Cerebro y resiliencia: bases biológicas, modelos experimentales y estrategias de intervención

Micaela Salvochea[1], Mariela Chertoff[1,2]

1Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas. Buenos Aires, Argentina. 2CONICET- Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

Recibido:

Recibido en: 09/03/2025

| Aceptado:
Aceptado en: 20/04/2025

Contacto: Micaela Salvochea - micaela.salvochea@gmail.com

Resumen

La resiliencia frente al estrés es un fenómeno complejo que involucra la capacidad de adaptarse a situaciones adversas, impactando en la salud mental. El estrés crónico, particularmente cuando se presenta durante períodos críticos del desarrollo, puede desencadenar trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión y la ansiedad. A través de modelos animales, se ha observado que la respuesta al estrés varía entre individuos, algunos mostrando resiliencia y otros mayor susceptibilidad a desarrollar alteraciones emocionales. Este artículo aborda los mecanismos fisiológicos y moleculares involucrados en la respuesta al estrés, con énfasis en la resiliencia y la susceptibilidad, a través de cambios en la neuroarquitectura cerebral y la función de regiones clave como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. El estudio de la resiliencia incluye la identificación de factores moleculares, celulares y regulación de circuitos neuronales que permiten a los individuos adaptarse al ambiente que lo rodea, lo cual podría conducir al desarrollo de estrategias terapéuticas.

Palabras clave: resiliencia, estrés, neurobiología

Brain and resilience: biological bases, experimental models and intervention strategies

Summary

Stress resilience is a complex phenomenon that involves the ability to adapt to adverse situations, impacting mental health. Chronic stress, particularly when experienced during critical periods of development, can trigger neuropsychiatric disorders, such as depression and anxiety. Through animal models, it has been observed that the response to stress varies among individuals, with some showing resilience and others susceptibility to developing emotional disturbances. This article addresses the physiological and molecular mechanisms involved in the stress response, with an emphasis on resilience and susceptibility, through

changes in brain neuroarchitecture and the function of key regions such as the hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. The study of resilience includes the identification of molecular, cellular, and neuronal circuit regulation factors that enable individuals to adapt to their surrounding environment, which could lead to the development of therapeutic strategies.

Keywords: resilience, stress, neurobiology

Entre Fortaleza y Vulnerabilidad: Desafíos en la Definición de Resiliencia

La respuesta al estrés es un mecanismo fisiológico adaptativo diseñado para mantener la homeostasis frente a cambios ambientales. Sin embargo, cuando el estrés es crónico o se presenta en períodos críticos del desarrollo, esta respuesta puede volverse maladaptativa, desencadenando alteraciones en la salud física y mental [1]. Ha sido ampliamente demostrado que el estrés es un factor de riesgo primario para numerosos trastornos neuropsiquiátricos, incluidos la depresión y la ansiedad, que afectan la calidad de vida y representan un desafío importante para la salud pública.

Ante una situación de estrés, cobra relevancia el concepto de alostasis y de carga alostática, que refieren respectivamente a los procesos adaptativos que permiten alcanzar un nuevo estado de equilibrio ante cambios ambientales, y al costo fisiológico que representa para el cuerpo cuando se expone de manera repetida o prolongada al estrés. Una respuesta adecuada facilita la adaptación y reduce el riesgo de psicopatologías. En contraste, un nivel excesivo de estrés, lleva a una respuesta maladaptativa que contribuye al desarrollo de trastornos relacionados con el estrés derivados de la sobrecarga alostática [2].

La evidencia obtenida de modelos preclínicos en roedores y de estudios clínicos revela que el estrés crónico y el trastorno depresivo mayor (TDM) están asociados con cambios estructurales y funcionales en múltiples niveles: incluyendo cambios moleculares, cambios en la neuroarquitectura de regiones específicas que regulan el comportamiento emocional, y reestructuración de circuitos neuronales [3,4]. A pesar de los avances, sigue siendo difícil descifrar una cadena clara de eventos desde la exposición al estrés hasta la psicopatología, especialmente considerando las diferencias entre el estrés agudo o crónico, y su impacto en distintas etapas del desarrollo frente a su manifestación en etapas posteriores.

Las hormonas asociadas al estrés, especialmente la corticosterona o cortisol, experimentan un aumento inicial tras un evento estresante, aunque este cambio varía dependiendo de si el estrés es crónico o agudo. Después de una exposición repetida al estrés, la respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) se vuelve menos sensible, lo que impide un aumento notable en los niveles de corticoides. Este eje interactúa con varias áreas clave del cerebro, que proporcionan un feedback negativo, silenciando su respuesta; entre estas regiones se encuentran el hipocampo (HP), que participa en la regulación de la memoria y las respuestas emocionales, y la amígdala (AMY), que desempeña un papel fundamental en el procesamiento de emociones y el miedo. Además, la corteza prefrontal (PFC), involucrada tanto en la toma de decisiones como en el control emocional, también contribuye a modular la respuesta al estrés y a regular el comportamiento afectivo.

Las características clínicas del TDM son heterogéneas y cada vez es más evidente que los pacientes pueden estratificarse en función de las etiologías subyacentes [5]. También ocurre que los efectos conductuales del tratamiento antidepresivo pueden ser específicos según el sexo [5,6]. Por ejemplo, las mujeres pueden responder mejor a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, lo cual podría estar relacionado con el dimorfismo sexual del sistema serotoninérgico [5–7].

Es importante destacar que no todas las personas que experimentan estrés desarrollan patologías, y es en este contexto donde la resiliencia adquiere especial relevancia. Un aspecto importante del estudio de la respuesta al estrés es la distinción entre las respuestas asociadas a la resiliencia y a la susceptibilidad. La resiliencia se define como la capacidad de un individuo para adaptarse a situaciones adversas, manteniendo o incluso mejorando su salud mental frente a futuros desafíos. En contraste, la susceptibilidad al estrés se refiere a una mayor vulnerabilidad para desarrollar alteraciones emocionales o trastornos psiquiátricos tras la exposición a estresores. Un individuo resiliente puede no regresar al mismo estado que precedía la exposición al estrés, sino llegar a un nuevo estado de equilibrio desplazado, a una "nueva normalidad", como se refleja en el concepto de alostasis. Mientras que los mecanismos subyacentes a la susceptibilidad han sido ampliamente estudiados, los que están asociados a la resiliencia aún no se comprenden completamente.

Entender los procesos moleculares, celulares y de regulación de circuitos neuronales que promueven la resiliencia podría abrir nuevas vías para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas.

Resiliencia y Susceptibilidad en Estudios Conductuales de Estrés

Los fenotipos de respuesta al estrés crónico o resistente al estrés impactan en diferente medida los estudios realizados en el laboratorio con modelos animales y humanos. En investigaciones que involucran el uso de modelos de estrés, ciertos individuos presentan de manera natural una respuesta diferencial ante el agente estresor. En algunos modelos, estas diferencias pueden ser más marcadas que en otros, generando respuestas más o menos variables. Poder identificar aquellos animales que no responden al estrés o que desarrollan mecanismos de adaptación y resiliencia podría ayudar a resolver diversas cuestiones experimentales. Por ejemplo, esto permitiría reducir el ruido generado por estos individuos en las mediciones, facilitando la identificación del efecto real de la variable en estudio.

Es fundamental reconocer que la respuesta al estrés puede variar dentro de un mismo grupo experimental debido a estas diferencias en resiliencia y susceptibilidad. Considerar estos factores en el diseño y análisis de los experimentos permitiría una interpretación más precisa de los resultados y un mejor control de la variabilidad interindividual.

Actualmente, es común la utilización de la prueba de preferencia de sacarosa (SPT), prueba de salpicado de sacarosa (ST) o prueba de ingesta de sacarosa (SI) para identificar a aquellos animales que mantienen una respuesta comportamental similar al control luego de haber transitado un agente estresante, estos animales se consideran resilientes (según los criterios específicos de cada modelo). En contraste, los animales que muestran alteraciones en su comportamiento, como una reducción en la motivación por recompensas o cambios en la actividad exploratoria, indicando anhedonia u otras manifestaciones de un fenotipo similar al depresivo, se clasifican como susceptibles.

Así también es posible identificar a aquellos animales que tienen una respuesta “intermedia” entre un control y un animal susceptible al estrés, para discriminar esos datos en los análisis estadísticos o posteriores experimentos. Esto permite trabajar con los animales que presentan fenotipos más extremos. Un test rápido y de mínima intervención para el animal para poder identificar su respuesta al estrés previo a la prueba que se quiera realizar sería una herramienta ideal para poder trabajar con resultados más transparentes que reflejen mejor su respuesta. Algún marcador molecular de fácil detección adaptado para el modelo que se desea estudiar también daría una herramienta valiosa para mejorar la interpretación de los resultados. Esta es otra razón por la que la identificación de la respuesta resiliente al estrés es

relevante, ya que no solo resulta un instrumento con el cual se podría diagnosticar susceptibilidad e integrar con una herramienta terapéutica o farmacológica para mejorar el estilo de vida, sino también sería una ventaja en el laboratorio al trabajar con modelos animales.

Modelos Animales y Neurobiología de la Resiliencia

Para inducir estrés en los animales, se han utilizado diversas estrategias. En el modelo de estrés por restricción de movimiento repetido aplicado en adultos o en madres preñadas, los animales son confinados diariamente en un tubo estrecho por tiempos variables, lo que genera una situación de estrés crónico que afecta tanto a las madres como a las crías. También se emplean pruebas comportamentales como la prueba de nado forzado (FST) y la prueba de suspensión de cola (TST) para inducir estrés. Otros modelos incluyen la derrota social, la desesperanza aprendida por estrés impredecible, el estrés crónico leve impredecible (CUMS) y el aislamiento social, entre otros [8].

Los roedores expuestos a estrés pueden desarrollar un fenotipo similar a la depresión, caracterizado por una menor preferencia por la sacarosa, déficits exploratorios indicativos de ansiedad y un aumento de la inmovilidad en pruebas como la FST o la TST. Estas pruebas permiten clasificar a los animales en resilientes o susceptibles al estrés, comparando su comportamiento con un grupo control no expuesto al estrés.

La resiliencia ha sido estudiada principalmente de manera transversal, evaluándola en un único momento después de la exposición al estrés para determinar si los individuos presentan respuestas resilientes en comparación con controles o grupos vulnerables. Sin embargo, su medición resulta más precisa cuando se considera desde una perspectiva multidimensional o multimodal, lo que permite evaluar cómo el estrés ha afectado al individuo en distintos dominios. Es posible que un sujeto muestre resiliencia en un aspecto, pero no en otro. Por esto, se recomienda identificar el dominio específico en el que se evalúa la resiliencia o la vulnerabilidad y señalar el tipo de estrés experimentado [9].

Es importante destacar que los individuos expuestos al estrés desde etapas tempranas de la vida (ya sea prenatal, postnatal o durante la adolescencia) pueden mostrar una menor respuesta a estresores posteriores en la adultez, lo que también podría reflejar resiliencia. Además, los sustratos de resiliencia pueden variar según el tipo de estresor. La falta de replicación de un marcador de resiliencia en distintos paradigmas sugiere que dicho sustrato puede estar limitado a un tipo específico de estrés, lo que resulta relevante para comprender la regulación de respuestas ante distintos desafíos ambientales.

Es probable que múltiples sustratos operen en paralelo, más que en serie, para sustentar los diversos aspectos fisiológicos y conductuales de la resiliencia. Algunos pueden emerger en respuesta a eventos tempranos de la vida, otros a la modulación epigenética, las experiencias sociales, el flujo interoceptivo u otros factores. En conjunto, estos mecanismos permiten que el organismo adapte sus respuestas a un entorno dinámico. Dado que todos los individuos poseen cierta capacidad de resiliencia, estos múltiples sustratos podrían reflejar los distintos caminos y circuitos que pueden activarse para promover respuestas adaptativas [9].

Ya que ningún modelo experimental cumple con todos los criterios de validación por sí solo, la combinación de diferentes enfoques proporciona una visión más completa de la condición clínica. En el estudio del estrés, la utilización de múltiples modelos, con variaciones en los parámetros experimentales, resulta esencial para capturar la complejidad del fenómeno y generar conocimiento sólido en la identificación de los

sustratos involucrados en la resiliencia.

Sustratos de la resiliencia

Neurogénesis Hipocampal

El hipocampo (HP), junto con otras áreas del cerebro, es crucial en la mediación de respuestas al estrés (Figura 1). Tanto los receptores de mineralocorticoides como los de glucocorticoides están ampliamente expresados en el HP, lo que lo convierte en una región altamente sensible a la activación del eje HPA. El giro dentado del HP es capaz de generar neuronas funcionales a partir de precursores neuronales adultos, un proceso denominado neurogénesis adulta. El estrés y la liberación de glucocorticoides reducen la neurogénesis hipocampal en adultos, un proceso que puede revertirse con algunos antidepresivos. Sin embargo, los hallazgos sobre el papel de la neurogénesis hipocampal adulta en la mediación de la susceptibilidad o resiliencia inducida por el modelo de derrota social repetida (RSDS) son inconsistentes [10]. Estudios muestran que en comparación con los ratones resilientes y los controles, los ratones susceptibles presentan, cuatro semanas después de la derrota, una mayor supervivencia de neuronas en el giro dentado que fueron generadas 24 horas después del estrés por derrota. En otro estudio, la ablación de la neurogénesis inducida por irradiación llevó a comportamientos pro-resilientes [11]. Los autores sugirieron que este aumento compensatorio en la neurogénesis hipocampal está relacionado con una respuesta desadaptativa al estrés. En contraste, un estudio reciente informó que el aumento de la neurogénesis hipocampal promueve la resiliencia al estrés por derrota social [12].

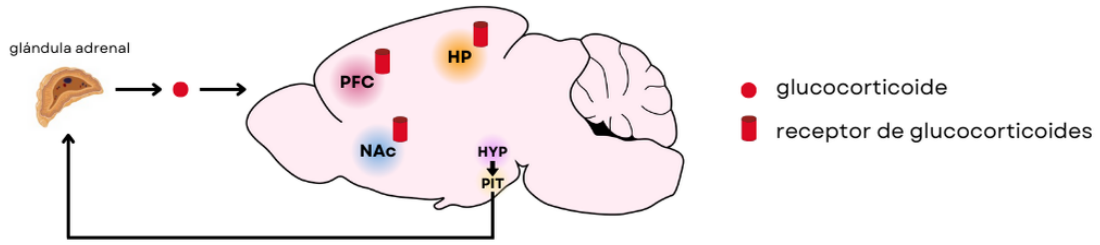


Figura 1: *Golosina After Eight, que incluye en su composición a la invertasa como estabilizante.*(Fotografía: Mariano Lumbreras)

El Núcleo Accumbens y sus Conexiones

El núcleo accumbens (NAc) integra proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) e inputs glutamatérgicos provenientes del HP, la PFC, la amígdala y el tálamo. Está compuesto principalmente por dos subtipos de neuronas espinosas medianas (MSNs) gabaérgicas, que expresan predominantemente receptores de dopamina D1 o D2 y desempeñan un papel clave en múltiples conductas relacionadas con la recompensa [13]. Los inputs glutamatérgicos específicos hacia el NAc permiten que esta región regule bidireccionalmente la recompensa y la aversión, lo que ha llevado a la hipótesis de que la depresión y por extensión, la resiliencia, puede deberse, en parte, a alteraciones en la función glutamatérgica dentro del NAc [14]. Por ejemplo, se observó que los ratones susceptibles presentan más espinas dendríticas excitatorias y una mayor transmisión postsináptica sobre las MSNs del NAc en comparación con los ratones resilientes [15,16]. Francis et al. [17] ampliaron estos hallazgos iniciales al demostrar un aumento específico en la transmisión glutamatérgica sobre las MSNs D2 de ratones susceptibles en comparación con los resilientes, y un aumento en la excitabilidad de las MSNs D1 en ratones resilientes en comparación con los susceptibles. Estudios posteriores de Khibnik et al. [18] sugirieron que el aumento de la amplitud de las corrientes postsinápticas excitatorias unitarias específicamente en las espinas tipo hongo de las MSNs D1

podría representar una adaptación activa que permite a los ratones afrontar mejor los efectos del estrés social. En conjunto, estos hallazgos señalan una señalización glutamatérgica específica de tipo celular y posiblemente de circuito dentro del NAc que promueve la resiliencia al estrés. Dado lo que se sabe sobre la señalización glutamatérgica en el NAc en relación con la resiliencia y la susceptibilidad, se ha propuesto que vías de entrada distintas al NAc podrían controlar los estados de ánimo positivos o negativos después del estrés crónico, contribuyendo a fenotipos susceptibles o resilientes. Se encontró que la estimulación de los inputs glutamatérgicos provenientes del tálamo o del subículo ventral potencia la evitación social después de un estrés por derrota social subumbral, en el cual no se alcanza un nivel de intensidad suficiente para inducir efectos psicológicos o fisiológicos graves [10].

En contraste, la estimulación de los inputs glutamatérgicos PFC–NAc promueve la resiliencia, pero solo bajo condiciones específicas [61,62]. Esto sugiere que las neuronas de la PFC pueden promover la resiliencia a través de vías colaterales o que diferentes parámetros de estimulación evocan distintos efectos postsinápticos en las MSNs del NAc. Una posibilidad es que inputs específicos estén conectados diferencialmente con MSNs D1 versus D2, o quizás con interneuronas gabaérgicas versus colinérgicas.

Corteza prefrontal y expresión génica

En un estudio reciente, Lorsch et al. [19] identificaron en la corteza prefrontal al gen Zfp189 como un gen clave dentro de un módulo génico específico de la resiliencia. Lorsch et al. informaron que la proteína de unión al elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico, CREB (proteína de unión al elemento de respuesta a monofosfato de adenosina cíclico), es el regulador ascendente más fuertemente predicho dentro de este módulo y demostraron que la sobreexpresión de Zfp189 en la PFC promovía la resiliencia [10].

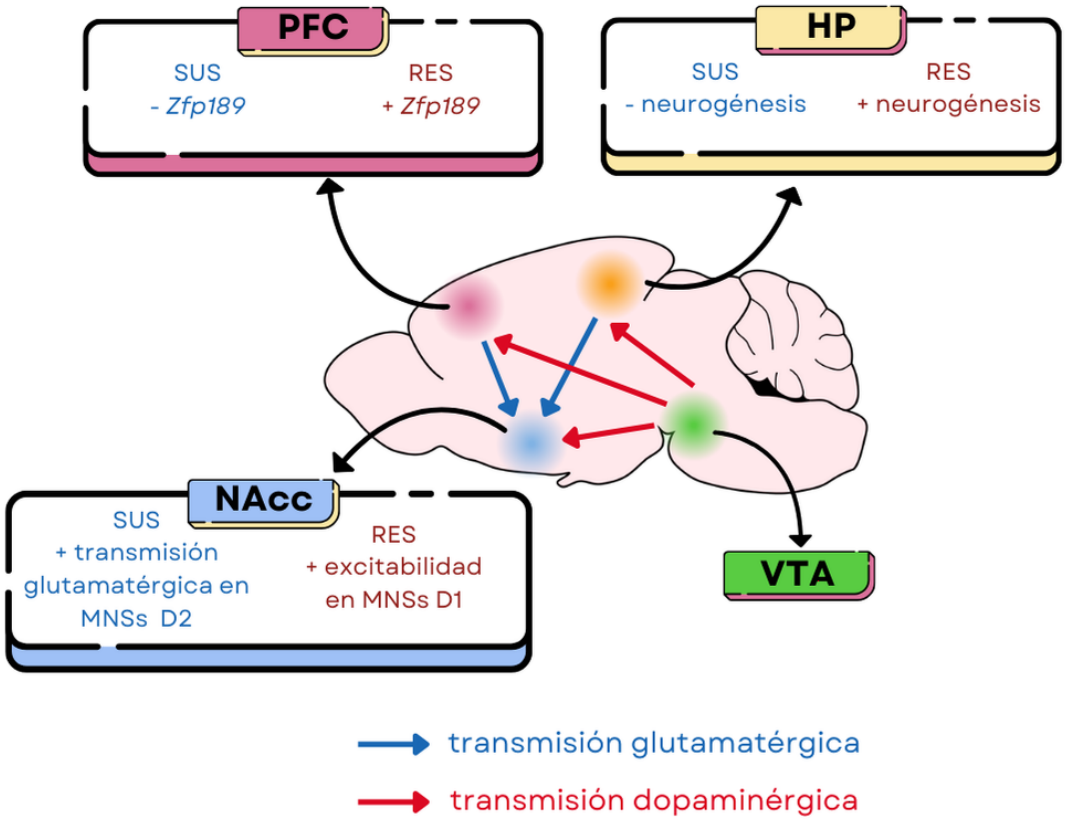


Figura 2: *Terreno despejado para la producción de caña de azúcar en Haití y plantaciones de caña de azúcar en Brasil, Mauricio, Bangladesh, India y Jamaica.*

Epigenética y Resiliencia

La regulación epigenética de la expresión génica desempeña un papel clave en la persistencia de los efectos del estrés, influyendo en la resiliencia o susceptibilidad a este. Modificaciones como la metilación del ADN, la expresión de miRNAs y los cambios en las histonas afectan la plasticidad sináptica, la actividad neuronal y la señalización de receptores, lo que puede determinar la adaptación o no al estrés [20,21].

Las alteraciones epigenéticas han sido vinculadas a desórdenes psiquiátricos asociados al estrés. Las histonas deacetilasas (HDACs) son enzimas que regulan la expresión génica al remover grupos acetilo de las histonas que generalmente conduce a una cromatina más compacta y a la represión transcripcional. Inicialmente, se observó que la inhibición generalizada de las HDACs, en regiones cerebrales como el NAc, el HP y PFC producía efectos antidepresivos en roedores estresados. Estudios posteriores revelaron que distintas HDACs tienen efectos diferenciados [22]: por ejemplo, la reducción de *Hdac5* en el NAc de ratones susceptibles en el modelo de estrés social crónico (RSDS) y su aumento con la administración del antidepresivo imipramina sugiere un papel pro-resiliente.

Otro mecanismo epigenético relevante es la metilación del ADN. La metiltransferasa DNMT3a, cuya expresión está elevada en el NAc de pacientes con TDM y en ratones susceptibles, modula la respuesta al estrés de manera dependiente del sexo: su sobreexpresión aumenta la susceptibilidad en ambos sexos, mientras que su eliminación promueve la resiliencia solo en hembras.

Asimismo, la ?-catenina, un factor de la vía WNT, está altamente regulada en el NAc de ratones resilientes. Su sobreexpresión en las neuronas D2, pero no en las D1, promueve la resiliencia mediante la activación de *Dicer1* y la producción de miRNAs [23].

Entrenar la Resiliencia: Estrategias para Fortalecer la Respuesta al Estrés

El enriquecimiento ambiental (EE) es una herramienta poderosa para fomentar la plasticidad cerebral y conductual, promoviendo la recuperación tras experiencias adversas. El EE se compone de elementos clave como la novedad, la actividad física y la interacción social, que trabajan en conjunto para reducir el estrés y fomentar comportamientos adaptativos [24]. Se ha demostrado que el EE induce efectos terapéuticos en una amplia variedad de modelos preclínicos de trastornos neurológicos y psiquiátricos. El EE mitiga los efectos perjudiciales del estrés tanto a nivel conductual como molecular, incluso después de que el estresor haya desaparecido [25]. En modelos animales, el EE ha mostrado beneficios significativos en la prevención del deterioro cognitivo y emocional inducido por el estrés, restaurando la neurogénesis en el giro dentado y mejorando la memoria y el estado emocional.

Los efectos del EE se atribuyen a cambios neuroplásticos como el aumento de la sinaptogénesis, la proliferación neuronal y la expresión de factores neurotróficos como BDNF e IGF-1, que modulan circuitos clave en la resiliencia al estrés [26].

Varios estudios han proporcionando nuevas perspectivas sobre los mecanismos moleculares y celulares de la plasticidad dependiente de la experiencia e identificando nuevos objetivos potenciales para los *ambientemiméticos*, definidos como aquellos agentes o terapias que buscan replicar los beneficios de experiencias ambientales positivas [27]. La investigación preclínica y clínica ha explorado diversas aplicaciones del EE, desde su papel en la recuperación de pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular [27,28], hasta estrategias de meditación y acondicionamiento físico para exmilitares y militares en entrenamiento [29], y la implementación de *mindfulness* como herramienta para mejorar la

adaptación y el bienestar de estudiantes universitarios frente a los desafíos de la vida académica [29,30].

Si bien la mayoría de los estudios han evaluado el EE como una intervención posterior al estrés, menos se conoce sobre su efecto cuando el estrés y el enriquecimiento coexisten, especialmente durante la adolescencia, una etapa crítica de vulnerabilidad y adaptación. Además, la interacción entre los diferentes elementos del EE sugiere que su efecto es mayor cuando se combinan múltiples estímulos sensoriomotores, físicos y sociales [31].

En conjunto, el EE representa una estrategia prometedora para la prevención y tratamiento de los efectos del estrés, con un gran potencial traslacional en la rehabilitación humana. Su aplicación clínica ideal no solo debe considerar un entorno cambiante que fomente la socialización, el ejercicio, la estimulación sensorial y cognitiva, sino también terapias específicas orientadas a la recuperación de funciones afectadas [32]. Finalmente, la combinación del EE con otras estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, podría revelar efectos aditivos y sinérgicos que potencien significativamente su eficacia en una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Sin embargo, futuras investigaciones deberán dilucidar los mecanismos específicos de cada componente y su aplicabilidad clínica para optimizar su uso en la promoción de la resiliencia y el bienestar cerebral.

Conclusión

Los mecanismos moleculares que subyacen a la resiliencia frente al estrés son complejos y multidimensionales, implicando una interacción entre neurobiología y factores epigenéticos. La neurogénesis hipocampal y la activación de regiones como el NAc y la PFC juegan roles clave en la adaptación al estrés. Sin embargo, a pesar de los avances en la comprensión de estos procesos, aún hay importantes desafíos en la identificación precisa de los sustratos moleculares que promueven la resiliencia. Modificar estos mecanismos a través de intervenciones terapéuticas podría ofrecer nuevas estrategias para mitigar la vulnerabilidad al estrés y prevenir trastornos neuropsiquiátricos. Futuras investigaciones se deben enfocar en identificar marcadores moleculares específicos y su modulación, con el objetivo de desarrollar terapias personalizadas que mejoren la resiliencia y la salud mental a nivel individual.

Referencias:

1. **Barker DJ** (2001) A new model for the origins of chronic disease. *Medicine, Health Care and Philosophy* 4:31–35. DOI: 10.1023/a:1009934412988

2. **Seeley KE, Proudfoot KL, Edes AN** (2022) The application of allostasis and allostatic load in animal species: A scoping review. *PLoS One* 17: e0273838. DOI: 10.1371/journal.pone.0273838

3. **McEwen BS, Nasca C, Gray JD** (2016) Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology* 41:3–23. DOI: 10.1038/npp.2015.171

4. **Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G** (2011) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience* 13:22–37. DOI: 10.1038/nrn3138

5. **Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG** (1996) Comorbidity of DSM–III–R Major Depressive Disorder in the General Population: Results from the US National Comorbidity Survey. The British Journal of Psychiatry 168:17–30. DOI: 10.1192/S0007125000298371

6. **Tucker LB, Oyola MG, Kokras N, Suchecki D** (2022) Animal Models of Anxiety and Depression: Exploring the Underlying Mechanisms of Sex Differences. *Frontiers Media SA* 141. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.961825

7. **Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA** (1998) Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry* 44:839–850. DOI: 10.1016/s0006-3223[98]00162-0

8. **Ménard C, Hodes GE, Russo SJ** (2016) Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience* 321:138–162. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053

9. **Bhatnagar S** (2021) Rethinking stress resilience. *Trends in Neurosciences* 44:936–945. DOI: 10.1016/j.tins.2021.09.005

10. **Cathomas F, Murrough JW, Nestler EJ, Han MH, Russo SJ** (2019) Neurobiology of resilience: Interface between mind and body. *Biological Psychiatry* 86:410–420. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.011

11. **Lagace DC, Donovan MH, DeCarolis NA, Farnbauch LA, Malhotra S, Berton O, et al.** (2010) Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *PNAS* 107:4436–4441. DOI: 10.1073/pnas.0910072107

12. **Anacker C, Luna VM, Stevens GS, Millette A, Shores R, Jimenez JC, et al.** (2018) Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature* 559:98–102. DOI: 10.1038/s41586-018-0262-4

13. **Russo SJ, Nestler EJ** (2013) The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 14:609–625. DOI: 10.1038/nrn3381

14. **Christoffel DJ, Golden SA, Russo SJ** (2011) Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. *Reviews in the Neurosciences* 22:535–549. DOI: 10.1515/RNS.2011.044

15. **Christoffel DJ, Golden SA, Dumitriu D, Robison AJ, Janssen WG, Ahn HF, et al.** (2011) I?B kinase regulates social defeat stress-induced synaptic and behavioral plasticity. *Journal of Neuroscience* 31:314–321. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4763-10.2011

16. **Golden SA, Christoffel DJ, Heshmati M, Hodes GE, Magida J, Davis K, et al.** (2013) Epigenetic regulation of RAC1 induces synaptic remodeling in stress disorders and depression. *Nature Medicine* 19:337–344. DOI: 10.1038/nm.3090

17. **Francis TC, Chandra R, Friend DM, Finkel E, Dayrit G, Miranda J, et al.** (2015) Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress. *Biological Psychiatry* 77:212–222. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.07.021

18. **Khibnik LA, Beaumont M, Doyle M, Heshmati M, Slesinger PA, Nestler EJ, et al.** (2016) Stress and Cocaine Trigger Divergent and Cell Type-Specific Regulation of Synaptic Transmission at Single Spines in Nucleus Accumbens. *Biological Psychiatry* 79:898–905. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.05.022

19. **Lorsch ZS, Hamilton PJ, Ramakrishnan A, Parise EM, Wright WJ, Salery M, et al.** (2018) Zfp189 Mediates Stress Resilience Through a CREB-Regulated Transcriptional Network in Prefrontal Cortex. *bioRxiv*. DOI: 10.1101/403733v2.abstract

20. **Solich J, Ku?mider M, Faron-Górecka A, Pabian P, Kolasa M, Zem?a B, et al.** (2020) Serum Level of miR-1 and miR-155 as Potential Biomarkers of Stress-Resilience of NET-KO and SWR/J Mice. *Cells* 9. DOI: 10.3390/cells9040917

21. **Torres-Berrío A, Nouel D, Cuesta S, Parise EM, Restrepo-Lozano JM, Larochelle P, et al.** (2020) MiR-218: a molecular switch and potential biomarker of susceptibility to stress. *Molecular Psychiatry* 25:951–964. DOI: 10.1038/s41380-019-0421-5

22. **Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington HE 3rd, Xiao G, Kumar A, et al.** (2007) Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron* 56:517–529. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.09.032

23. **Wilkinson MB, Dias C, Magida J, Mazei-Robison M, Lobo M, Kennedy P, et al.** (2011) A novel role of the WNT-dishevelled-GSK3? signaling cascade in the mouse nucleus accumbens in a social defeat model of depression. *Journal of Neuroscience* 31:9084–9092. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0039-11.2011

24. **Simpson J, Kelly JP** (2011) The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural Brain Research* 222:246–264. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.04.002

25. **Morley-Fletcher S, Rea M, Maccari S, Laviola G** (2003) Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *European Journal of Neuroscience* 18:3367–3374. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2003.03070.x

26. **Sale A, Berardi N, Maffei L** (2014) Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy. *Physiological Reviews* 94:189–234. DOI: 10.1152/physrev.00036.2012

27. **Nithianantharajah J, Hannan AJ** (2006) Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience* 7:697–709. DOI: 10.1038/nrn1970

28. **Jeffers MS, Corbett D** (2018) Synergistic effects of enriched environment and task-specific reach training on poststroke recovery of motor function. *Stroke* 49:1496–1503. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020814

29. **Rees B** (2011) Overview of outcome data of potential meditation training for soldier resilience. *Military Medicine* 176:1232–1242. DOI: 10.7205/milmed-d-11-00067

30. **Rogers HB** (2013) Mindfulness meditation for increasing resilience in college students. *Psychiatric Annals*. DOI: 10.3928/00485713-20131206-06

31. **Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Baune BT** (2014) Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through environmental enrichment. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:97. DOI: 10.3389/fncel.2014.00097

32. **McDonald MW, Hayward KS, Rosbergen ICM, Jeffers MS, Corbett D** (2018) Is environmental enrichment ready for clinical application in human post-stroke rehabilitation? *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12:135. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00135

QuímicaViva
ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva
Volumen 24, Número 1, Abril de 2025
ID artículo:E0291
DOI: 10.62167/qv.e0291
Versión online