

https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/articles/PMC10469906/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=es&x_tr_pto=wapp

[BMC Complementa Med Ther.](#) 2023;23: 303.

Publicado en línea el 30 de agosto de 2023. doi: [10.1186/s12906-023-04107-4](https://doi.org/10.1186/s12906-023-04107-4)

PMCID:PMC10469906

PMID:[37649038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37649038/)

La berberina mejora el deterioro de la memoria de la evitación del delirio del modelo de esquizofrenia en la reedición por ketamina en ratas infectadas con *Toxoplasma gondii*

[Neghin Gholizadeh](#),¹ [Abdolhossein Dalimi](#),² [Fateme Ghaffarifar](#),² [Mehryar Nader-Mohammadi](#),³ [Parviz Molavi](#),³ [Masoomeh Dadkhah](#),⁴ [Soheila Molaei](#)⁵✉

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información de derechos de autor y licencia](#)

[Descargo de responsabilidad de PMC](#)

Datos asociados

[Declaración de la disponibilidad de datos](#)

[Ir a:](#)

Abstracto

Fondo

Se han observado el deterioro de la memoria causado por la infección *Toxoplasma gondii*. La berberina (BRB) es bien conocida por sus efectos potenciadores de la memoria y ha mostrado resultados prometedores. Sin embargo, el impacto de BRB en la infección por *T. gondii* y el deterioro de la memoria de consolidación y re consolidación en la esquizofrenia no está claro. Aquí, examinamos el efecto de BRB sobre el deterioro de la consolidación y re consolidación de la memoria de evitación inhibitoria (IA) en el modelo de esquizofrenia *T. gondii* la ketamina (Ket) como modelo farmacológico de la esquizofrenia. También, se analizaron los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza prefrontal medial (mPFC) y el hipocampo.

Métodos

Las ratas se infectaron con la cepa RH de *T. gondii* o recibieron Ket (30 mg/kg/día) por vía intraperitoneal (ip) durante cinco días (como modelo de esquizofrenia). Se siguió la administración oral de BRB (25 mg/kg/día) durante cinco días. Finalmente, se examinó la prueba de retención de memoria IA 48 días después del condicionamiento y se midió el BDNF.

Resultados

Los resultados indicaron el deterioro de la memoria IA en animales infectados con *T. gondii* ya que se observó una latencia de paso más baja (STL) que en los animales de

control. Encontramos elevaciones significativas ($p = 0.01$, $p = 0.001$) en STL y una disminución significativa ($p = 0.001$) en el tiempo total que se dedica al área oscura después de la administración de BRB en ratas infectadas y tratadas con KET, lo que indica una mejora (aumento de STL) en Memoria de consolidación y reconsolidación. Además, los niveles de BDNF se redujeron ($P = 0.01$) en las regiones del hipocampo y MPFC de los grupos de *T. gondii* -infectados con KET, que mejoraron notablemente después del tratamiento con BRB. Además; Encontramos que la administración de BRB aumentó notablemente los niveles de MPFC BDNF en MPFC ($p < 0.01$) e hipocampo ($P = 0.001$) en las ratas tratadas con KET e infectadas con *T. gondii*.

Conclusión

Tomados en conjunto;

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, modelo de rata de esquizofrenia, memoria de evitación inhibitoria, consolidación, reconsolidación, berberina

[Ir a:](#)

Fondo

BDNF es uno de los mediadores más en la regulación de la neurogénesis, la diferenciación, la maduración y la supervivencia neuronal durante el desarrollo [10]. Debido a la alta densidad de BDNF en el hipocampo cerebral del adulto y la corteza cerebral, podría mejorar la sinaptogénesis y la neurotransmisión [11], especialmente en varios tipos de procesamiento de memoria [12 , 13].

Recientemente, los efectos preventivos y terapéuticos de las hierbas medicinales se han demostrado en algunas enfermedades y enfermedades infecciosas [14]. BRB es un compuesto alcaloide de isoquinolina orgánico aislado de diferentes hierbas medicinales como *Berberis vulgaris* y se ha utilizado ampliamente con fines terapéuticos medicinales [15]. Además de las propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas de BRB [16], es capaz de atenuar el estrés oxidativo, mejorar la disminución de la memoria inducida por el etanol [17] y regular positivamente la expresión de BDNF en el hipocampo después del tratamiento con corticosterona exógena en ratas [16]. 18]. Además; BRB podría mejorar las disfunciones del aprendizaje y la memoria con un efecto neuroprotector en lesiones cerebrales traumáticas [19]. La evidencia creciente se centró en el efecto neuroprotector dosis dependiente de BRB, que puede reducir los síntomas de depresión al aumentar los niveles de serotonina y dopamina en dosis bajas [20].

T. gondii en la expresión de BDNF en estructuras corticolímbicas, en particular, si BRB puede mejorar su deterioro de la memoria inducida se han entendido menos.

IA se asocia con la actividad integrada de las distintas partes del cerebro, especialmente el hipocampo y mPFC [21]. Debido a la asociación entre la infección crónica por *T. gondii* y los trastornos cognitivos, el papel fundamental de la PFC y el hipocampo en el aprendizaje y la memoria [22], y considerando el efecto protector de BRB contra el deterioro de la memoria, este estudio se llevó a cabo para investigar si BRB podría mejorar *T.gondii* : déficit de memoria y aprendizaje inducido y también un modelo de esquizofrenia en rata inducido por Ket en una tarea de evitación pasiva en la rata.

[Ir a:](#)

Métodos

Animales y parásitos

Este estudio experimental se realizó en 48 adultos ratas wistar machos que pesan 200–230 g para establecer un modelo animal y 20 ratones BALB/C 20-25 g para la preservación del parásito. Los animales se obtuvieron de la Central Animal House, College of Pharmacy, Universidad de Urmia, al noroeste de Irán. Antes del comienzo de los experimentos, los animales se alojaron en jaulas de plástico estándar durante una semana para la habituación y se mantuvieron en un entorno controlado a temperatura ambiente ($25 \pm 10^\circ \text{C}$) con un ciclo de luz/oscuridad de 12:12 h. Las ratas se alimentaron con alimentos estándar de pellets de roedores y agua se proporcionaron ad libitum durante todo el período experimental. Se hicieron todos los esfuerzos para minimizar el sufrimiento de los animales de acuerdo con las recomendaciones del comité de ética.

La cepa RH de *T. gondii* perteneciente al genotipo tipo I se utilizó para establecer la toxoplasmosis crónica en ratas [23]. El parásito se obtuvo del Departamento de Parasitología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Tarbiat Modares, Teherán, Irán. Se inocularon taquizoítos (1×10^5) del parásito en ratones BALB/c mediante paso ip y se recogieron 3 a 5 días después de la inoculación. Los taquizoitos recolectados se mezclaron con PBS, se filtraron para eliminar la contaminación de las células peritoneales, se contaron bajo microscopía con un objetivo de $40 \times$ usando un hemocitómetro y se ajustaron a 10^6 - 10^7 / ml en solución salina [15 , 16].

químicos

Ket (10%) y BRB (cloruro de berberina) se compraron a las empresas Alfasan, Polonia, y Sigma Aldrich, EE. UU., respectivamente. Además, se prepararon comercialmente ciclosporina A (Sigma, Cat No. 3-13-59865) (Cyc-A) y acetato de hidrocortisona (HCA) (Aburaihan, Irán).

Grupos experimentales

Las ratas se dividieron aleatoriamente en dos grupos principales: infectadas (infectadas con *T. gondii*) y no infectadas (que experimentaron alguna infección, fueron tratadas con solución salina o Ket ip durante 5 días). Ambos grupos recibieron suplementos de BRB 25 mg/kg durante 5 días mediante sonda oral después de dos meses. BRB se administró después de la sesión de entrenamiento de IA para evaluar sus efectos en la consolidación de la memoria de IA. Cada grupo principal se dividió en subgrupos que incluían (TOXO-SAL, TOXO-BRB, Cont-SAL, BRB, Ket-SAL y Ket-BRB (n = 8 en cada subgrupo).

El grupo infectado fue inoculado por vía ip con cada 0,5 ml de PBS que contenía 1×10^7 taquizoítos [24]. Para mejorar la infectividad, inmunosuprimimos a las ratas con Cyc-A (40 mg/kg/d) y HCA (0,5 mg/kg/d) mediante inyección ip durante 5 días consecutivos. Al quinto día, los animales fueron inoculados con taquizoitos ajustados [25 , 26].

Debido a que la toxicidad inducida por Cyc-A en el sistema nervioso central ocurre después de una administración prolongada [27], solo la usamos durante cinco días para respaldar la reducción de los efectos secundarios de Cyc-A en este estudio. Además, se

administró Cyc-A con HCA para normalizar los efectos secundarios de Cyc-A [28]. En nuestro estudio piloto anterior (no publicado), no observamos una diferencia significativa en el rendimiento de la memoria después de cinco días entre el grupo de control y las ratas que recibieron Cyc-A y HCA.

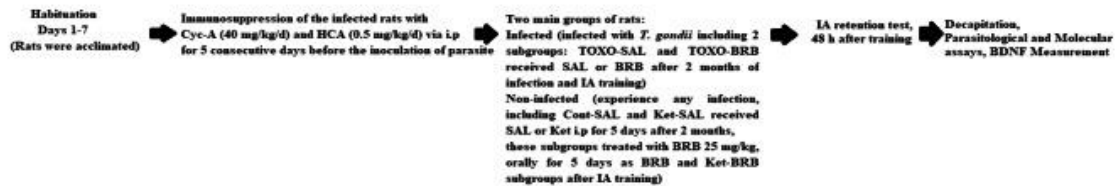
Recuento microscópico directo de taquizoitos o quistes tisulares y prueba molecular.

Dos meses después de la inoculación, después de la prueba de IA conductual, las ratas fueron examinadas en busca de taquizoitos y quistes tisulares mediante frotis de impresión y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras de cerebro homogeneizadas después de la eutanasia (como se describe a continuación) de los animales [29 1]. Se colocaron dos gotas de homogeneizado de cerebro en portaobjetos y se contó el número de taquizoitos o quistes tisulares bajo microscopía óptica [30].

Se extrajo ADN de 30 mg de tejido cerebral digerido utilizando el kit de extracción de ADN (DNP™, n° de catálogo EX6071, Teherán, Irán) según las instrucciones del fabricante. La PCR se realizó utilizando el gen del elemento repetitivo de 529 pb como se describió anteriormente [31]. En resumen, 10 µL de mezcla maestra (PCR Mastermix, Cat. no. MM2062, TC Clone, Teherán, Irán), 2 µL de cada cebador directo e inverso TOX [TOXF (5'-CGCTGC AGGGAGGAAGACGAAAGTTG-3') y TOXR (5'-CCGTGCAGACACAGTGCATCTGGATT- 3')], 5 µL de ADN extraído y 6 µL de agua destilada se mezclaron para formar 25 µL de mezcla de reacción y se amplificaron de acuerdo con el programa de configuración en un termociclador (Veriti™ Dx, n.º de catálogo 4.388.444, EE. UU.) de la siguiente manera: primero y la desnaturalización final incluye 7 min a 94 °C y 30 s a 94 °C durante 35 ciclos, respectivamente, recocido durante 30 s a 56 °C, y primera y última extensión a 72 °C durante 30 s y 10 min, respectivamente. La cepa RH estándar de *T. gondii* y agua destilada (DW) se utilizaron como controles positivos y negativos, respectivamente.

Exposición a KET como modelo animal de esquizofrenia

Se diluyó Ket (100 mg/ml) en solución salina a 30 mg/ml y se inyectó ip a un volumen de 100 l/kg de peso corporal. A las ratas se les inyectó ip una vez al día (a última hora de la mañana) con Ket durante 5 días para producir un modelo de esquizofrenia en ratas como control [32]. Los animales del grupo de control recibieron solución salina en el mismo volumen. Se observaron signos de exposición a un boquete después de la inyección, incluida una disminución de la motivación. Además, se observó deterioro del aprendizaje en la prueba IA debido a que las ratas ingresaron en un compartimento oscuro después de una descarga en las patas. En otras palabras, cuando las ratas recibieron el canasta durante 5 días y que fueron entrenadas en una caja IA, se produjo la entrada a un área oscura (disminución de STL) después de colocar de a cada animal en un iluminado después de la administración de la descarga. Después de la exposición a Ket, las ratas fueron devueltas a la jaula de su casa y se se hace la luz tranquilas para que se les lavara el fármaco antes de la prueba de comportamiento IA durante menos cinco días (ver Fig. 1 para más detalles).



[Figura 1](#)

Línea de tiempo del protocolo utilizado en todos los experimentos, **Cic-A**: Ciclosporina A; **HCA**: acetato de hidrocortisona; **TOXO**: toxoplasma; **SAL**: solución salina; **Cont**: controlar; **Ket**: Ketamina; **BRB**: berberina; **IA**: evitación inhibitoria; **BDNF**: factor neurotrófico derivado del cerebro

Condicionamiento del miedo pavloviano

Mediante el uso del miedo pavloviano, el acondicionamiento, el aprendizaje y el memoria se evaluaron como se describió de anteriormente [33]. Los animales fueron colocados en una cámara y se les enseñó a asociar a un estímulo condicionado (CS) con un estímulo en la UCS. Se ha puesto a cabo una prueba de evasión pasiva en el aparato de lanzadera (Tajhiz Ghostare Omid Iran, IRÁN) compuesto por compartimento de luz y oscuros de tamaño estándar. Cada cámara (32 cm de ancho x 25 cm de alto x 25 cm de profundidad) tenía paredes laterales de plexiglás y un piso que constaba de varillas de acero inoxidable equipadas para aplicar descargas en los pies a 0,5 mA. Una descarga en la pata del animal se produjo a través de las barras de acero colocadas en el suelo. Cada compartimento de acondicionamiento estaba en una cámara ambiental que atenúa el sonido y estaba equipado con una cámara superior para registrar los movimientos de las ratas durante cada prueba. Tanto la cámara oscura como la iluminada se limpiaron suavemente con etanol al 70% entre cada animal con prueba. Cada rata se colocó en el compartimento de la luz, se le permitió pasar a la zona oscura para habituarse al aparato. El día del entrenamiento, los animales fueron acondicionados en la cámara de luz a la que se les permitió pasar la puerta después, y se les administró una descarga de 0,5 mA de 1 s en el pie a través de la rejilla del piso. Después de la sesión de entrenamiento, los animales fueron devueltos a su jaula de origen. 48 h más tarde, colocando la rata en la misma cámara iluminada, la puerta de la guillotina se abrió 9 s después. Después de la entrada de los animales a la caja oscura, se registró la latencia de entrada al oscuro (Step-Through Latency, STL) y el tiempo que permaneció en la cámara oscura durante 10 minutos. Se registró un tiempo de corte máximo de 600 s en caso de entrar en el compartimento oscuro [33].

Mediciones de BDNF

Las ratas fueron anestesiadas con dióxido de carbono y sacrificadas [34], luego se reconocieron inmediatamente los hipocampos y el PFC del cerebro y se congelaron a -80 °C hasta que se usaron para mediciones de BDNF. Los tejidos se homogeneizaron en tampón de lisis frío y se centrifugaron a 12.000 g durante 20 minutos a 4°C [35]. Los niveles de proteína BDNF se evaluaron utilizando kits ELISA de BDNF de rata (PicoKine™, Cat. No. no. EK0308, EE. UU) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Análisis de los datos

Todos los datos fueron analizados utilizando el software SPSS (Versión 26). Los datos obtenidos de la prueba de comportamiento se analizaron mediante un análisis de

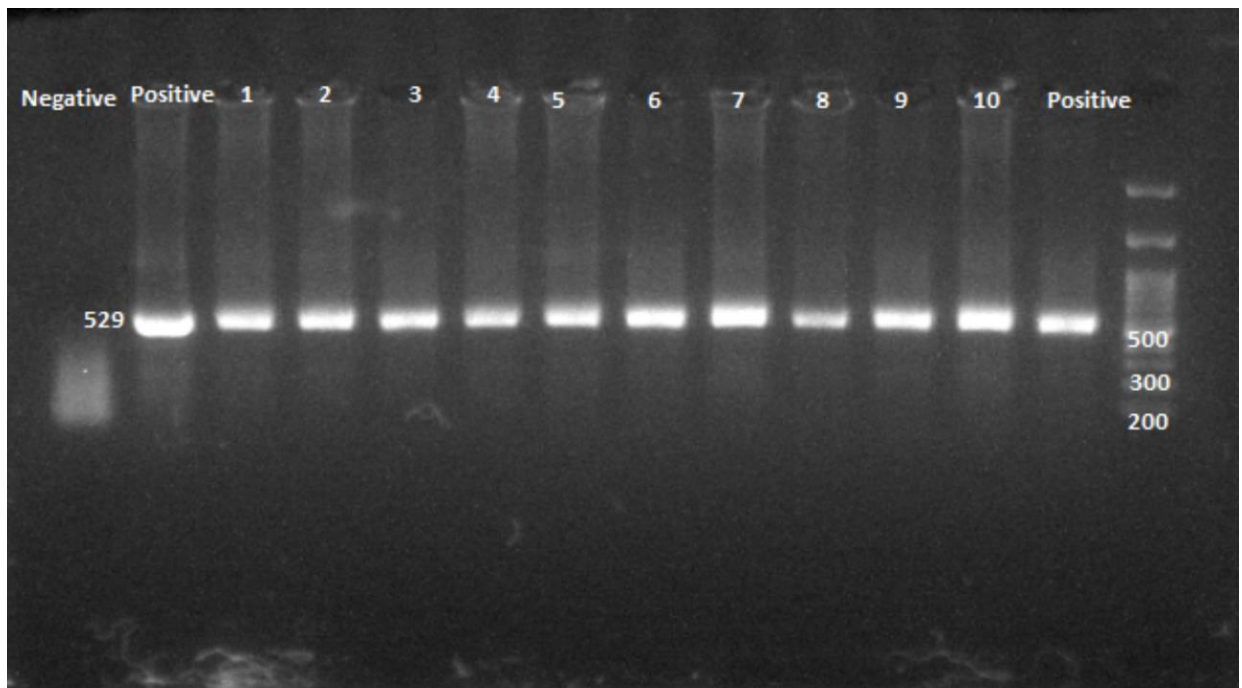
varianza de dos factores (ANOVA), con dos factores independientes que incluyen la infección (infectados y no infectados) y el tratamiento (vehículo y BRB). En el caso de diferencias identificadas, se realizó la prueba *post hoc* de Tukey para describir diferencias específicas entre todos los grupos. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

[Ir a:](#)

Resultados

Recuento microscópico directo de taquizoitos o quistes tisulares y prueba molecular.

No pudimos observar taquizoitos o quistes tisulares mediante frotis de impresión de tejido cerebral, pero mediante el uso del gen repetido de 529 pb, uno de los genes más sensibles en la detección de *T. gondii*, se detectó *en todas las ratas infectadas que ingresaron. experimentos* (Fig. 2).



[Figura 2](#)

de *T. gondii* ADN, 1-10: muestras de ADN de tejido cerebral

Además, en nuestro estudio piloto anterior (inédito), detectamos ADN del parásito en un homogeneizado de cerebro durante el período experimental.

La exposición a Ket y la infección por *T. gondii* mejoraron la consolidación de la memoria IA a largo plazo gracias a la administración de BRBT. *gondii* La conmemoración de la memoria de AC a largo plazo se ha desembaran para la administración de BRB

Para determinar si el BRB utilizado en una dosis de 25 mg/kg mejora la consolidación de la memoria IA en ratas tratadas, examinamos el rendimiento de la memoria IA 48 h después del acondicionamiento. Los datos de la memoria IA de los grupos experimentales se ilustran en la Fig. 3A). Una ilustración de la consolidación de memoria de IA deteriorada por Ket y disminución de STL podría recuperarse a través de BRB ($P = 0,001$) (Fig.A).

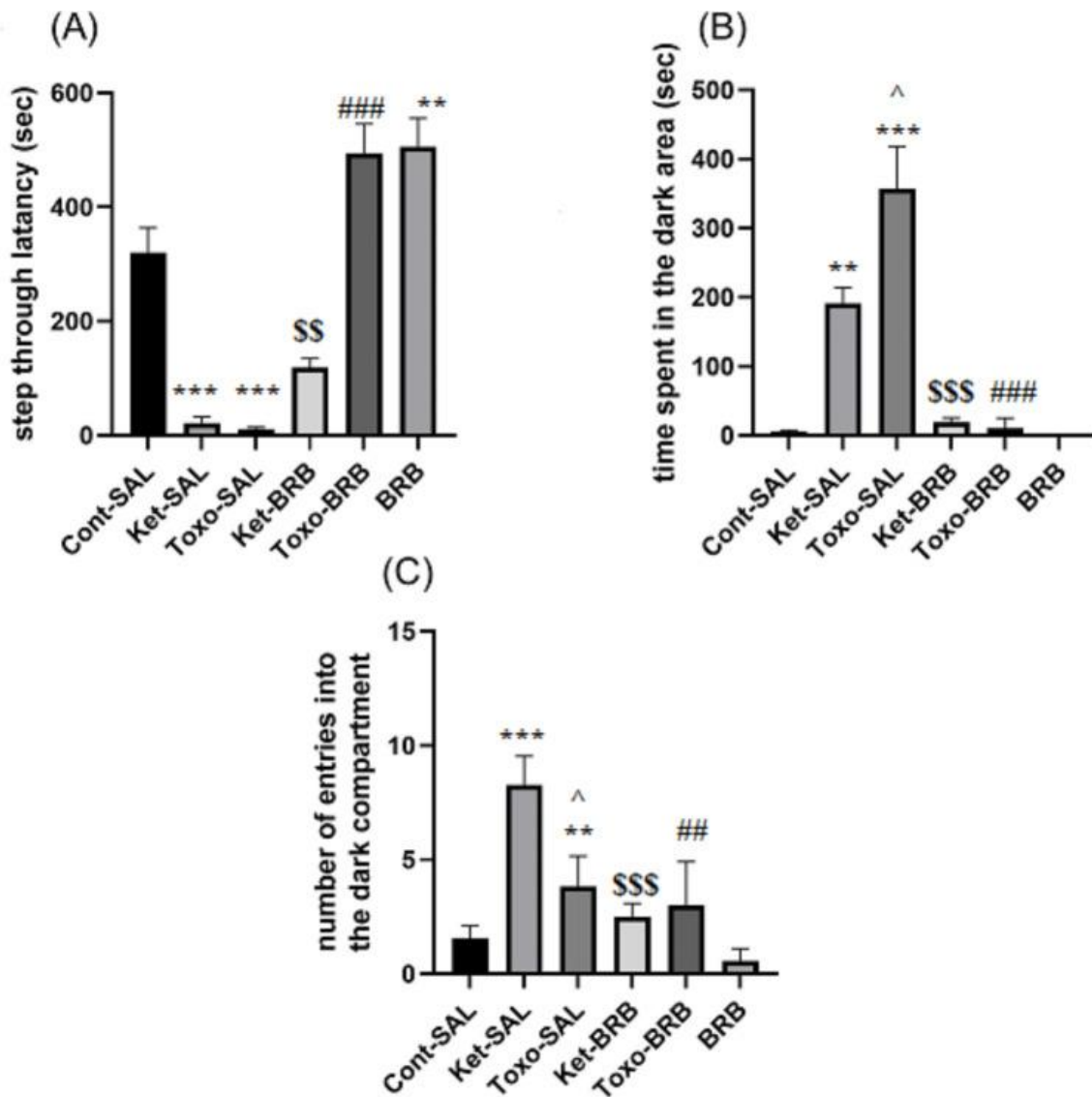


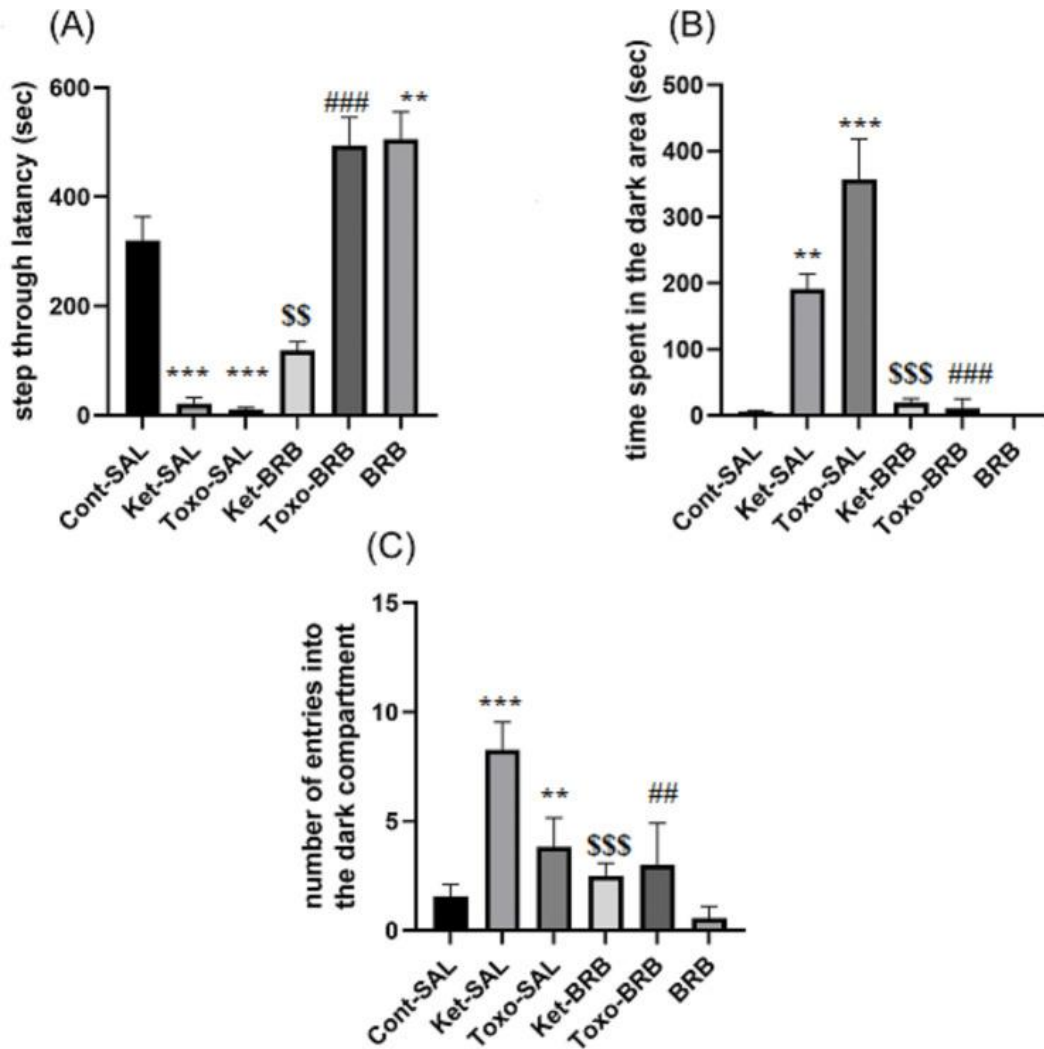
Fig. 3

B, Las comparaciones post hoc mostraron que el número de entradas al compartimento oscuro en el grupo Ket-SAL fue significativamente mayor que en el grupo SAL-SAL ($P = 0,001$), lo que demuestra que más niveles altos de déficit de memoria en las inducidas en ratas in Ket. Además, se observó una diferencia significativa entre los grupos Ket-SAL y Ket-BRB ($P = 0,001$) (Fig.3B, comparaciones post-hoc mostraron que el número de entradas en el compartimento oscuro en el grupo Ket-SAL fue significativamente más alto que en el grupo SAL-SAL ($P = 0,001$), demostrando más niveles altos de déficit de memoria en las ratas en las. Además, se observará un diferencia significativa entre los grupos Ket-SAL y Ket-BRB ($P = 0,001$) (Fig.B).Del modo mismo, las ratasAlista un alcalde número de entradas en el grupo oscuro en la concha por Ket ($P = 0,05$).

C).3C, nuestros resultados indicaron un aumento del tiempo pasado en el compartimiento oscuro en los animales que fueron inyectados con el parásito o recibidos Ket en comparación con el grupo de control ($P = 0,001$). Además, BRB redujo el tiempo que pasó en áreas oscuras en ratas infectadas se comparan con las infectadas ($P = 0,001$) que indican la propiedad potente de BRB frente a los déficits cognitivos similares a la esquizofrenia.- C).

La administración de BRB mejoró la exposición a Ket y la infección *Por T. gondii* Que hizo la reconsolidación de la memoria IA a largo plazo. *T. gondii* La reconsolidación de la memoria de IA a largo plazo se ha desembaran para la administración BRB

En este experimento para evaluar y determinar si la inyección de BRB a una dosis de 25 mg/kg la mejora reconsolidación de la memoria IA en ratas tratadas, examinamos el rendimiento del memoria IA, 48 h después de la inyección de la BRB. La reconsolidación de la memoria IA se vio por la exposición a Ket y la infección *Por T. gondii* después de la recuperación/reactivación de la memoria (Fig.4). Los datos de la memoria IA de los grupos se experimentales ilustran en la Fig.4=20,010, $P = 0,001$). Como se ilustra en la Fig.A, mientras que los grupos Ket-Sal y Toxo-Sal tuvieron STL inferior ($P = 0,001$), STL en los grupos BRB y Toxo-BRB y Ket-BRB ($P = 0,01$, $P = 0,001$) se comparan con el grupo Cont. Además, STL ha aumentado significativamente en las ratas tratadas con BRB en con los controles ($P = 0,01$, $P = 0,001$). Por lo tanto, el patrón general de resultados que que La recuperación y posterior consolidación de la memoria IA que podría recuperar a través de BRB.



[Figura 4](#)

Efectos de la exposición a la infección por Ket y *T. gondii* sobre la reconsolidación de la evitación inhibitoria en ratas infectadas y no infectadas. (A) STL, (B) pasado tiempo en el compartimento oscuro, (C) y el número de entradas al compartimento oscuro (Fig. 2A - C. respectivamente) (n = 8, 4 veces en cada grupo). * P = 0,05, ** P = 0,01, *** P = 0,001 en con el grupo de control, P = 0,01, P = 0,001, en comparación con ratas infectadas con toxo, \$\$ P = 0,001 comparación en a a las ratas se recibió por Ket. Cont: controlar; Ket: Ketamina; BRB: berberina; STL: paso a través de la latencia

B). 4B, poshoc.-hoc. que BRB se distó significativamente el tiempo total en un área oscura en ratas con (P = 0,001) y grupos en Echaducidos por Ket (P = 0,01) que indican la de la memoria en la memoria en Ket recuperar el uso que pasa por BRB. Hubo diferencia una significativa entre BRB y tasas de control (P = 0,001). (Figura B).

C). 1.004, P = 0,001). Como se verá, todas las ratas inyectadas con Ket o las infectadas pormostran un alto número de entradas en el área oscura comparadas con el grupo control (P = 0,001). Además, observatorios que BRB redujo significativamente el número de entradas en el área oscura (P = 0,01). Además, no se observará diferencia significativa entre el BRB y el grupo de control (Fig. C).

Por *T. gondii* alteró la corteza prefrontal y la expresión hipocampal BDNF

Un ANOVA unidireccional para mPFC BDNF (Fig.5A) se mostró un efecto significativo del grupo ($F_{5, 29}=94,421$, $P = 0,001$).Las comparaciones entre los grupos mostraron que el nivel de BDNF en el PFC disminuyó significativamente en todos los grupos, excepto en las ratas que recibieron BRB del grupo Cont-SAL ($P = 0,00$ y $P .05$).Los niveles de BDNF se filicó significativamente en los grupos Toxo-BRB y Ket-BRB en con la comparación de los grupos Toxo-SAL y Ket-SAL ($P = 0,01$), lo que indica protectores protectores de BRB sobre la reconsolidación de la memoria en la infección parasitaria y Ket (Fig.5A).

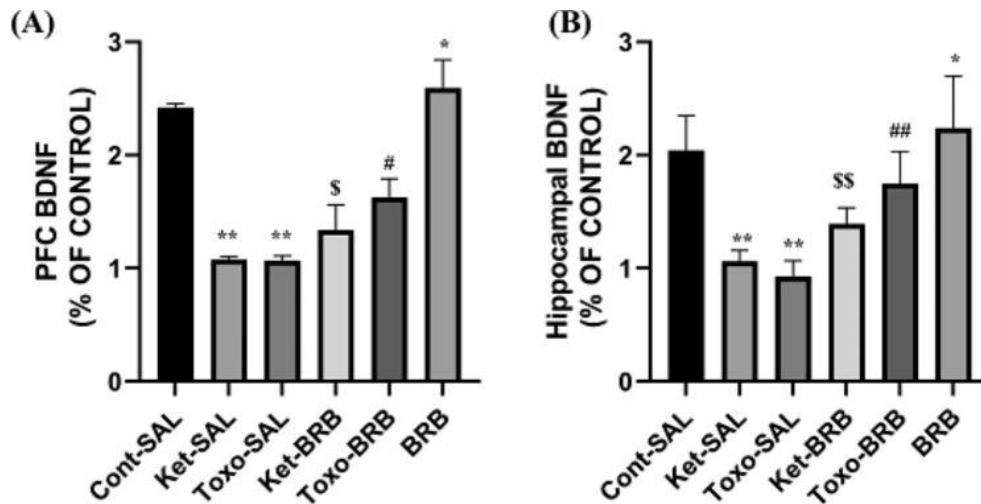


figura 5

§Paso a latencia

BDNF del hipocampo

Un ANOVA unidireccional para el BDNF del hipocampo (Fig.5B) se dio a un efecto significativo del grupo ($F_{5, 29}= 13,836$, $P = 0,001$).Las comparaciones entre grupos indican que BRB aumentó los niveles de BDNF en el hipocampo ($P .0,05$).Además, las comparaciones entre grupos indicaron que el BDNF del hipocampo se íbaleo significativamente en los grupos Ket-SAL y Toxo-SAL respecto al grupo Cont-SAL (ambos, $P = 0,001$).Los niveles de BDNF se ericósicó significativamente en los grupos Toxo-BRB y Ket-BRB en comparación con los grupos Toxo-SAL y Ket-SAL ($P = 0,001$) (Fig.5B).

[Ir a:](#)

Discusión

T. gondii[35], pero detectamos el ADN del parásito en el tejido homogeneado cerebral.

En uso al uso de 30 mg/kg de Ket que induce a algunos cambios notables en el comportamiento y en los elementos implicados en las neurotransmisiones relacionadas con la esquizofrenia, utilizamos la misma dosis para un modelo animal de esquizofrenia [32]].

BDNF se considera un factor neurotrófico crucial y se ha demostrado que es un factor fundamental en la plasticidad sináptica y la programación del desarrollo neurológico, desempeñando un importante papel en la memoria [40,41]].Los datos experimentales

obtenidos de este trabajo en línea con evidencia previa [42], respaldando el papel del BDNF en el de la memoria y reduciendo la expresión de BDNF en el hipocampo y PFC en ratas infectadas y tratadas con Ket. Demostramos que BRB en una dosis que mejora la memoria tiene un efecto significativo sobre la expresión de BDNF en dos áreas del cerebro del procesamiento del memorial, mPFC y el hipocampo. Las elevaciones de BDNF en los circuitos cerebrales implicados en la consolidación y reconsolidación de la memoria IA después de la suplementación con BRB puede desempeñar un potencial en las terapias para el deterioro de la memoria en la memoria *T. gondii*.

la *T. gondii*,]].

Curiosamente, BDNF contribuyó de manera crítica a la consolidación de la memoria en una serie de paradigmas de aprendizaje [49]]. Además de su contribución bien establecida a la proliferación neuronal, la supervivencia y la consolidación de la memoria, el BDNF media la formación de la memoria de la reconsolidación de la dependiente del hipocampo [50,51]]. Aquí, confirma que la reactivación en el aparato de la caja lanzadera inicia la reconsolidación en el hipocampo, y también ilustramos que el BDNF involucrado en este proceso, controlando el efecto BRB sobre los déficits en el rendimiento de la memoria en la inditizadora por la infección. También más evidenciamos que presenta que BRB mejoró la consolidación de la memoria IA a través de elevaciones en los niveles de BDNF en el hipocampo y las áreas PFC, y que la activación de la señalización de BDNF después de la reactivación de la Vídeo de la memoria de la memoria por la infección por *T. gondii*. Además de su efecto sobre la consolidación de la memoria, *T. gondii* Fue también modestamente eficaz para la conciliación de la reconsolidación, proporcionando una vía adicional terapéutica para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia, tal vez con la reducción de la expresión de BDNF en áreas del cerebro relacionadas con el miedo, incluidos el PFC y el hipocampo. Para abordar el efecto de la infección Por *T. gondii* sobre el deterioro de la reconsolidación de la memoria y los efectos protectores de BRB, el presente estudio enfatiza más el importante papel del BDNF en la reconsolidación de IA e identificación a BRB como un mediador importante para la reconsolidación de la memoria del miedo en las ratas infectadas. Por tanto, es razonable plantear la hipótesis de que *T. gondii*.- La función NMDAR y los circuitos neuronales glutamatérgicos.

De manera similar, demostramos una correlación positiva entre los niveles de BDNF en el hipocampo y mPFC, así como el deterioro de la memoria en el modelo inducido por Ket, según lo evaluado por la prueba IA. El estudio actual respalda que las alternancias de BDNF pueden estar estrechamente asociadas con problemas de memoria y función cognitiva. Otra posible explicación para este resultado puede depender de la influencia del Ket en la función NMDAR en el cerebro. Múltiples estudios han informado que los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) en el hipocampo, como receptores ionotrópicos de glutamato, contribuyen a la formación de la memoria [22 , 52]. Además; Los agonistas de NMDAR promueven y sus antagonistas disminuyen la consolidación y recuperación de la memoria dependiente del hipocampo [52 , 53]. En este estudio; Observamos una disminución del rendimiento de la memoria en ratas tratadas con Ket, lo que sugiere que Ket, como antagonista del receptor NMDA, debería prevenir el rendimiento de la memoria. Como consecuencia, el nivel de BDNF en el hipocampo también se reduce en el modelo inducido por Ket y las ratas infectadas con *T. gondii* respaldan nuevamente el deterioro de la memoria en la tarea IA. Estos resultados sugieren que BRB puede ser útil como agente terapéutico para mejorar los déficits de memoria estimulando la expresión de BDNF y aliviando el rendimiento de la memoria.

[Ir a:](#)

Conclusiones

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indicaron que la infección crónica por toxoplasmosis en un modelo animal tiene un efecto perjudicial sobre el rendimiento de la memoria IA y reduce los niveles de BDNF en PFC y el hipocampo. Además, la infección con *T. gondii* o el modelo de rata con esquizofrenia inducida por Ket influyó en BRB, de modo que BRB mejoró significativamente los déficits en el procesamiento de la memoria inducidos por la infección. Nuestro estudio sugiere que BRB puede aliviar los déficits de memoria inducidos por la infección por *T. gondii* o Ket, probablemente a través de alteraciones en la expresión de BDNF que podrían estar implicadas en los cambios de comportamiento que conducen a la esquizofrenia. Por tanto, BRB puede actuar como un agente potente que podría ser clínicamente relevante en el tratamiento de la esquizofrenia.

[Ir a:](#)

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a Esmat Mirabzadeh y Zabih Zarei por sus valiosos consejos.

[Ir a:](#)

Contribuciones de los autores

SM y MD concibieron el diseño del estudio, SM, MD y NGH realizaron los experimentos y analizaron los datos, FGH y AD contribuyeron al diseño del estudio, SM y MD escribieron el primer borrador, SM, MD, MN y PM revisaron el manuscrito. . Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

[Ir a:](#)

Fondos

Este trabajo fue apoyado por la Universidad de Ciencias Médicas de Ardabil bajo subvención (NO. 1000067, 24.05.2019).

[Ir a:](#)

Disponibilidad de datos

Todos los datos y el material están disponibles del autor correspondiente para compartirlos previa solicitud.

[Ir a:](#)

Declaraciones

Aprobación ética y consentimiento para participar.

Todos los experimentos fueron aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales de la Universidad de Ciencias Médicas de Ardabil (IR.ARUMS.REC.1398.088) y autorizados por el Comité de Ética Animal Experimental de la Universidad de Ciencias Médicas de Ardabil. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices y regulaciones pertinentes. Todos los métodos se informan de acuerdo con las pautas de ARRIVE para la presentación de informes de experimentos con animales.

Consentimiento para publicación

No aplica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

[Ir a:](#)

Notas a pie de página

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

[Ir a:](#)

Información del colaborador

.

.

[Ir a:](#)

Referencias

1. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Instantáneas de toxoplasmosis: estado global de la seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* e implicaciones para el embarazo y la toxoplasmosis congénita. *Int J Parasitol.* 2009; 39 (12): 1385–94. doi: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Webster JP, et al. Infección por *Toxoplasma gondii*, de la depredación a la esquizofrenia: ¿puede el comportamiento animal ayudarnos a comprender el comportamiento humano? *J Exp Biol.* 2013; 216 (Parte 1): 99–112. doi: 10.1242/jeb.074716. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Xiao J, et al. *Toxoplasma gondii*: Parámetros biológicos de la conexión con la esquizofrenia. *Toro esquizofrénico.* 2018; 44 (5): 983–92. doi: 10.1093/schbul/sby082. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Ben-Azu B, et al. Efectos neuroprotectores de los extractos etanólicos de corteza de tallo de *Terminalia ivorensis* en comportamientos similares a la esquizofrenia inducidos

- por ketamina y daño oxidativo en ratones. *Farmacéutica Biol.* 2016; 54 (12): 2871–9. doi: 10.1080/13880209.2016.1190382. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Larson MK, Walker EF, Compton MT. Signos tempranos, diagnóstico y terapéutica de la fase prodrómica de la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados. *Experto Rev Neurother.* 2010; 10 (8): 1347–59. doi: 10.1586/ern.10.93. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. ¿Qué sabemos sobre los aspectos neuropsicológicos de la esquizofrenia? *Neuropsychol Rev.* 2009; 19 (3): 365–84. doi: 10.1007/s11065-009-9109-y. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Gajewski PD, et al. *Toxoplasma gondii* afecta la memoria en personas mayores infectadas. *Inmunización del comportamiento cerebral.* 2014; 36 : 193–9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.11.019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Nimgaonkar VL, et al. Deterioro cognitivo temporal asociado con la exposición a agentes infecciosos en una cohorte de envejecimiento basada en la población. *Trastorno asociativo de Alzheimer.* 2016; 30 (3): 216–22. doi: 10.1097/WAD.000000000000133. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Los recuerdos de miedo requieren la síntesis de proteínas en la amígdala para su reconsolidación después de la recuperación. *Naturaleza.* 2000; 406 (6797): 722–6. doi: 10.1038/35021052. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Parque H, Poo MM. Regulación de neurotrofinas del desarrollo y función del circuito neuronal. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14 (1): 7–23. doi: 10.1038/nrn3379. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Panja D, Bramham CR. Mecanismos de BDNF en la formación tardía de LTP: síntesis y descomposición. *Neurofarmacología.* 2014; 76 (Parte C): 664–76. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Martínez-Moreno A, Rodríguez-Durán LF, Escobar ML. Fases tardías dependientes de la síntesis de proteínas en la memoria a largo plazo de CTA: requisito de BDNF. *Neurociencias del comportamiento frontal.* 2011; 5:61 . doi: 10.3389/fnbeh.2011.00061. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Bekinschtein P, Cammarota M, Medina JH. BDNF y procesamiento de memoria. *Neurofarmacología.* 2014; 76 (parte C): 677–83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Mahmoudvand H, et al. Evaluación in vivo del extracto de *Berberis vulgaris* sobre la toxoplasmosis aguda en ratones. *Marmara Pharm J.* 2017; 21 (3): 558–63. doi: 10.12991/marupj.319220. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Jiang W, Li S, Li X. Potencial terapéutico de la berberina contra enfermedades neurodegenerativas. *Ciencias de la vida en China.* 2015; 58 (6): 564–9. doi: 10.1007/s11427-015-4829-0. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Guna V, et al. Efectos antioxidantes y antiapoptóticos de la berberina en el modelo de encendido inducido por pentilentetrazol en ratas. *J Epilepsia Res.* 2018; 8 (2): 66–73. doi: 10.14581/jer.18011. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Patil S, et al. El efecto protector de la berberina, un alcaloide de isoquinolina, mejora el estrés oxidativo inducido por el etanol y la disfunción de la memoria en ratas. *Comportamiento de Pharmacol Biochem.* 2015; 136 : 13–20. doi: 10.1016/j.pbb.2015.07.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Shen Jd, et al. La berberina regula positivamente la expresión de BDNF en el hipocampo y atenúa el comportamiento depresivo inducido por la corticosterona en ratones. *Neurosci Lett.* 2016; 614 : 77–82. doi: 10.1016/j.neulet.2016.01.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Wang J, Zhang Y. Efecto neuroprotector del agonista de berberina contra el deterioro de las habilidades de aprendizaje y memoria en una lesión cerebral traumática grave mediante la expresión de Sirt1/p38 MAPK. *Representante Mol Med.* 2018; 17 (5):6881–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Peng WH, et al. La berberina produce efectos antidepresivos en la prueba de nado forzado y en la prueba de suspensión de la cola en ratones. *Ciencias de la vida.* 2007; 81 (11): 933–8. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Giovannini MG, Lana D, Pepeu G. El papel integrado de ACh, ERK y mTOR en los mecanismos de la memoria de evitación inhibitoria del hipocampo. *Neurobiol Aprender Mem.* 2015; 119 : 18–33. doi: 10.1016/j.nlm.2014.12.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Ghasemzadeh Z, Rezayof A. Papel de las vías de señalización cortical prefrontal y del hipocampo en el efecto del dextrometorfano sobre el deterioro de la memoria inducido por la morfina en ratas. *Neurobiol Aprender Mem.* 2016; 128 : 23–32. doi: 10.1016/j.nlm.2015.11.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Dubey JP et al. Toxoplasmosis en ratas (*Rattus norvegicus*): transmisión congénita a crías de primera y segunda generación y aislamiento de *Toxoplasma gondii* de ratas seronegativas. *Parasitología.* 1997;115(Parte 1):9–14. [[PubMed](#)]
24. Abdoli A, Dalimi A, Movahedin M. Deterioro de la función reproductiva de ratas macho infectadas con *Toxoplasma gondii*. *Andrología.* 2012; 44 (Suplemento 1): 679–87. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01249.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Sumyuen MH, Garin YJ, Derouin F. Efecto de los regímenes de fármacos inmunosupresores sobre la toxoplasmosis murina aguda y crónica. *Res. Parasitol.* 1996; 82 (8): 681–6. doi: 10.1007/s004360050185. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bassiri-Jahromi SP, et al. Evaluación comparativa in vivo del extracto de cáscara de granada (*Punica granatum*) como agente alternativo a la nistatina contra la candidiasis oral. *Irán J Med Sci.* 2018; 43 (3): 296–304. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Cararo-Lopes MM, et al. El tratamiento a largo plazo con ciclosporina A promueve un comportamiento similar a la ansiedad: posible relación con la señalización del glutamato en el hipocampo de rata. *J Representante de trastornos del afecto* 2022; 10 :100394. doi: 10.1016/j.jadr.2022.100394. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Ciarcia R, et al. La hidrocortisona atenúa la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina A en ratas. *Bioquímica de células J.* 2012; 113 (3): 997–1004. doi: 10.1002/jcb.23429. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Loeuillet C, et al. La hipervirulencia de *Toxoplasma* en el modelo de rata es paralela a la infección humana y está modulada por el locus *Toxo1*. *Microbiol de infección de células frontales.* 2019; 9 :134. doi: 10.3389/fcimb.2019.00134. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Selseleh M, et al. Quistes de tejido cerebral en ratones infectados con cepa RH de *Toxoplasma gondii* y evaluación de la expresión de los genes BAG1 y SAG1. *Irán J Parasitol.* 2013; 8 (1):40. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Homan W, et al. Identificación de un fragmento de ADN de 529 pb repetitivo de 200 a 300 veces en *Toxoplasma gondii* y su uso para PCR cuantitativa y de diagnóstico. *Int J Parasitol.* 2000; 30 (1): 69–75. doi: 10.1016/S0020-7519(99)00170-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Becker A, et al. Cambios inducidos por la ketamina en el comportamiento de las ratas: un posible modelo animal de esquizofrenia. *Prog Neuropsicofarmacol Biol Psiquiatría.* 2003; 27 (4):687–700. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00080-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Ghorbanpour AM, et al. Efectos combinados de la jalea real y el enriquecimiento ambiental contra las alteraciones cognitivas y conductuales inducidas por el estrés en

- ratas macho: estudios conductuales y moleculares. *Nutr Neurosci.* 2022; 25 (9): 1860–71. doi: 10.1080/1028415X.2021.1909205. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. RaiseAbdullahi P, et al. Efectos protectores de la morfina dependientes del tiempo contra déficits morfológicos y de comportamiento en un modelo animal de trastorno de estrés postraumático. *Comportamiento Res. Cerebral.* 2019; 364 : 19–28. doi: 10.1016/j.bbr.2019.01.058. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Moradi-Kor N, et al. Efectos protectores de la espirulina platensis, el ejercicio voluntario y las intervenciones ambientales contra la ansiedad inducida por el estrés y los síntomas depresivos de los adolescentes, el estrés oxidativo y las alteraciones de los receptores BDNF y 5HT-3 de la corteza prefrontal en ratas hembra. *Tratamiento del trastorno neuropsiquiátrico.* 2020; 16 :1777–94. doi: 10.2147/NDT.S247599. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Khademvatan S et al. Investigación de anticuerpos anti-Toxocara y anti-toxoplasma en pacientes con trastorno de esquizofrenia. *Tratamiento de la esquizofrenia.* 2014;2014:230349. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
37. Oncu-Oner T, Can S. Metanálisis de la relación entre Toxoplasma gondii y la esquizofrenia. *Ann Parasitol.* 2022; 68 (1): 103–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Wang T, et al. Una posible asociación entre la infección por Toxoplasma gondii y la esquizofrenia en modelos de ratón. *Exp Parasitol.* 2013; 135 (3): 497–502. doi: 10.1016/j.exppara.2013.08.012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Lecomte V, et al. Quistes de tejido cerebral en ratas infectadas con la cepa RH de Toxoplasma gondii. *Res. Parasitol.* 1992; 78 : 267–9. doi: 10.1007/BF00931740. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Leal G, et al. Regulación de la plasticidad sináptica del hipocampo por BDNF. *Res. cerebral.* 2015; 1621 : 82–101. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Miranda M, et al. Factor neurotrófico derivado del cerebro: una molécula clave para la memoria en el cerebro sano y patológico. *Neurociencias de células frontales.* 2019; 13 :363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Okamura M, et al. La inhibición de bajo nivel de las sinapsis GABAérgicas mejora las expresiones genéticas cruciales para la plasticidad neuronal en el hipocampo después de un accidente cerebrovascular isquémico. *J Accidente cerebrovascular Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (12):105316. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105316. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Javitt DC. Teorías glutamatérgicas de la esquizofrenia. *Isr J Psiquiatría Relat Sci.* 2010; 47 (1): 4–16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Flegr J. Influencia de la infección latente por Toxoplasma en la personalidad, fisiología y morfología humana: pros y contras del modelo Toxoplasma-humano en el estudio de la hipótesis de manipulación. *J Exp Biol.* 2013; 216 (Parte 1): 127–33. doi: 10.1242/jeb.073635. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Zhou YH, et al. [Deterioro de la capacidad de aprendizaje y memoria en ratones con infección latente de Toxoplasma gondii] *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 2011; 29 (5): 333–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Daniels BP, Sestito SR, Rouse ST. Una batería de tareas ampliada en el laberinto acuático de Morris revela los efectos de la infección por Toxoplasma gondii en el aprendizaje y la memoria en ratas. *Parasitol Int.* 2015; 64 (1): 5–12. doi: 10.1016/j.parint.2014.09.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Ramírez S, et al. Creando un recuerdo falso en el hipocampo. *Ciencia.* 2013;341(6144): 387o91. doi: 10.1126/ciencia.1239073. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]

48. Tonegawa S, et al. Las células de los engramas de memoria han alcanzado la mayoría de edad. *Neurona*. 2015;87(5): 918-31. doi: 10.1016/j.neuron.2015.08.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]
49. Schulz-Klaus B, Lessmann V, Endres T. Consolidación de recuerdos de miedo dependiente de BDNF en la corteza perirrinal. *Neurociencias del comportamiento frontal*. 2013;7:205. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00205. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]
50. Silhol M, et al. El entrenamiento de la memoria espacial modifica la expresión de los receptores tirosina quinasa del factor trófico derivados del cerebro en las ratas jóvenes y ancianas. *Neurociencia*. 2007;146(3): 962-73. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]
51. Petzold A, et al. La deficiencia crónica de BDNF conduce a un deterioro del aprendizaje espacial en la edad. *Neurobiol Aprender Mem*. 2015;120: 52o60. doi: 10.1016/j.nlm.2015.02.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]
52. Los bloqueadores del receptor NMDA de Jafari-Sabet M. previenen los efectos facilitadores del NMDA intradorsal del hipocampo post-entrenamiento y la fisostigmina sobre la retención de la memoria del aprendizaje del evitación de pasiva en las ratas. *Comportamiento Res. Cerebral*. 2006;169(1): 120o7. doi: 10.1016/j.bbr.2005.12.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]
53. Pittenger C, et al. La inhibición reversible de los factores de transcripción CREB/ATF en la región CA1 del hipocampo dorsal altera la memoria espacial de la dependiente hipocampo. *Neurona*. 2002;34(3): 447o62. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00684-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Búsqueda de Google](#)]