>6</sub> disminuye con la formación de la

memoria y en la enfermedad de Alzheimer? [23]

Los efectos terapéuticos de agonistas y antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> se han demostrado en modelos farmacológicos de amnesia. Por ejemplo, la escopolamina es un antagonista del receptor muscarínico M1 que deteriora la memoria y se usa como modelo de amnesia en animales [24]. Por otro lado, la dizocilpina (o MK-801) es un fármaco bloqueador (antagonista no competitivo) de los receptores glutamatérgicos (N-metil-D-aspartato; NMDA) que mimetiza los déficits cognitivos y sensomotores presentes en las personas con esquizofrenia [25].

## **2. Enriquecimiento ambiental y receptores serotoninérgicos para mejorar las disfunciones de la memoria.**

Aunque fragmentada, existe amplia evidencia que sustenta el potencial terapéutico del sistema serotoninérgico para tratar disfunciones de la memoria [26, 27, 17,11, 28] y aunque se han estudiado métodos que podrían ser útiles para mejorar el efecto de fármacos promemoria, como el enriquecimiento ambiental, la interacción con la manipulación farmacológica del receptor 5-HT<sub>6</sub> se está explorando.

El enriquecimiento ambiental (EA) es la modificación del ambiente de animales en cautiverio para mejorar su bienestar físico y psicológico al proporcionar estímulos para sus diferentes sentidos [29]. En efecto, el EA demuestra la mejoría de la salud de animales de laboratorio. Por ejemplo: reduce el envejecimiento neuronal, mejora la memoria, la coordinación motora en modelos preclínicos de demencia y de depresión [29]; también puede revertir disfunciones inducidas con fármacos como sevoflurano (un anestésico) o por delección del gen P2X7R importante en la liberación hipocampal de glutamato; además, atenúa la neuroinflamación hipocampal y mejora la cognición durante la infección por influenza [30,31,32].

Evidencia reciente indica que el EA mejora el efecto de fármacos sobre la cognición. Por ejemplo, cuando se combinó el EA con la administración de bupiriona, un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, en ratas adultas con traumatismo craneoencefálico, se mejoró la memoria y redujo la histopatología [33]. Esto indica que el EA puede potenciar los efectos de fármacos promemoria.

Cabe destacar que el EA no se había estudiado con fármacos del receptor 5-HT<sub>6</sub>; sobre todo tomando en cuenta que la estandarización del EA en animales de laboratorio, específicamente en ratones y ratas incluye: a) el uso de túneles, útiles en la disminución de los niveles de corticosterona; b) la rueda para correr que incrementa la neurogenesis; y c), la interacción social que activa la expresión de un marcador de actividad neuronal llamado c-fos en la capa de células granulares [34]. El c-fos es un proto-oncogeno celular de factores de transcripción de genes con expresión rápida. Notablemente, el enriquecimiento ambiental y al parecer la alimentación también tienen efectos importantes en la memoria.

## **3. La alimentación y sus efectos sobre la memoria**

Aunque aún no existe un tratamiento definitivo para las disfunciones de la memoria, parece que la dieta pudiera tener un papel importante en revertirlas.

Existe evidencia creciente que relaciona a la microbiota intestinal con la salud mental [35, 36, 37, 38, 39,40]. Se ha observado que en diversas enfermedades mentales se encuentra alterada la memoria; una de las principales áreas cognitivas [4] con influencia de la serotonina; un neurotransmisor y neuromodulador sintetizado a partir del triptófano, el cual es un aminoácido presente en determinados alimentos y con amplios efectos en el sistema nervioso central (SNC) y digestivo [41].

Como sabemos, las células enterocromafines del sistema digestivo son las principales productoras de la serotonina y en este proceso también interviene la microbiota intestinal (microorganismos intestinales de los cuales muchos son beneficiosos para la salud). Se afirma con certeza que la microbiota desbalanceada puede alterar el metabolismo del triptófano hacia la quinurenina e interrumpir la señalización serotoninérgica [41]. Dentro de los metabolitos endógenos del triptófano se encuentran la quinurenina, el ácido quinurénico, ácido xanturénico y el ácido cinabárnico, los metabolitos bacterianos que incluyen el indol, el ácido indolpropiónico, el ácido indol acético, el escatol y la triptamina [42]; se ha encontrado que el acetato producido por la microbiota altera la expresión de receptores de la serotonina como el 5-HT<sub>3</sub> [43].

La mayoría de los metabolitos de la vía de la quinurenina son neuroactivos y tienen funciones en la regulación del receptor NMDA y la producción de radicales libres que están implicados en enfermedades como Alzheimer, Parkinson y Huntington [44] en las cuales hay un deterioro importante de la memoria.

Los ácidos biliares y los ácidos grasos de cadena corta, también son metabolitos producidos por la microbiota que pueden modular el metabolismo de la serotonina [45,46].

Las alteraciones en la expresión del transportador de serotonina (5-HTT) pueden desbalancear la microbiota intestinal, el efecto del genotipo del transportador se ve aumentado por el estrés en la vida temprana [47]; mediante la serotonina, las disbiosis (desbalance de la microbiota normal) intestinales pueden modular a la alta al transportador SERT [48]. La microbiota también modula la anatomía del sistema nervioso entérico (SNE) y la motilidad intestinal [45,49, 50], el microbioma de la vida temprana regula el sistema serotoninérgico hipocampal de manera dependiente del sexo [51].

Debido a la interacción de la microbiota con el triptófano y los efectos de los diferentes metabolitos del triptófano sobre la vía serotoninérgica, resulta interesante analizar los efectos de la dieta y los microorganismos intestinales sobre la memoria. Éste es un campo de estudio muy interesante.

---

## Referencias

1. Rosenberg T, Gal-Ben-Ari S, Dieterich DC, Kreutz MR, Ziv NE, Gundelfinger ED, Rosenblum K. The roles of protein expression in synaptic plasticity and memory consolidation. *Front Mol Neurosci.* (2014) Nov 12;7:86.
2. Kandel The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* (2001) Nov 2;294(5544):1030-8.

3. Kandel E, Yadin Dudai, Mark R. Mayford. (2014). *The Molecular and Systems Biology of Memory. Cell.* (2014) Mar 27;157(1):163-86.
4. Millan M.J., Agid Y., Brüne M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., Connor R. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews / Drug Discovery.* (2012) 11 141-16.
5. WHO 2001a . World Health Organisation. Disability Assessment Schedule. Geneva; WHO: 2001.
6. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. 2008. Epidemiology of Aging. *Radiol Clin North Am.* (2008) July ; 46(4): 643–v.
7. Meneses A, Pérez-García G, Ponce-López T, Castillo C. 5-HT<sub>6</sub> receptor memory and amnesia: Behavioral pharmacology-learning and memory proceses. Borsini F. (Ed). *International review of neurobiology, pharmacology of 5-HT<sub>6</sub> receptor, part II, Elsevier-Academic Press Amsterdam.* (2011) pp. 27-41.
8. Frick KM. Epigenetics, estradiol, and hippocampal memory consolidation. *J Neuroendocrinol.*(2013) Nov;25(11):1151-62.
9. Teixeira CM, Masachs N, Muhaisen A, Bosch C, Pérez-Martínez J, Howell B, Soriano E. Transient Down-Regulation of Dab1 Protein Levels During Development Leads to Behavioral and Structural Deficits: Relevance for Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology.* (2014) Feb;39(3):556-68.
10. Wilker S, Elbert T, Kolassa IT. [The downside of strong emotional memories: how human memory-related genes influence the risk for posttraumatic stress disorder—a selective review.](#) *Neurobiol Learn Mem.* (2014) Jul;112:75-86.
11. Meneses A. [Frameworking memory and serotonergic markers.](#) *Rev Neurosci.* (2017) Jul 26;28(5):455-497.
12. Hirst WD, Stean TO, Rogers DC, Sunter D, Pugh P, Moss SF, Bromidge SM, Riley G, Smith DR, Bartlett S, Heidbreder CA, Atkins AR, Lacroix LP, Dawson LA, Foley AG, Regan CM, Upton N. SB-399885 is a potent, selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. *Eur J Pharmacol.* (2006) Dec 28;553(1-3):109-19.
13. Marco B, Gil-Bea FJ, Hirst WD, García-Alloza M, Ramírez MJ. Lack of localization of 5-HT<sub>6</sub> receptors on cholinergic neurons: implication of multiple neurotransmitter systems in 5-HT<sub>6</sub> receptor-mediated acetylcholine release. *Eur J Neurosci.* (2006) Sep;24(5):1299-306.
14. Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res.* (1991) Sep 20;559(2):181-90.
15. Woods S, Clarke NN, Layfield R, Fone KCF. 5-HT<sub>6</sub> receptor agonists and antagonists enhance learning and memory in a conditioned emotion response paradigm by modulation of cholinergic and glutamatergic mechanisms. *British Journal of Pharmacology.* (2012) 167 436–449.
16. Amtul Z, Atta-Ur-Rahman. [Neural plasticity and memory: molecular mechanism.](#) *Rev Neurosci.* (2015) 2015;26(3):253-68.
17. Meneses, A, and Tellez, R. Autosshaping memory formation and retention loss: are serotonin and other neurotransmitter transporters involved? in: Blenau, Baumann(Eds.), Serotonin Receptor Technologies, Neuromethods Series, Springer Heidelberg, New York, 2015.
18. Tellez R, Gómez-Viquez, A, Meneses A. GABA, glutamate, dopamine and serotonin transporters expression on memory formation and amnesia, *Neurobiol. Mem.* (2012) Feb;97(2):189-201.
19. Tellez R, Gómez-Viquez L, Liy-Salmeron G, and Meneses A. GABA, glutamate, dopamine and serotonin transporters expression on forgetting, *Neurobiol. Learn.Mem.* (2012) Jul;98(1):66-77.
20. Pehrson AL, Sanchez Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for

- treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr.* (2014) Apr;19(2):121-33.
21. Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jørgensen E. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neuro* (2014) Nov;13(11):1092-9.
  22. Khoury R, Grysman N, Gold J, Patel K, Grossberg GT. The role of 5-HT<sub>6</sub>-receptor antagonists in Alzheimer's disease: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* (2018) Jun;27(6):523-533.
  23. Aparicio-Nava L, Tellez R, Gonzalez R, Liy-Salmeron G, Meneses A. Intra hippocampal administration of 5-HT<sub>6</sub> receptor drugs on memory consolidation and amnesia. *Behav Brain Res.*(2019) Feb 1;359:378-385.
  24. Heo YM, Shin MS, Lee JM, Kim CJ, Baek SB, Kim KH, Baek SS. Treadmill exercise ameliorates short-term memory disturbance in scopolamine-induced amnesia rats. *Int Neurol J.* (2014) Mar;18(1):16-22.
  25. Bardgett ME, Points M, Kleier J, Blankenship M, Griffith MS. The H3 antagonist, ciproxifan, alleviates the memory impairment but enhances the motor effects of MK-801 (dizocilpine) in rats. *Neuropharmacology.* (2010) Nov; 59(6):492-502.
  26. Caligiore D, Arbib MA, Miall RC, Baldassarre G. The super-learning hypothesis: Integrating learning processes across cortex, cerebellum and basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev.* (2019) Feb 18; 100:19-34.
  27. King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>4</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol Sci.* (2008) Sep; 29(9):482-92.
  28. Palacios-Filardo J, Mellor JR. Neuromodulation of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* (2019) Feb; 54:37-43.
  29. G, Jaehne E. J., Corrigan F., Baune B. T. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through environmental enrichment. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* (2014). Apr 3; 8:97.
  30. Shih J, May LD, Gonzalez HE, Lee EW, Alvi RS, Sall JW, Rau V, Bickler PE, Lalchandani GR, Yusupova M, Woodward E, Kang H, Wilk AJ, Carlston CM, Mendoza MV, Guggenheim JN, Schaefer M, Rowe AM, Stratmann G. Delayed Environmental Enrichment Reverses Sevoflurane-Induced Memory Impairment in Rats. *Anesthesiology.* (2012) March; 116(3): 586–602.
  31. Jurgens HA, Johnson 2012. Environmental enrichment attenuates hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection. *Brain Behav Immun.* (2012) August; 26(6): 1006–1016.
  32. Campos RC, Parfitt GM, Polese CE, Coutinho-Silva R, Morrone FB, and Barros m.d. Pharmacological blockage and p2x7 deletion hinder aversive memories: reversion in an enriched environment. *Neuroscience* (2014) 280 220–230.
  33. Monaco CM, Gebhardt KM, Chlebowski SM, Shaw KE, Cheng JP, Henchir JJ, Zupa MF, Kline A combined therapeutic regimen of buspirone and environmental enrichment is more efficacious than either alone in enhancing spatial learning in brain-injured pediatric rats. *J Neurotrauma.* (2014) Dec 1;31(23):1934-41.
  34. Grégoire C-A, Bonenfant D, Le Nguyen A, Aumont A, Fernandes KJL Untangling the Influences of Voluntary Running, Environmental Complexity, Social Housing and Stress on Adult Hippocampal Neurogenesis. *PLoS ONE* (2014) 9(1): e86237.
  35. Chaves-Carballo E. Diet therapy in the treatment of neuropediatric disorders. *Rev Neurol.*(2003) Aug 1-15;37(3):267-74.
  36. María Carmen Cenit, Yolanda Sanz, and Pilar Codoñer-Franch Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *J Physiol Anthropol.* (2014) 33(1): 2.

37. Ridaura V, Belkaid Y. Gut microbiota: the link to your second brain. 2015 Apr 9; 161(2):193-4.
38. Dae-Wook Kang, James B. Adams, Ann C. Gregory, Thomas Borody, Lauren Chittick, Alessio Fasano, Alexander Khoruts, Elizabeth Geis, Juan Maldonado, Sharon McDonough-Means, Elena L. Pollard, Simon Roux, Michael J. Sadowsky, Karen Schwarzberg Lipson, Matthew B. Sullivan, Gregory Caporaso, Rosa Krajmalnik-Brown. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. (2017) 2017; 5: 10.
39. Eva M Selhub, Alan C Logan, Alison C Basted. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *World J Gastroenterol*. (2017) Aug 14; 23(30): 5486–5498.
40. Sandgren AM, Brummer RJM. ADHD-originating in the gut? The emergence of a new explanatory model. *Med Hypotheses*.(2018) Nov; 120:135-145.
41. Waclawiková B, El Aidy S. Role of Microbiota and Tryptophan Metabolites in the Remote Effect of Intestinal Inflammation on Brain and Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*.(2018) Jun 25;11(3).
42. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, Li T, Yin Y. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*.(2018) Feb 6; 8:13.
43. Bhattarai Y, Schmidt BA, Linden DR, Larson ED, Grover M, Beyder A, Farrugia G, Kashyap PC. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT<sub>3</sub> receptor expression via acetate production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. (2017) Jul 1; 313(1):G80-G87.
44. Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov*. (2013) Jan; 12(1):64-82.
45. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*(2015) Apr 9;161(2):264-76.
46. Ge X, Pan J, Liu Y, Wang H, Zhou W, Wang X. Intestinal Crosstalk between Microbiota and Serotonin and its Impact on Gut Motility. *Curr Pharm Biotechnol*.(2018) 2018; 19(3):190-195.
47. El Aidy S, Ramsteijn AS, Dini-Andreote F, van Eijk R, Houwing DJ, Salles JF, Olivier JDA. Serotonin Transporter Genotype Modulates the Gut Microbiota Composition in Young Rats, an Effect Augmented by Early Life Stress. *Front Cell Neurosci*.(2017) Aug 3;11:222.
48. Cao H, Liu X, An Y, Zhou G, Liu Y, Xu M, Dong W, Wang S, Yan F, Jiang K, Wang B. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*.(2017) Sep 4;7(1):10322.
49. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*.(2015) Apr;29(4):1395-403.
50. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, Bäckhed F. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*.(2018) Jun 19;115(25):6458-6463.
51. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Psychiatry*.(2013) Jun; 18(6):666-73.

---

**Liz Aparicio-Nava y A Meneses\*.**  
**Depto. de Farmacobiología, CINVESTAV Sede Sur**

This entry was posted on Thursday, August 8th, 2019 at 10:04 am and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.