



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESTUDIO DE LA COGNICIÓN SOCIAL EN LA  
CEPA C58/J, UN POSIBLE MODELO MURINO  
DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :**

**OCAMPO ORTÍZ, KARLA ERAYDE**



**DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. PILAR DURÁN HERNÁNDEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. (2023)**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DATOS DEL JURADO**

1. Datos del alumno  
Ocampo Ortíz  
Karla  
Erayde  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Ciencias  
31509028-0
2. Datos del Tutor  
Doctora  
Pilar  
Durán  
Hernández
3. Datos sinodal 1  
Doctora  
Elizabeth  
Ibarra  
Coronado
4. Datos Sinodal 2  
Doctora  
Yazmín  
Ramiro  
Cortés
5. Datos Sinodal 3  
Doctora  
Eva  
Aguirre  
Hernández
6. Datos Sinodal 4  
Doctor  
Fructuoso  
Ayala  
Guerrero
7. Datos del trabajo escrito  
Estudio de la cognición social en la cepa C58/j, un posible modelo murino del trastorno del espectro autista.  
73 pp 2023

## **Agradecimientos académicos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por mi formación académica, aprendizaje, oportunidades y desafíos que me permitieron llegar a donde estoy.

Al Laboratorio de Biología Animal Experimental de la Facultad de Ciencias por haberme recibido con las puertas abiertas y brindarme sus instalaciones para el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Pilar Durán Hernández por su apoyo incondicional y aprendizajes, tanto personales como académicos, desde el momento que llegue al laboratorio; por las asesorías y supervisión constante en el desarrollo y planeación de este proyecto.

Al apoyo técnico recibido del Dr. Martín Alejandro Fuentes Cano durante toda mi estancia en el laboratorio y desde el desarrollo de mi proyecto; por la retroalimentación, consejos, críticas constructivas y horas de apoyo y dedicación a la parte experimental, que me permitieron realizar este trabajo.

A la Biol. Dulce Jocelyn Bustamante Valdez, por recibirme como su alumna y mostrarme su apoyo durante estos 2 años de estancia, gracias por la retroalimentación y comentarios a mi trabajo escrito.

A la Dra. Elizabeth Ibarra Coronado, por la donación de los ejemplares C58/J que se emplearon en este trabajo, además de su enorme apoyo en la parte experimental y estadística, además de permitirme realizar una colaboración con su trabajo.

Al Biol. Jesús Salvador Gonzáles Ruano, por su tutoría, enseñarme con paciencia y estar desde el principio del planteamiento de este proyecto; así como su valioso apoyo en el manejo de programas, en la parte experimental y estadística.

A los miembros del jurado, por sus valiosas aportaciones, observaciones y tiempo dedicado a la revisión de este trabajo:

Dra. Pilar Durán Hernández

Dra. Elizabeth Ibarra Coronado

Dra. Yazmín Ramiro Cortés

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero

Dra. Eva Aguirre Hernández

A los fondos CONACYT/PEI 2011/PROINNOVA/157118, CONACYT/PEI 2013/PROINNOVA/196483 y al presupuesto institucional FC-PDurán 2022-2023.

## **Agradecimientos personales**

A mi familia, papás y hermanos (Ramsés, Jonathan, Pau y Cris) por ser mi guía y un apoyo fundamental en mi vida y este proceso.

A mi mamá por siempre creer en mí, motivarme a seguir mi camino y estar incondicionalmente detrás de cada paso que doy. A mi papá por darme las bases para poder llegar a donde estoy y ser un ejemplo de perseverancia.

A Jonathan por ser mi fuente de inspiración y enseñarme que la paciencia y el cariño no tienen límites.

A mi abuelita Amelia, ¡lo logramos! Un beso hasta donde te encuentres.

A mis amigos del cubo por escucharme siempre, en especial a Marian y Ericka por ser parte de mi soporte emocional, y estar presentes en todo momento.

A mis amigos y compañeros de laboratorio Evelyn, Fátima, Angela, Javi, Daniel, Ana, Diana, gracias por hacer mis horas de trabajo más amenas y divertidas.

A la Dra. Pilar, Martín y Dulce, por su valiosa amistad, recibirme con los brazos abiertos en el taller y siempre estar dispuestos a apoyarme.

# I. ÍNDICE

II. ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
III. ABREVIATURAS .....	ix
IV. RESUMEN.....	x
V. INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES .....	2
1.1 Trastorno del espectro Autista (TEA). Contexto histórico .....	2
1.2 Características y diagnóstico .....	4
1.3. Ritmos circadianos en el TEA .....	8
1.4Expresión conductual asociada al TEA.....	10
1.4.1 Conducta estereotipada.....	10
1.4.2 Conducta social y comunicación.....	11
1.5 Neurobiología de la cognición social.....	13
1.6 Cognición social en TEA y en modelos animales.....	16
1.7 Modelos murinos en la investigación del TEA .....	18
1.7.1 Caracterización de modelos en la interacción social .....	20
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
3. HIPÓTESIS .....	22
4. OBJETIVOS.....	23

4.1 <i>Objetivo general</i> .....	23
4.2 <i>Objetivos particulares</i> .....	23
5. MÉTODOS .....	23
5.1 <i>Animales</i> .....	23
5.2 <i>Prueba conductual: paradigma de tres cámaras</i> .....	24
5.3 <i>Análisis de videos: Solomon Coder</i> .....	27
5.5 <i>Estadística</i> .....	29
5.5.1 <i>Tiempo total de exploración por cuadrante y Tiempo de Interacción (Diferencias entre grupos: C57BL/6 vs C58/J e Intragrupo: C57BL/6 vs C57BL/6 y C58/J vs C58/J)</i> .....	29
5.5.2. <i>Perfil circadiano, Alpha/Rho y actograma tipo</i> .....	30
6. RESULTADOS .....	31
6.1 <i>Tiempo total de exploración por cuadrante</i> .....	31
6.3 <i>Tiempo de interacción</i> .....	38
6.5 <i>Perfil circadiano y Actograma tipo</i> .....	45
7. DISCUSIÓN .....	47
8. CONCLUSIÓN .....	51
9. REFERENCIAS .....	52



## II. ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Procesos componentes de la cognición social.....	13
<b>Figura 2.</b> Cerebro social. ....	15
<b>Figura 3.</b> Cámara de interacción social /Prueba paradigma de tres cámaras.....	25
<b>Figura 4.</b> Prueba "Paradigma de tres cámaras" .....	26
<b>Figura 5.</b> Solomon Coder-Sesión 1. Registro 1 y 2.....	27
<b>Figura 6.</b> Solomon Coder- Sesión 2. Registro 1 .....	28
<b>Figura 7.</b> Tiempo total de exploración por cuadrante en 3 minutos.....	33
<b>Figura 8.</b> Tiempo total de exploración por cuadrante en 10 minutos.....	34
<b>Figura 9.</b> High-Low responders. Tiempo total de exploración por cuadrante en 3 minutos	35
<b>Figura 10.</b> High-Low responders. Tiempo total de exploración por cuadrante en 10 minutos .....	37
<b>Figura 11.</b> Tiempo de interacción en 3 minutos.....	40
<b>Figura 12.</b> Tiempo de interacción en 10 minutos.....	41
<b>Figura 13.</b> Tiempo de interacción en 3 minutos.....	42
<b>Figura 14.</b> Tiempo de interacción en 10 minutos .....	44
<b>Figura 15.</b> Análisis de Perfil Circadiano, Alpha/Rho y Actograma tipo.....	46

### **III. ABREVIATURAS**

**TEA** Trastorno del espectro autista

**DSM** Manual de Diagnostico Estadístico de los Trastornos Mentales

**TGD** Trastorno generalizado del desarrollo

**PDD-NOS** Trastorno generalizado del desarrollo no especificado

**VPA** Ácido valproico

**LO** Luz-Oscuridad

**S1R1** Sesión 1 Registro 1

**S1R2** Sesión 1 Registro 2

**S2R1** Sesión 2 Registro 1

**$\alpha$**  Fase activa

**$\rho$**  Fase de reposo

## **IV. RESUMEN**

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno heterogéneo del neurodesarrollo de origen multifactorial, con una amplia variedad de síntomas y niveles de severidad en su expresión; caracterizado principalmente por la presencia de déficits en el lenguaje, comunicación e interacción social, así como de comportamientos e intereses repetitivos, atípicos, restrictivos y maladaptativos.

Los individuos con TEA comparten características comunes dentro de un espectro, que los hace distinguibles, por ejemplo, el déficit en la cognición social, que se ha relacionado con deficiencias en la interacción, como la imposibilidad de iniciar interacciones personales o desarrollar relaciones, falta de reciprocidad social o emocional, déficit en el desarrollo del habla, deterioro en la interacción social no verbal, entre otras.

Debido a las limitantes que representa la experimentación e investigación en seres humanos con este trastorno, los modelos animales resultan ser una buena alternativa, en este caso, los murinos como la cepa C58/J, la cual se caracteriza por su baja preferencia social y conducta estereotipada motora similar a la conducta presente en los individuos con TEA, además que, reproduce comportamientos análogos a la condición humana desde edades tempranas sin necesidad de realizar restricciones de tipo ambiental, ni manipulaciones genéticas o farmacológicas.

Modelos murinos como este, expresan una amplia gama de comportamientos sociales que pueden ser evaluados en condiciones constantes. En este trabajo, con la prueba “paradigma

de tres cámaras”, se evaluó conducta social (afiliación social/motivación), así como la memoria social y la novedad; resaltando en los resultados una mayor preferencia de los ratones C58/J por la zona centro y ninguna preferencia por la zona donde se encontraba el sujeto familiar o extraño, tanto a los 3 como a los 10 minutos.

Las alteraciones en la comunicación e interacción forman parte de las más evidentes en la población humana con TEA, por lo que el hecho de reproducirse en esta cepa nos ayuda a validarlo como un buen modelo del trastorno del espectro autista para futuras investigaciones y no solo en las conductas repetitivas de orden inferior (estereotipias motoras) como se reporta en la literatura, sino también en esta gran categoría característica del TEA, el déficit en la conducta social.

Aunado a la prueba anterior, también se integró un análisis de perfil circadiano en donde se observaron alteraciones en la sincronización del ritmo de actividad/reposo en el ratón C58/J, como una disminución en el periodo de actividad, así como un retraso en la fase activa  $\alpha$  y un adelanto en la fase de reposo  $\rho$ , lo que sugiere una posible modificación en control del reloj biológico.

**PALABRAS CLAVE:** trastorno del espectro autista, autismo, interacción social, cepa C58/J, perfil circadiano, modelo murin

## **V. INTRODUCCIÓN**

Una de las características fundamentales de los animales es la interacción que se presenta (en algún momento de su existencia) entre congéneres, sobre todo si se trata de animales sociales, como es el caso de los humanos (Hofmann, et al., 2014).

La conducta social y su base neurobiológica ha llamado mucho la atención de investigadores debido a que muchos de otros comportamientos considerados no sociales (como el apareamiento, cuidado parental, peleas, etc.) suelen darse en un contexto social (Hofmann, et al., 2014; Fernández et al., 2018) y en particular, el área de la neurociencia conductual ha sido de gran interés debido a que muchos trastornos psiquiátricos y en este caso del neurodesarrollo (como el TEA), se caracterizan por un déficit o una respuesta social alterada (American Psychiatric Association, 2013; Fernández et al., 2018).

Muchos de los estudios relacionados con el comportamiento social se han realizado en modelos animales e incluso han contribuido a identificar cuáles son los circuitos específicos y mecanismos moleculares que modulan las redes de conectividad relacionadas con la cognición social (Fernández et al., 2018).

Varias de las alteraciones y conductas maladaptativas/disfuncionales, entre ellas las relacionadas a la cognición social como las deficiencias en la interacción, la falta de reciprocidad social e interés en las emociones de sus congéneres, que están presentes en

personas con TEA pueden estar ligadas a un déficit en su regulación del ciclo circadiano (Richdale y Schreck, 2009; Carmassi et al., 2019).

En el caso específico del TEA, el modelo C58/J ha tenido un gran impacto al validarse para algunos rasgos centrales como las estereotipias motoras, comportamientos repetitivos y restringidos, así como en el déficit en la interacción social (Teng, et al., 2013; Fernández et al., 2018).

## **1. ANTECEDENTES**

### *1.1 Trastorno del espectro Autista (TEA). Contexto histórico*

Cuando hablamos del “trastorno del espectro autista” hacemos referencia a un trastorno del neurodesarrollo, dado que afecta la estructura y el funcionamiento del sistema nervioso desde el nacimiento. Es caracterizado por déficits en el lenguaje, en la interacción social y presencia de intereses y comportamientos repetitivos y estereotipados, este conjunto de síntomas son conocidos como la triada de Lorna Wing (Wing, 1981; Geschwind, 2009; American Psychiatric Association, 2013; Sauer et al., 2021). El término Autismo fue reconocido y utilizado por primera vez el psiquiatra por Leo Kanner en 1943 en su artículo *Autistic Disturbances of Affective Contact*, como una falta congénita de interés en la interacción con otras personas, es decir, una incapacidad para relacionarse, en el caso de niños, de manera normal u ordinaria con personas y situaciones desde el comienzo de su vida.

Kanner, 1943 describe tres patrones de conducta de las personas con TEA: 1) falta de desarrollo de relaciones con otras personas antes de los 30 meses de edad, 2) problemas de desarrollo del lenguaje normal y comportamientos obsesivos y 3) resistencia al cambio y rituales. Otras características hoy en día son reconocidas dentro del trastorno autista (Rosen et al., 2021).

Por otro lado, en otros estudios se reconoce al trastorno como un espectro de individuos con capacidades intelectuales profundas y particulares con rasgos únicos y con un fuerte componente genético, aunque, sus investigaciones no fueron muy conocidas debido a la Segunda Guerra Mundial (Asperger, 1944; Silberman, 2015; Goldson, 2016), a pesar de que su investigación se realizó con un rango de edad más amplio y no solo en niños como en el caso de Kanner.

Desde entonces el concepto ha sido modificado considerable y constantemente, lo que ha traído consigo un cambio de paradigma muy importante. Por ejemplo, en los años 60's y 70's se consideraba al autismo una clase de psicosis, parecida a la esquizofrenia infantil, que incluso podía estar relacionado a la forma de crianza (Cantwell, et al., 1979; Geschwind, 2009) de hecho, se llegó a considerar el trabajo de Kanner como un inicio de la asociación que se formó entre la esquizofrenia y el autismo (Rosen et al., 2021).

No fue hasta principios de los años 80's que logró clasificarse como un trastorno del desarrollo, separando a la esquizofrenia infantil y al TEA en el *Manual de Diagnostico Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM)-III* (Geschwind, 2009; Goldson, 2016).

Actualmente, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V), 2013, utiliza el termino “*Autism Spectrum Disorder*”. Define a esta condición de forma amplia, proporciona un conjunto de criterios con varios especificadores que permiten diagnosticar la presencia de ciertas características distintivas y así determinar el grado de apoyo dentro del espectro.

### *1.2 Características y diagnóstico*

Respecto a la etiología, el TEA continúa siendo poco conocido y un reto para la comunidad científica, no obstante, se ha señalado su carácter multicausal y heterogéneo en donde diversos factores pueden estar asociados con este trastorno, por ejemplo, factores hereditarios (genéticos, epigenéticos, cromosómicos) y factores exógenos como las variables ambientales, etc., (Bolton et al., 1994; Bailey et al. 1995). En algunas investigaciones se maneja el concepto de TEA sindrómico, aunque solo representa al 15%, el cual está asociado a anomalías cromosómicas o alteraciones monogénicas conocidas, donde se incluye al síndrome de Rett, al síndrome de X frágil y el síndrome de duplicación MECP2 (Sztainberg et al., 2016; Sauer et al., 2021). Mientras que el otro 85% está representado por el TEA idiopático, cuyo origen aún es desconocido (Casanova et al., 2020).

De acuerdo con el *DSM-V*, 2013, hasta el momento no contamos con biomarcadores que apoyen el diagnóstico de un individuo con TEA; por lo que este último se basa en criterios cualitativos de las habilidades, del comportamiento social y de la comunicación. Debido a lo anterior, el diagnóstico está basado en gran parte en la historia clínica y en la observación del comportamiento por parte de médico y psicólogos con experiencia en este trastorno. Dichas características son evaluadas con la ayuda de diferentes baterías diagnósticas como ADOS,



ADI-R o CATS (American Psychiatric Association, 2013; Lord et al., 2022), donde se evalúan algunos grupos de síntomas acorde con el DSM-V, mismo que establece los siguientes criterios:

- A. Diferencias persistentes en la comunicación e interacción social. Con diferentes subdominios o dimensiones: diferencias en la reciprocidad social, en la comunicación no verbal usada para interacciones sociales, en el desarrollo, y en el mantenimiento y entendimiento de las relaciones.
- B. Presencia de comportamientos e intereses restringidos y repetitivos. Con los dominios: comportamientos estereotipados y repetitivos; insistencia en la igualdad; intereses fijos altamente restringidos; hipersensibilidad o alteraciones sensoriales.
- C. Los síntomas ya mencionados deben estar presentes en las primeras etapas del desarrollo, sin embargo, puede que no se manifiesten completamente en un inicio o los individuos aprendan estrategias de enmascaramiento durante su vida.
- D. Los síntomas deben causar un deterioro clínicamente significativo en el funcionamiento social, ocupacional u otra área importante del funcionamiento actual o del día a día.
- E. Estas alteraciones no se explican mejor por discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo.

Cabe recalcar que diferentes personas con TEA pueden presentar diferentes grados de severidad para cada síntoma o déficit. Esto resulta ser de mucha importancia porque hace referencia a lo que en su momento Asperger describió como “*autism continuum*”, y que ahora, ya se contempla como espectro en el DSM-V, además de otros cambios como el interés inusual en los aspectos sensoriales del medio que los rodea que anteriormente no eran

tomados en cuenta como parte de la condición (American Psychiatric Association, 2013; Silberman, 2015; Goldson, 2016).

Es común querer agrupar o delimitar las características del TEA para simplificar su diagnóstico e investigación, mas, al manifestarse en una gran variedad de características y síntomas, simplemente no podemos definir una serie de características únicas o limitantes que engloben total y completamente al TEA, ya que además de los síntomas básicos anteriormente mencionados, se observa un conjunto de fenotipos clínicos, con variantes de graves a leves, y en muchos casos, otros problemas médicos relacionados (Geschwind, 2009; American Psychiatric Association, 2013; Pérez-Rivero y Martínez, 2014), y por la presencia de epilepsia, hiperactividad, ansiedad, depresión, trastornos sensoriales, motores, trastornos del sueño, la expresión circadiana de diversas conductas o procesos fisiológicos, entre otros (Sauer et al., 2021).

En clasificaciones pasadas y la versión anterior, es decir el DSM-IV, por ejemplo, el autismo solía estar en la categoría de diagnóstico de trastorno generalizado del desarrollo (TGD), junto con el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil, el síndrome de Rett y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (PDD-NOS) (American Psychiatric Association, 2000; 2009) también se realizó una clasificación de individuos de alto y bajo funcionamiento, con base en rasgos como la cognición, el lenguaje y la comunicación social, sin embargo, estas etiquetas llegan a ser confusas, poco funcionales y en ocasiones ofensivas ya que no describen el nivel de capacidad/función en varias categorías, debido a que no determinan el nivel de inteligencia, talentos, agresividad, desafíos sensoriales, entre otros (Bal et al., 2017; Zúñiga et al., 2017).

Es a partir del DSM-V la clasificación ha cambiado a “grado de apoyo”, basados en el requerimiento de apoyo que se necesita para el funcionamiento del individuo (Rosen et al. 2021), tanto en la comunicación social como en los comportamientos restringidos y repetitivos. Los anteriores se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1.** Niveles de gravedad en el trastorno del espectro autista (modificado de American Psychiatric Association, 2013; Zúñiga et al., 2017)

<b>NIVELES DE GRAVEDAD</b>		
<i>Categoría</i>	<i>Comunicación social</i>	<i>Comportamientos repetitivos e intereses restringidos</i>
<b>Nivel 3 “Necesita de ayuda muy notable”</b>	Mínima comunicación social, tanto verbal como no verbal; inicio muy limitado de las interacciones sociales, así como respuesta mínima.	Inflexibilidad en el comportamiento y dificultad extrema para hacer frente a los cambios (puede generar gran angustia); comportamientos restringidos/repetitivos que interfieren en gran medida con el funcionamiento en el día a día.
<b>Nivel 2 “Necesita de ayuda notable”</b>	Déficit en habilidades de comunicación social verbal y no verbal; impedimentos sociales aun con apoyo; iniciación limitada de interacciones sociales; y respuesta reducida o atípica.	Inflexibilidad en el comportamiento; dificultad para hacer frente al cambio; comportamientos restringidos/repetitivos que interfieren con el funcionamiento en una variedad de contextos. Angustia y/o dificultad para cambiar el enfoque/acción.
<b>Nivel 1 “Necesita ayuda”</b>	Sin apoyo en el lugar. Dificultad para iniciar interacciones sociales, respuesta social atípica; disminución del interés en las interacciones sociales.	Inflexibilidad del comportamiento en al menos un contexto; dificultad para cambiar entre actividades; problemas de organización y planificación.

Cabe señalar que en esta clasificación se toma en cuenta una perspectiva dimensional y lo más importante, se da importancia al concepto de “espectro”, en donde el TEA engloba trastornos de diferente gravedad; además se integran criterios de inclusión más específicos, como las alteraciones sensoriales (ya sea hiposensibilidad o hipersensibilidad) dentro de la dimensión de patrones de comportamientos repetitivos e intereses restringidos (Zúñiga et al., 2017).

Respecto a la investigación en modelos animales, en especial los roedores, actualmente se cuentan con varias características que se pueden simular, entre ellas las conductuales, como las estereotipias, conductas repetitivas, déficits en la interacción social y comunicación. Sin embargo, existen otras como las alteraciones en la estructura del sueño, cambios neuroquímicos, alteraciones en el sistema inmunológico, microbiota, etc., que solo se han encontrado en ciertos modelos o que están basados en modificaciones genéticas específicas y/o factores de riesgo asociados (Patterson, 2009).

La complejidad al momento de escoger un modelo resulta en la propia definición del TEA, un conjunto de déficits centrales con diferentes causas, más no un biomarcador u origen específico (Patterson, 2009; Silverman et al., 2010). Por lo que, los modelos únicamente nos muestran rasgos característicos del trastorno; relacionados con los tres ejes centrales ya mencionados, resultando poco probable modelar varias características del TEA en un solo modelo.

### *1.3. Ritmos circadianos en el TEA*

Los ritmos circadianos (~24 horas) son ritmos biológicos regulados por nuestro reloj interno el “Núcleo Supraquiasmático” (quien utiliza los estímulos de luz como principal sincronizador), produciendo cambios físicos, mentales y conductuales. En humanos, así como en roedores, muchos procesos como el aprendizaje, memoria, comportamiento social, lenguaje, sueño vigilia se adaptan a los ciclos circadianos (Jovevska et al., 2020).

Tanto los ciclos de sueño-vigilia (y alteraciones relacionadas), como los biomarcadores circadianos (p.e. la melatonina, el cortisol y la serotonina) se encuentran alterados en el TEA (Socaciu et al., 2020), aunado a los polimorfismos del gen reloj (Jovevska et al., 2020). La melatonina es sintetizada principalmente en la glándula pineal y sus niveles son más altos durante la fase de oscuridad, tanto en animales diurnos como nocturnos (p.e. el ratón), por lo que en humanos induce el sueño y restablece el reloj circadiano (Zhao et al., 2019), se ha encontrado que la alteración en la síntesis melatonina está involucrada no solo en trastornos del sueño, sino también en la diferenciación neuronal, y en personas con TEA a un desarrollo atípico (Shu et al., 2016).

En el caso del cortisol, existe evidencia de una mayor sensibilidad al estrés en personas con TEA, mientras que concentraciones anormales de serotonina durante las etapas del desarrollo pueden ser parte integral del desarrollo estructural del cerebro en individuos con TEA (Chugani et al., 1999; Corbett et al., 2009; Jovevska et al., 2020).

Cabe recalcar que las alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia, así como una mala calidad de sueño, falta de sueño, insomnio, etc., se ha relacionado con un exacerbo de los síntomas centrales del autismo, así como un aumento en los índices de ansiedad y depresión (Jovevska et al., 2020).

## *1.4 Expresión conductual asociada al TEA*

### *1.4.1 Conducta estereotipada*

Las conductas repetitivas estereotipadas y restringidas son características de este tipo de trastornos y hacen referencia a una clase de respuestas que son caracterizadas por su repetición, rigidez o inflexibilidad que pueden presentarse con mayor o menor frecuencia dependiendo de la gravedad del trastorno (Pérez-Rivero y Martínez, 2014; Blick et al., 2015).

En individuos con TEA es característico encontrar algunas estereotipias desde edades tempranas (Watt et al., 2008), como la manipulación repetitiva de objetos, además de conductas autolesivas repetitivas, apego a objetos específicos, poca flexibilidad para cambios en ritos y rutinas, uso limitado del lenguaje y una expresión de intereses limitados y específicos (Pérez-Rivero y Martínez, 2014).

De acuerdo a algunos autores se han categorizado estas conductas en dos grupos; los comportamientos repetitivos restringidos "de orden inferior" o "bajo orden" caracterizados por acciones motoras, como movimientos estereotipados, manipulación repetitiva de objetos, balanceo, aleteo de manos, caminar sobre las puntas de los pies, entre otras; y otro grupo denominado comportamientos repetitivos restringidos "de orden superior" o "alto orden", caracterizado por un componente cognitivo distinto, que expresa adhesión a alguna regla o disposición mental (compulsiones, rituales, hábitos) (Geschwind, 2009; Pérez-Rivero y Martínez, 2014; Blick et al., 2015).

### *1.4.2 Conducta social y comunicación*

La interacción social entre congéneres es esencial para la mayoría de los animales, principalmente para quienes viven en grupos, contando incluso con un impacto relevante en el fenotipo. Por lo que, el comportamiento social se ve representado como el resultado de mecanismos genéticos, epigenéticos, endocrinos, neurales y factores ambientales (Hofman et al., 2014), alcanzado a través de un largo proceso evolutivo, convirtiéndose en un área sumamente importante en las investigaciones actuales en neurociencia y psiquiatría (Fernández et al., 2018).

Cuando hablamos del concepto “comportamiento social”, hacemos referencia a la respuesta conductual obtenida una vez que se obtiene información social; por lo que, “social” sería una atribución donde se favorece la convivencia en grupo, desde parejas hasta poblaciones complejas; a través de reglas, características y expresiones ya establecidas (Fernández et al., 2018).

El déficit social incluye deficiencias en la interacción, así como la imposibilidad de iniciar interacciones personales o desarrollar relaciones, falta de reciprocidad socioemocional, falta de interés en las emociones de los demás, déficit en el desarrollo del habla y un lenguaje expresivo pobre, deterioro en la interacción social no verbal, y la falta de interés en compartir intereses con otros (Volkmar et al., 1997, Morrison et al., 2020). Cabe mencionar que estas alteraciones, al igual que otros déficits característicos del TEA se presentan desde edades tempranas, por ejemplo, con alteraciones como la atención selectiva, disminución innata de

la preferencia por voces y caras humanas en los recién nacidos y una baja respuesta a sonidos y estímulos visuales (Morrison et al., 2020).

De acuerdo con Premack y Woodruff, 1978, la “Teoría de la Mente” hace referencia a cuando un individuo atribuye estados mentales a sí mismo y a los demás, y es gracias a esta que desarrollamos la capacidad para comprender la interacción humana, relacionada con los estados mentales (intenciones, deseos, pensamientos, creencias, etc.), sentimientos propios y de congéneres, así como el proceso de comprensión de pensamientos (Gómez, 2010), mismos que se encuentran alterados en el TEA.

Las alteraciones conductuales que abordan aspectos de comunicación, relacionadas en las personas con TEA se pueden categorizar en diferentes áreas o dimensiones, constituyendo lo que se conoce como la triada de Wing (Wing, 1981):

- Trastorno en las capacidades de comunicación social (verbal o no verbal)
- Trastorno en las capacidades de reconocimiento social
- Trastorno en las destrezas de imaginación y comprensión social (rigidez cognitiva)

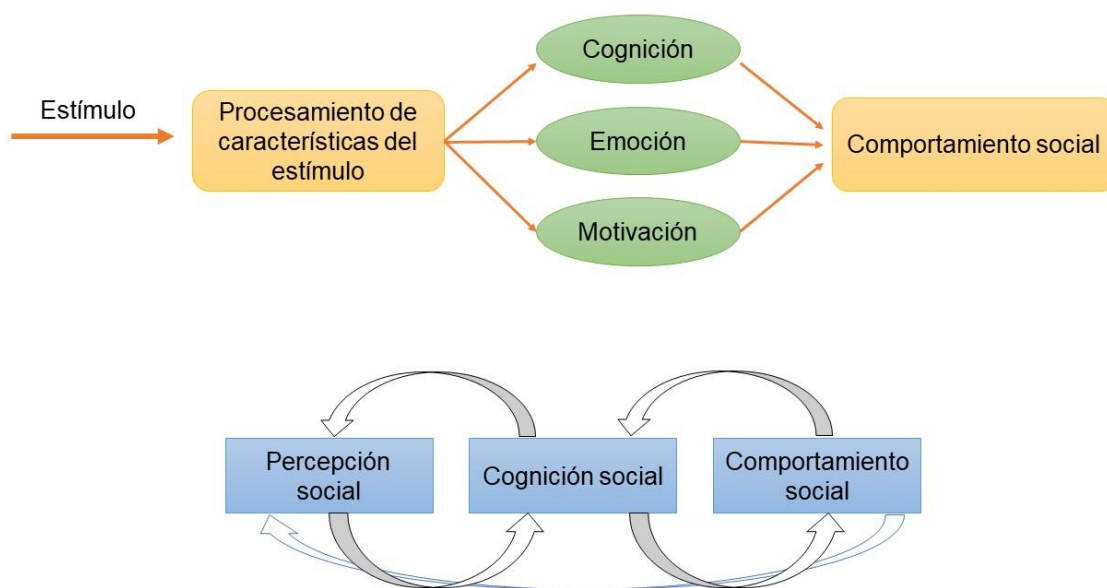
En el caso de los ratones, se ha encontrado que muestran elementos de empatía, por lo que no es una característica única de primates superiores, por ejemplo, Langford y cols., 2006, reportaron alteraciones en la sensibilidad al dolor en ratones únicamente por la exposición al dolor de sus compañeros de jaula. Por lo que, ratones que muestren fenotipos conductuales



de interés para este trastorno pueden ser de gran ayuda al momento de buscar modelos (Ryan et al., 2011)

### 1.5 Neurobiología de la cognición social

La cognición social es un proceso complejo que requiere de la integración de señales sociales, donde se ven involucradas la memoria, atención, emociones y motivación (figura 1), permitiendo la interacción entre individuos de la misma especie, resultado de la respuesta conductual a la información social que recibimos de nuestro entorno y resulta relevante (Fernández et al., 2018; Labbé et al., 2019). Por lo tanto, es la cognición social quien dirige el comportamiento automático y voluntario modulando la respuesta conductual (Adolphs, 2001).



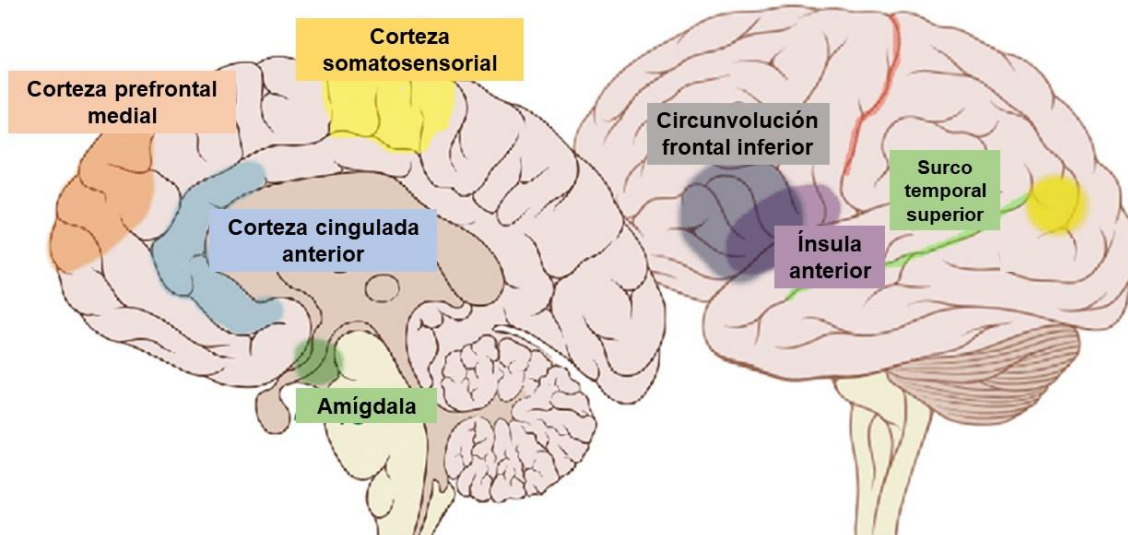
**Figura 1.** Procesos componentes de la cognición social.

Esquema propuesto para explicar la cognición social a partir de los mecanismos neuronales para percibir, reconocer y evaluar los estímulos sociales. Siendo fundamental la retroalimentación entre cognición social, percepción y comportamiento sociales (modificado de Adolphs, 2001).

En Labbé y cols., 2019, se ha propuesto a la cognición social como una integración de los procesos por los que los individuos perciben las señales sociales, después infieren el estado psicológico de sus congéneres y generan una respuesta emocional ajustada a la situación del momento, que puede modular el comportamiento y la motivación.

Las estructuras cerebrales asociadas a los procesos cognitivos sociales se conocen comúnmente como “cerebro social”, identificadas gracias a estudios en seres humanos con trastornos conductuales específicos, resonancia magnética funcional, etc. (Kennedy y Adolphs, 2012).

Estas áreas cerebrales se encuentran interconectadas por una red de circuitos que modulan la respuesta conductual a través de varios neurotransmisores y neuromoduladores (figura 3) (Kennedy y Adolphs, 2012; Fernández et al., 2018). Entre estas vamos a encontrar principalmente las siguientes: la corteza prefrontal medial relacionada con el procesamiento, la presentación e integración de la información social, juicio y percepción de la persona (Nelson y Guyer, 2011; Barak y Feng, 2016) la corteza somatosensorial y temporal, involucradas en la percepción y procesamiento visual de rostros, así como en el reconocimiento de emociones faciales (Adolphs et al., 2000; Tsao et al., 2006); a la amígdala a la cual se le atribuyen las emociones, por ejemplo, el procesamiento de estímulos relacionados con el miedo o amenazas (Adolphs, 2010); la ínsula anterior emparejada con la cognición social; la corteza cingulada anterior relacionada en la detección y procesamiento de la exclusión social; a la circunvolución frontal inferior encargado del juicio emocional y neuronas espejo; y al surco temporal superior responsable de las expresiones faciales e interpretación de las intenciones sociales de sus congéneres; como se presenta en la figura 2 (Barak y Feng, 2016).



**Figura 2.** Cerebro social.

Se muestra una representación de las principales áreas cerebrales que están relacionadas con los procesos cognitivos sociales como la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada anterior, la corteza somatosensorial, la amígdala, la circunvolución frontal inferior, la ínsula anterior y el surco temporal superior (modificado de Duraiappah et al., 2020).

En roedores, el cerebro social también incluye estructuras clave que van a verse involucradas en procesos sensoriales, emocionales, motivacionales y cognitivos. La mayoría de los mamíferos, incluidos los ratones utilizan el olfato para la percepción de estímulos sociales, convivencia y supervivencia (identificación de jerarquías sociales, de individuos familiares o extraños y de depredadores) (Fernández et al., 2018).

Esta identificación se da a través del sistema vomeronasal hasta el bulbo olfatorio, transportándose directamente a la amígdala (Matsuo et al., 2015; Fernández et al., 2018). Aunado a esto, también se utilizan señales auditivas y vocalizaciones audibles y ultrasónicas. Estas últimas con frecuencias superiores a 30 kHz, relacionadas con múltiples estímulos sociales como el cortejo y llamada de las crías a la madre (Faure et al., 2017).

Las regiones cerebrales implicadas en el comportamiento social en roedores corresponderían a la amígdala, el hipotálamo y área septal (tabique lateral, medial y posterior) en la codificación de emociones; el cuerpo estriado (dorsolateral, dorsomedial y ventral) relacionados con la motivación (Fernández et al., 2018); y la corteza prefrontal en la función ejecutiva (Miller y Cohen, 2001).

### *1.6 Cognición social en TEA y en modelos animales*

En el caso de los individuos neurotípicos, en el área de la cognición social existe una respuesta adecuada al comportamiento social, es decir, los individuos adquieren, procesan, almacenan y utilizan la información proporcionada para poder decidir y tomar acciones de acuerdo con el entorno social (Barack y Feng, 2016). Este tipo de cognición también se relaciona con la “teoría de la mente” (Fletcher et al., 1995), es decir, el proceso de comprensión de los pensamientos, estados mentales y sentimientos de los otros y los propios (Morrison et al., 2020).

Individuos con TEA presentan alteraciones importantes en esta área, debido a que el procesamiento de la información se ve deteriorado y en consecuencia obtenemos respuestas anormales. Dichas funciones están relacionadas con las regiones corticales del cerebro, por lo que, su disfunción podría llevar a una disfunción cognitiva en general, a alteraciones en la cognición social y a la integración sensorial, como en el caso de este trastorno (Jordán, 2015; Morrison et al., 2015).

Gracias a estudios basados en resonancia magnética, se ha encontrado, por ejemplo, que las personas con TEA emplean circuitos neuronales y patrones de activación diferentes para analizar tanto las emociones de los demás como de ellos mismos, en comparación con individuos neurotípicos.

Debido a la complejidad que representa la experimentación e investigación en seres humanos con este trastorno, los modelos animales son capaces de replicar sus características y síntomas y nos dan la ventaja de realizar con rapidez y eficacia múltiples estudios (Peñagarikano et al., 2011), por ello han sido de gran importancia y claves para estudios de conducta, identificación de circuitos específicos y mecanismos celulares y moleculares, probar nuevas técnicas o la eficacia de algún fármaco, entre otros relacionados a su neurobiología (Fernández et al., 2018) e incluso para realizar investigaciones con medidas estandarizadas (Ruelle-Le et al., 2021).

La mayoría de los modelos animales en el autismo están basados en mutaciones por eliminación o inactivación (*knockout*) de genes que se han asociado con este trastorno (Fernández et al., 2018). Dado que las variantes genéticas pueden contribuir hasta un 27% al riesgo del TEA, los modelos transgénicos presentan validez en el abordaje de esta condición. (Silverman et al., 2022). Existen también modelos inducidos por el ambiente, por ejemplo, por medio de la exposición prenatal a ciertos químicos (como el valproato, misoprostol, ácido propiónico etc.), infecciones, etc. (Ergaz et al., 2016).

### *1.7 Modelos murinos en la investigación del TEA*

Los modelos murinos, en particular, son ampliamente utilizados (Ripperger, 2011) dado que presentar ciertas similitudes en las estructuras cerebrales clave que los seres humanos, además de expresar una amplia variedad de comportamientos sociales que pueden ser medidos en el laboratorio (Crawley, 2008). A pesar de existir distintos modelos de roedores contemplados, es el ratón (*Mus musculus*) la especie más estudiada en este tipo de trastornos (Fernández et al., 2018), debido a sus características anatómicas y fisiológicas, ventajas en la manipulación genética y su rápida reproducción y desarrollo (Mapelli et al., 2022).

Los ratones especialmente son de suma importancia para el estudio de los ritmos circadianos ya que se encuentran bien caracterizados (Guadarrama-Ortíz et al., 2014). No obstante, encontrar un modelo para TEA resulta un desafío debido al fenotipo clínico que abarca un amplio espectro, como ya se mencionaba, por lo que, se deben tomar en cuenta los tres tipos de validez: constructiva, predictiva y apariencia (Crawley, 2004). En este caso, la validez de constructo en modelos de autismo en ratones se ha basado principalmente en genes de riesgo con mutaciones específicas (identificadas en el TEA), es decir, en modelos genéticamente modificados; Otras cepas endogámicas incorporan validez aparente ya que muestran comportamientos sociales y repetitivos bien replicados (Kazdoba et al., 2016).

Entre los modelos murinos más utilizados en investigaciones sobre el TEA, encontramos a los modificados para genes de un trastorno sindrómico que predispone al autismo: ratones IB2- –background 129Svev que ha mostrado un deterioro en la interacción social, interés restringido y déficit cognitivos y motores, el gen IB2 es clave para la correcta morfología y

transmisión sináptica en el cerebelo (Guiza et al., 2010); ratones SHANK3G/G mostrando déficits en el aprendizaje, sensoriales, un interés restringido, alteraciones en la coordinación motora y no presenta comportamientos repetitivos (Speed et al., 2015); ratones CNTNAP2 “*cat nap two*”, dicho gen interviene en el desarrollo cerebral y su mutación ocasiona el síndrome de displasia cortical focal (Peñagarikano et al., 2011), cabe mencionar que menos del 1% de los individuos con TEA muestran una alteración en este gen. En las pruebas conductuales de esta cepa se ha encontrado un deterioro en la interacción social, comportamientos estereotipados y repetitivos, sensibilidad sensorial, aumentos de la actividad locomotora, convulsiones, etc. (Peñagarikano et al., 2011); ratones PTEN mutant-background C57/BL6 con un deterioro en las interacciones sociales, interacciones sociales restringidas, sensibilidad sensorial, ansiedad, convulsiones y condicionamiento del miedo (Kwon et al., 2006).

Después, encontramos modelos animales modificados para genes asociados con rasgos fenotípicos relevantes para el autismo. Por ejemplo: ratones GAP43 (+/-), background C57BL/6J 129S3/SvImJ (B6129S3) con deterioro en las interacciones sociales, estereotipias e intereses restringidos y ansiedad (Zaccaria et al., 2010); ratones Shank2<sup>-/-</sup> con deterioro en las interacciones sociales, hiperactividad, conductas repetitivas y estereotipadas y deterioro del aprendizaje espacial y del comportamiento de anidación (Won et al., 2012).

También se incluyen modelos de cepas endogámicas que muestran comportamientos relacionados con el TEA de normal natural como: los ratones BTBR T1tf/J con déficits de las interacciones sociales y comportamientos repetitivos (McFarlane et al., 2008); ratones

C58/J con déficits de las interacciones sociales, comportamientos e intereses repetitivos y estereotípicos, estos rasgos los presentan desde el nacimiento (Ryan et al., 2010).

Finalmente, como ejemplo de los modelos inducidos tenemos a las ratas tratadas prenatalmente con valproato (VPA), en este se encontró una menor sensibilidad al dolor, hiperactividad locomotora y repetitiva, ansiedad, disminución del número de conductas sociales, aunado a un retraso en la maduración y del desarrollo motor (Kim et al., 2011; Ergaz et al., 2016). Esta exposición a VPA también se ha realizado en ratones, encontrando resultados interesantes como conductas sociales ansiosas, depresivas y deterioradas, aunque muchos de estos hallazgos en el cambio de conducta debido a la exposición no son estrictos ni típicos en el TEA (Ergaz et al., 2016; Wang et al., 2016).

Como los anteriores, existen muchos otros modelos utilizados para estudiar la etiología y patrones de comportamiento similares al autista, y dado su origen multifactorial resulta en una complicación al buscar el modelo adecuado, por lo que se busca aquel que logre replicar la mayoría de las características y/o síntomas.

### *1.7.1 Caracterización de modelos en la interacción social*

#### *1.7.1.1 Cepa C58/J como modelo murino del TEA*

La cepa de ratón endogámico C58/J (*Mus musculus*), presenta algunas características de este trastorno de forma espontánea (sin modificar la carga genética, ni aplicar algún estímulo o fármaco) desde el día 6 posnatal hasta la edad adulta con diferencias sexuales incluidos los déficits en la sociabilidad, la comunicación alterada y la estereotipia motora, como la voltereta hacia atrás, escarbar, el exceso de acicalamiento etc. (Moy et al., 2008; Ryan et al.,



2010; Teng et al.,2013), estas conductas resultan ser atípicas y excesivas para esta especie; por lo que algunos autores han validado a la cepa para reproducir las conductas repetitivas de bajo orden características del autismo en humanos.

Los comportamientos repetitivos de orden superior (como la insistencia en la igualdad o resistencia al cambio) en esta cepa aun no cuentan con una validación a detalle, a pesar de existir estudios con conductas de exploración a objeto novedoso (Blick et al., 2015), en tareas de aprendizaje, aprendizaje reverso y memoria en laberinto en T y Barnes (Moy et al., 2008; Blick et al., 2015), y aprendizaje reverso (Whitehouse et al., 2017). La expresión de ambos grupos de comportamiento repetitivo (superior e inferior) en el mismo modelo de ratón aumentaría significativamente su valor traslacional (Whitehouse et al., 2017). En esta cepa, en el caso de individuos machos, se muestra una falta de sociabilidad y estereotipias con la prueba de paradigma de tres cámaras (Ryan et al., 2010).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El uso de modelos animales, en este caso murinos, como la cepa C58/J, resulta de gran interés al estudiar la fisiología y conducta del trastorno del espectro autista debido a la dificultad que presenta la investigación y experimentación en humanos.

La cepa de ratones C58/J se caracteriza por su conducta estereotipada motora y baja preferencia social, similar a la conducta presente en personas diagnosticadas con TEA, esta baja preferencia social se reporto bajo la prueba “paradigma de tres cámaras”, sin embargo,

en los resultados reportados no se toma en cuenta la cámara central (vacía), en donde el tiempo de permanencia en esta nos brinda mucha información además del tiempo de interacción y permanencia en las cámaras laterales (A y B).

Aunado a lo anterior, esta cepa reproduce conductas análogas a la condición humana desde edades tempranas, sin tener que realizar restricciones de tipo ambiental o alguna manipulación genética o farmacológica. Una de las características que se han descrito en humanos con TEA es la alteración en sus ritmos circadianos (con menor cantidad de sueño en las diferentes etapas de su vida). Por lo que, surge la interrogante si puede considerarse a dicha cepa como un modelo relevante para el estudio de las alteraciones en la cognición social en el TEA.

### **3. HIPÓTESIS**

Dado que la cepa C58/J presenta características distintivas del trastorno del espectro autista, como son los comportamientos repetitivos y estereotipados, dicho modelo también reproducirá las alteraciones en la cognición social y distribución temporal de la actividad locomotriz; por lo que tendría mayor importancia su uso como modelo en el estudio del trastorno del espectro autista y otras alteraciones conductuales.

## 4. OBJETIVOS

### *4.1 Objetivo general*

- Analizar la capacidad de la interacción social, memoria social y ritmo de actividad locomotriz en la cepa C58/J

### *4.2 Objetivos particulares*

- Determinar mediante un perfil circadiano de la actividad locomotriz la relación actividad/reposo en un fotoperiodo 12/12 LO con relación a la cepa silvestre (C57BL/6).
- Definir al “paradigma de tres cámaras” como una prueba conductual relevante y estandarizada para el estudio de la interacción social en la cepa de ratón C58/J.
- Estudiar la capacidad de interacción social de los ratones adulto de la cepa C58/J con relación a la cepa silvestre (C57BL/6).
- Evaluar la integridad de la capacidad de reconocimiento social.

## 5. MÉTODOS

### *5.1 Animales*

Se emplearon dos grupos de ratones; para el grupo control 20 ratones macho adultos de la cepa C57BL/6 y como grupo experimental 18 ratones macho adultos de la cepa C58/J, ambos de 60 días de edad, únicamente se emplearon ratones macho ya que existen diferencias entre sexos en los ritmos circadianos (Peñagarikano et al., 2011; Kuljis et al., 2013). Los ratones fueron provistos por el Instituto de investigaciones Biomédicas de la UNAM para el

protocolo de experimentación animal ID 6297, titulado “Alteraciones de ritmos circadianos, y su ciclo reproductivo en la cepa C58/J, un modelo murino de autismo” el cual fue aprobado por el comité de bioética.

Ambos grupos se dividieron en lotes durante la experimentación y se mantuvieron en cajas de acrílico en grupos de 4 o 5 animales por caja, en condiciones de humedad y temperatura controlada, alimento y agua *ad libitum* y fotoperiodo 12:12 luz-oscuridad (LO). Todos los procedimientos se realizaron con apego a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) y a la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals editado por The National Academies, 8va ed.

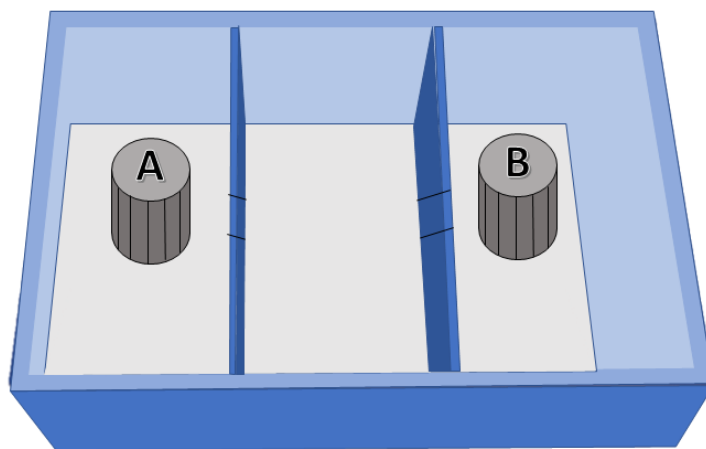
Con el fin de realizar un registro de actividad/reposo mediante sensores infrarrojos no invasivos, se tuvieron dos grupos independientes a los anteriores. Se utilizaron 9 ratones macho C57BL/6 y 8 ratones macho C58/J, de 60 días de edad. Los cuales se mantuvieron individualmente en cajas de vidrio para su registro, en condiciones de humedad y temperatura controlada con alimento y agua *ad libitum* y fotoperiodo 12:12 LO con encendido y apagado de las luces a las 7:00 hrs. y 19:00 hrs. respectivamente.

### *5.2 Prueba conductual: paradigma de tres cámaras*

La prueba de “paradigma de tres cámaras” o “*three-chamber sociability*” en inglés (Figura 3), es utilizada para estudiar la afiliación y la memoria social en varias líneas de ratones mutantes y puras (Moy et al., 2004; Clapcote et al., 2007). Esta prueba se basa en el tiempo que pasa a libre elección el sujeto experimental en cualquiera de las tres casillas durante dos sesiones experimentales, incluyendo el contacto indirecto con uno o dos ratones con los que

no es familiar. Por lo que, en esta prueba se pueden evaluar dos aspectos fundamentales, la conducta social (afiliación social/motivación), así como la memoria social y la novedad (Kaidanovich-Beilin et al., 2011).

La prueba anteriormente mencionada se realizó en dos sesiones, la primera fue de habituación inicial con una duración de 5 minutos por ratón, donde se habitúa al ratón a la caja de prueba que consiste en tres divisiones parciales con puertas retractiles centrales que permiten el acceso a cada cámara (figura 3).

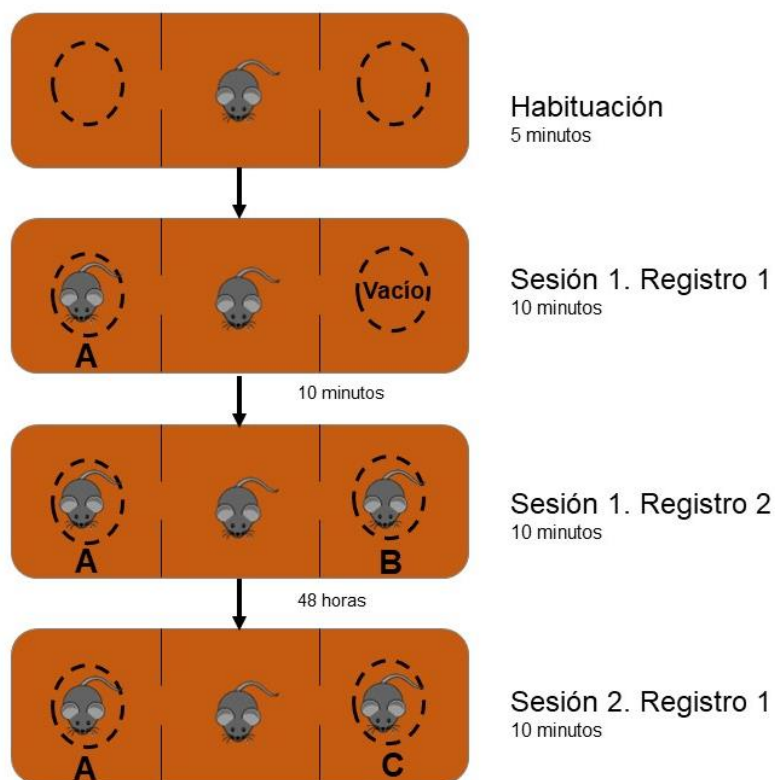


**Figura 3.** Cámara de interacción social /Prueba paradigma de tres cámaras  
Representación de la prueba “paradigma de tres cámaras”, donde se observan las tres zonas a explorar, las puertas centrales divisorias y los pencil cup donde se mantienen a los sujetos familiares y extraños durante las sesiones.

La sesión uno consta de dos registros; en el primero se colocó al ratón prueba en la cámara central, a un ratón desconocido (A) en una cámara lateral dentro de un pencil cup (o lapicero, se trata de un cilindro de malla de alambre) y en la cámara opuesta el pencil cup vacío. En este registro se evalúa motivación y sociabilidad. En el segundo registro, se colocó a un ratón desconocido (B) en el pencil cup anteriormente vacío, para evaluar memoria social

“preferencia por lo novedoso” a corto plazo y reconocimiento de un familiar, ratón (a). Ambos registros tuvieron una duración de 10 minutos con libertad de exploración a las otras cámaras y un descanso de 10 minutos entre registro, como se resume en la figura 5.

En la sesión dos, después de 48 horas, se colocó al ratón prueba nuevamente en el centro, con el ratón desconocido (A) y un nuevo ratón desconocido (C), permitiendo de igual manera la libre exploración en cada una de las cámaras durante 10 minutos (figura 5). En esta sesión se evalúa la memoria a largo plazo y de igual manera la preferencia social. Estas pruebas fueron grabadas para su posterior análisis en el programa *Solomon Coder*.



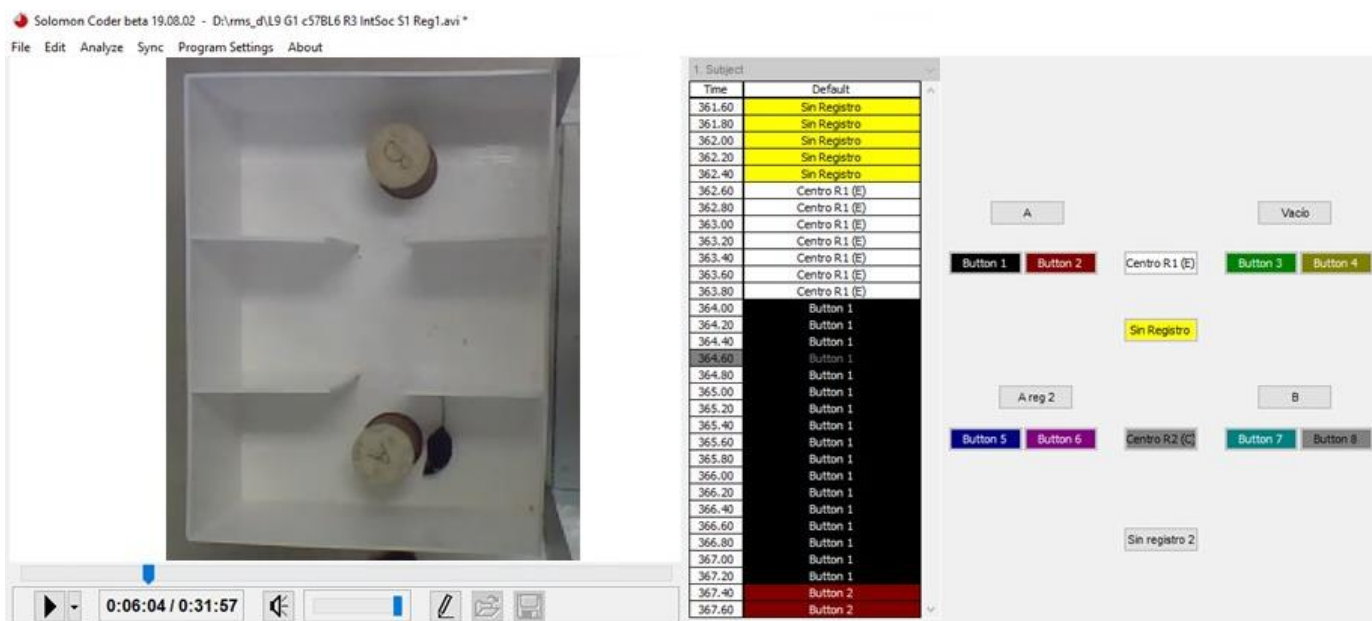
**Figura 4.** Prueba "Paradigma de tres cámaras"

En la imagen se muestran cada una de las sesiones realizadas para esta prueba, incluyendo una habituación inicial de 5 minutos. La sesión uno consta de dos registros, cada uno con una duración de 10 minutos y un descanso entre ellos de 10 minutos igualmente. Posterior a las 48 horas se realizó la sesión 2 con un solo registro de 10 minutos.

### 5.3 Análisis de videos: Solomon Coder

Este programa (<https://solomon.andraspeter.com/>) en su versión: beta 19.08.02 es utilizado para obtener datos de comportamiento a través de un archivo de video. En la interfaz para el usuario, cada elemento de comportamiento se representa como un botón y el usuario puede definir el número de elementos, nombre y categoría de cada elemento individual.

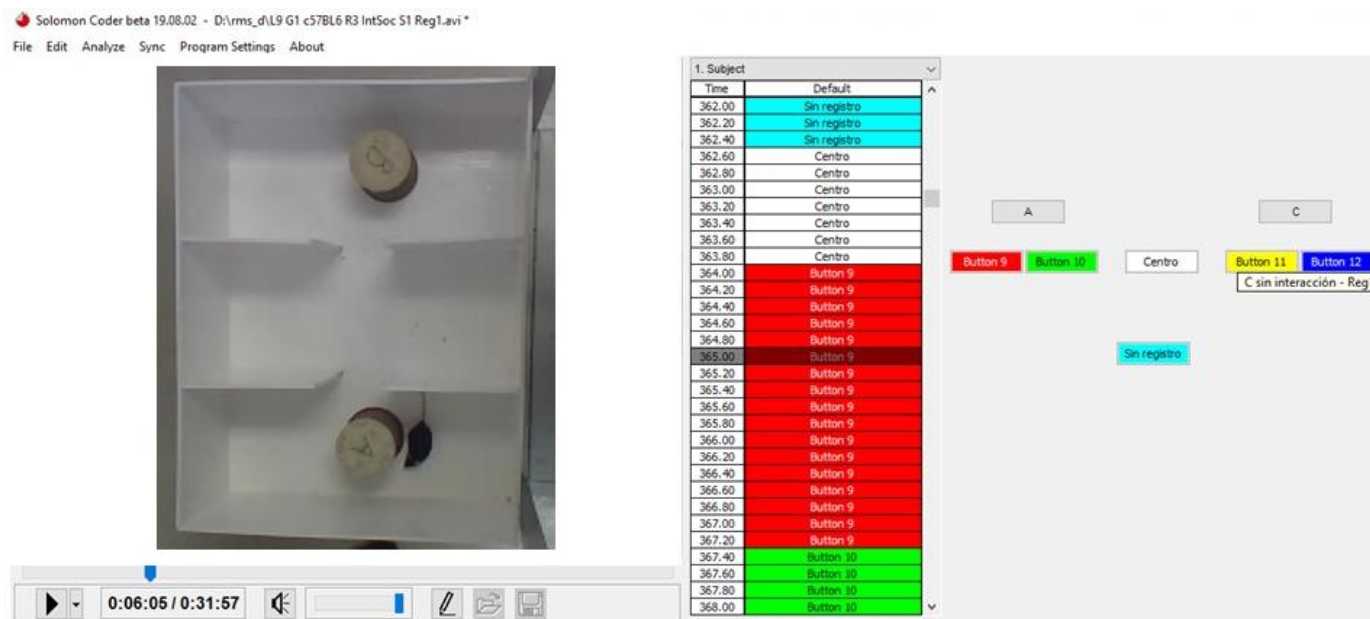
En este caso se realizó una plantilla para cada sesión. Para la Sesión 1. Registro 1, los botones fueron los siguientes: Centro R1 (E), zona A sin interacción (Button 1), zona A con interacción (Button 2), zona B Vacío sin interacción (Button 3) zona B Vacío con interacción (Button 4) y Sin Registro. En la Sesión 1. Registro 2: Centro R2 (C), zona A sin interacción (Button 5), zona A con interacción (Button 6), zona B sin interacción (Button 7) zona B con interacción (Button 8) y Sin Registro 2 (figura 6).



**Figura 5.** Solomon Coder-Sesión 1. Registro 1 y 2

Interfaz del programa donde se encuentra cargada la plantilla 1 correspondiente a la sesión 1, registro 1 (con las zonas A, Centro R1 y vacío) y el registro 2 con las zonas (A reg 2, Centro R2 y B)

Por último, para la Sesión 2 se utilizaron los botones: Centro, zona A sin interacción (Button 9), zona A con interacción (Button 10), zona B sin interacción (Button 11) zona B con interacción (Button 12) y Sin Registro (figura 7).



**Figura 6.** Solomon Coder- Sesión 2. Registro 1

Interfaz del programa donde se encuentra cargada la plantilla 2 correspondiente a la sesión 2, registro 1 (con las zonas A, Centro y C).

Para el análisis se tomaron en cuenta dos tiempos, los primeros 3 minutos y los 10 minutos totales de cada una de las sesiones con sus respectivos registros, con el fin de realizar una comparación entre el tiempo de respuesta de cada individuo y su comportamiento a lo largo de la prueba. Se tomó en cuenta la latencia hasta entrar en una de las cámaras, el tiempo con y sin interacción en cada cilindro con o sin ratón y el tiempo de permanencia en cada cámara (A, B y Centro).

Los datos se descargaron en un documento Excel para la posterior elaboración de gráficas, tablas y el análisis estadístico.



#### 5.4. Perfil circadiano

Ambos grupos independientes (C57BL/6 y C58/J) se sometieron a un registro de actividad/reposo mediante sensores infrarrojos no invasivos, los cuales registraron el número de cruces cada 10 minutos sin interrupción durante la experimentación. Este registro se tomó en cuenta por 5 días bajo un ciclo de iluminación 12:12 LO con encendido y apagado de las luces de 7:00 hrs. a 19:00 hrs., respectivamente. Los datos de actividad registrados se analizaron con las gráficas de “perfil circadiano” y “alpha/rho” y los ritmos de actividad diaria se presentaron visualmente como actogramas utilizando el programa *ActiView*.

#### 5.5 Estadística

##### 5.5.1 Tiempo total de exploración por cuadrante y Tiempo de Interacción (Diferencias entre grupos: C57BL/6 vs C58/J e Intragrupo: C57BL/6 vs C57BL/6 y C58/J vs C58/J)

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre grupos (C57BL/6 vs C58/J) en cada una de las sesiones con sus respectivos registros, se realizó una prueba de *Kruskal-Wallis*, en donde al encontrar resultados estadísticamente significativos, se realizó la prueba de *Dunn* para comparaciones múltiples para determinar exactamente que grupos eran diferentes. Esta prueba se realizó con los datos de tiempos totales de exploración por cuadrante y de interacción a los 3 y 10 minutos de registro en la prueba de paradigma de tres cámaras.

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas intragrupo, es decir, entre cada uno de los registros de cada sesión de un solo grupo, se realizó una prueba de *U Mann-Whitney*.

Debido a los resultados obtenidos en las pruebas anteriores, los datos tanto de 3 como de 10 minutos se dividieron en *High* y *Low responders* de acuerdo con la media de los datos respectivamente. Las dos pruebas anteriores (entre grupos e intragrupos) se repitieron ahora los con datos divididos.

Todas las pruebas mencionadas anteriormente fueron realizadas en el programa *GraphPad Prism 8.0.1*. Asimismo, se realizaron gráficos de caja y bigote de los tiempos totales de exploración y los tiempos de interacción con cada uno de los grupos y sesiones con sus respectivos registros, en donde se señalan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos (\*) e intragrupo (ordinales: a,b,c).

#### *5.5.2. Perfil circadiano, Alpha/Rho y actograma tipo*

Con los registros de actividad (cruces) obtenidos cada 10 minutos, se realizó una suma de la actividad total por hora, para posteriormente promediarla por día y por individuo. En el programa *GraphPad Prism 8.0.1* se obtuvo una gráfica de actividad circadiana en donde se señala la fase activa del ciclo  $\alpha$  (alpha), y si existen diferencias estadísticamente significativas en los picos de actividad, mediante una prueba de *U Mann-Whitney*.

Adicionalmente se realizó un análisis de Alpha/Rho para revisar la homeostasia del ritmo. Para esto, en el programa *ActiView* se contabilizaron los intervalos en la fotofase y escotofase de alpha (actividad) y rho (reposo) en ambos grupos independientes C57BL/6 y C58/J, de un total de 144 intervalos ya que las mediciones fueron registradas cada 10 minutos. Con el número de intervalos para cada fase se obtuvo una gráfica de barras para su visualización. Se empleo una prueba de ANOVA 1 vía, para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las fases: fotofase (alpha y rho) y escotofase (alpha y rho).

Finalmente, con los datos obtenidos también se realizaron dos actogramas tipo de cada uno de los grupos independientes (C57BL/6 y C58/J) con el programa *ActiView*, con el fin de reforzar de manera visual el ciclo de actividad/reposo de cada grupo.

## **6. RESULTADOS**

### *6.1 Tiempo total de exploración por cuadrante*

Se presentan las siguientes gráficas correspondientes al tiempo total de exploración por cuadrante, en donde se observan diferencias entre grupos en el primer registro del día uno (S1R1) Centro (p: 0.0299) y en la S1R2 Centro (p: 0.0021) a los 3 minutos. A los 10 minutos únicamente se observaron diferencias entre grupos en la S2R1 Centro (p: 0.0320).

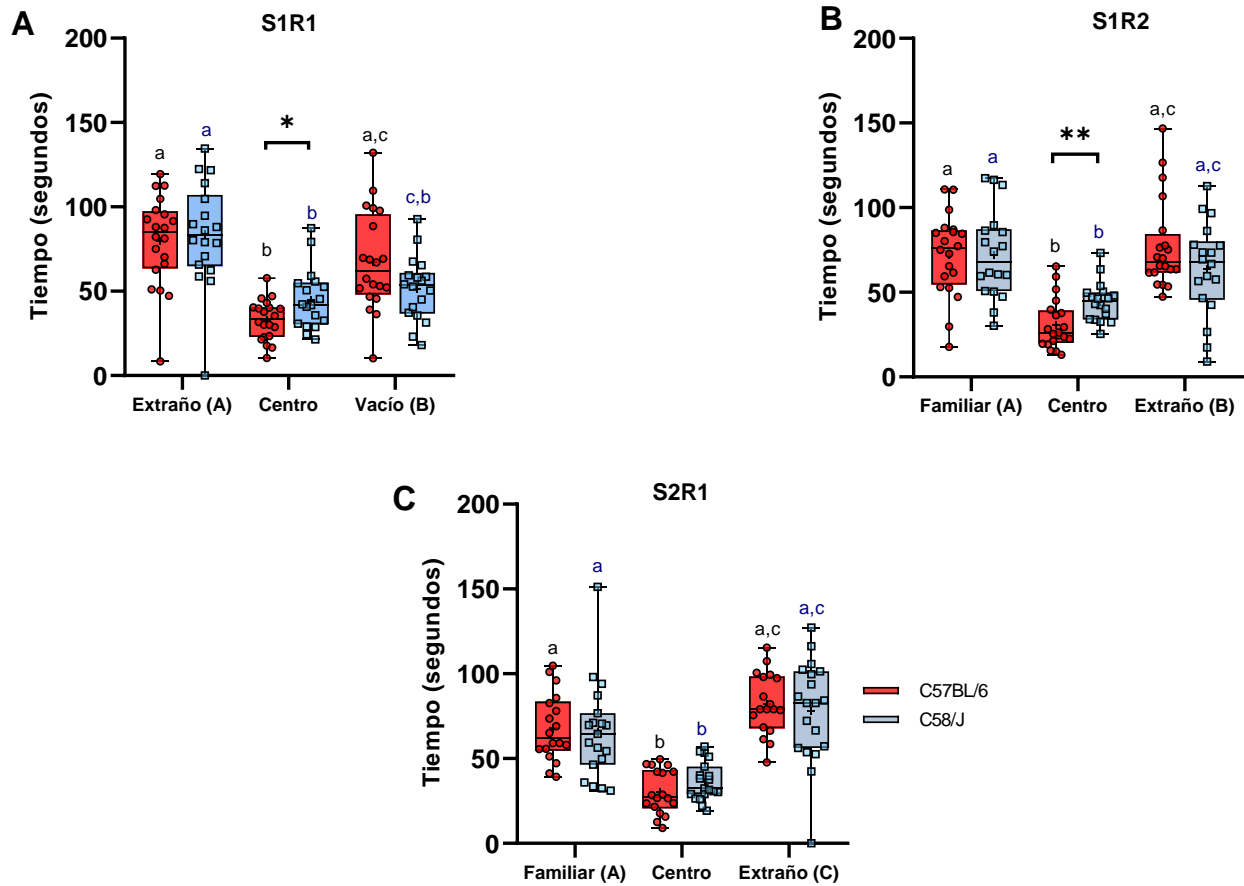
En las comparaciones intragrupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas a los 3 minutos en C57BL/6 en la S1R1: Extraño A-Centro (p <0.0001), Centro-Vacío B (p:

0.0003); S1R2: Extraño A-Centro ( $p < 0.0001$ ), Centro- Extraño B ( $p < 0.0001$ ); S2R1: Extraño A-Centro ( $p: 0.0001$ ), Centro- Extraño C ( $p < 0.0001$ ).

En C58/J en la S1R1: Extraño A-Centro ( $p < 0.0001$ ), Extraño A- Vacío B ( $p: 0.0027$ ); S1R2: Extraño A-Centro ( $p: 0.0011$ ), Centro- Extraño B ( $p: 0.0214$ ); S2R1: Extraño A-Centro ( $p: 0.0015$ ), Centro- Extraño C ( $p < 0.0001$ ).

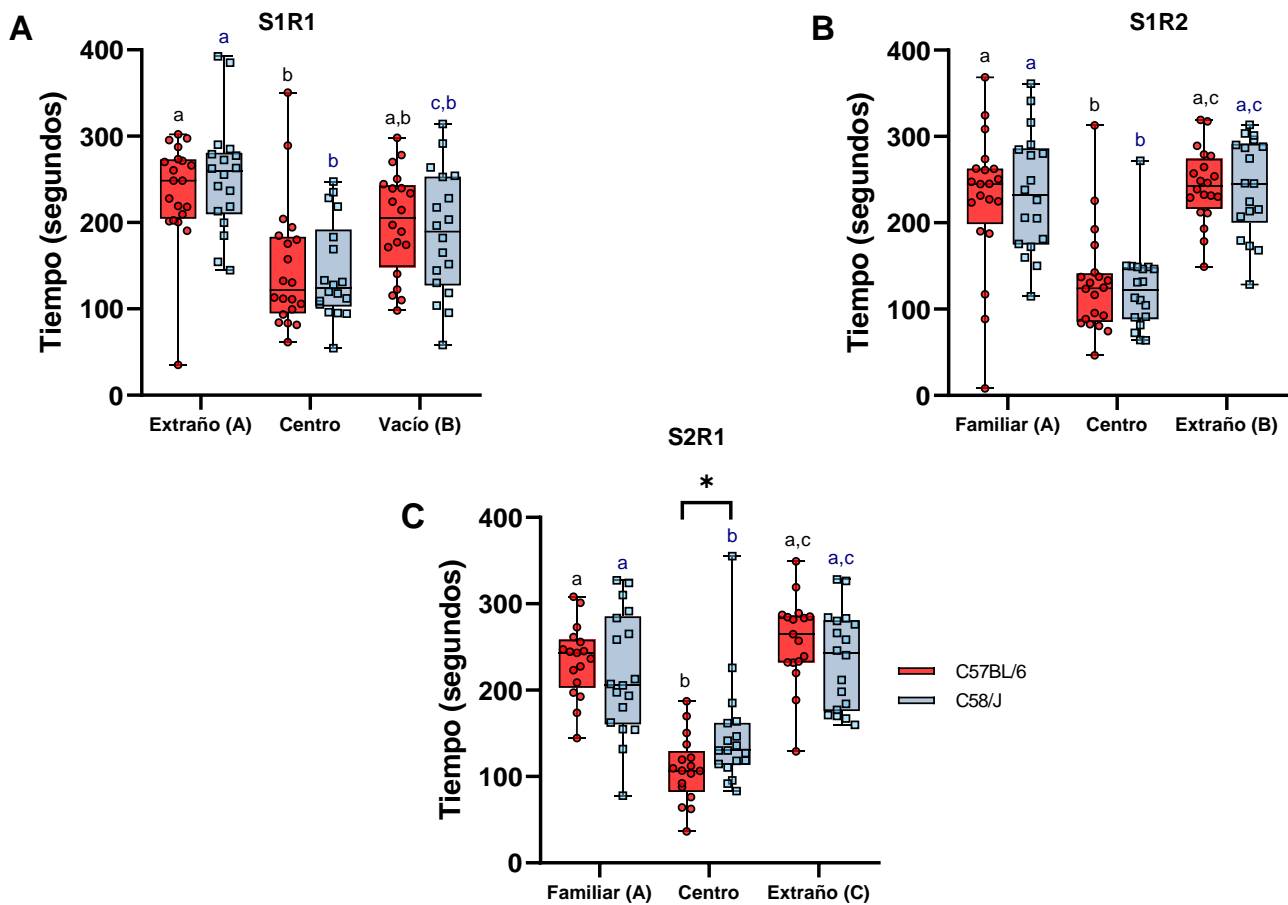
Mientras que a los 10 minutos en C57BL/6 la S1R1: Extraño A-Centro ( $p: 0.0001$ ); S1R2: Extraño A-Centro ( $p: 0.0004$ ), Extraño B-Centro ( $p < 0.0001$ ); S2R1: Extraño A-Centro ( $p < 0.0001$ ), Centro- Extraño C ( $p < 0.0001$ ). En C58/J en la S1R1: Extraño A-Centro ( $p < 0.0001$ ), Extraño A- Vacío B ( $p: 0.0419$ ); S1R2: Extraño A-Centro ( $p < 0.0001$ ), Centro- Extraño B ( $p < 0.0001$ ); S2R1: Extraño A-Centro ( $p: 0.0030$ ), Centro- Extraño C ( $p: 0.0002$ ).

Cada uno de los grupos a los 3 minutos (C57BL/6 y C58/J) (figura 8) en la S1R1 prefieren la zona A donde se encuentra el primer sujeto Extraño A. Tanto en la S1R2 como en la S2R1 pasan el mismo tiempo tanto en la zona A y B. Se aprecia que ambos grupos pasan menos tiempo en cada sesión, existiendo una preferencia a socializar que, a estar en solitario, pese a esto, en las primeras dos sesiones el grupo C58/J pasa aún más tiempo en el centro, en solitario. En comparación con los registros a los 10 minutos (figura 9), no se observan diferencias tan notorias por la preferencia a excepción del tiempo que pasan en el centro, ahora en ambos grupos el tiempo de permanencia es similar en S1R1 y S1R2.



**Figura 7.** Tiempo total de exploración por cuadrante en 3 minutos.

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*), e intragrupo, donde ordinales iguales no indican diferencias estadísticamente significativas y ordinales diferentes sí.



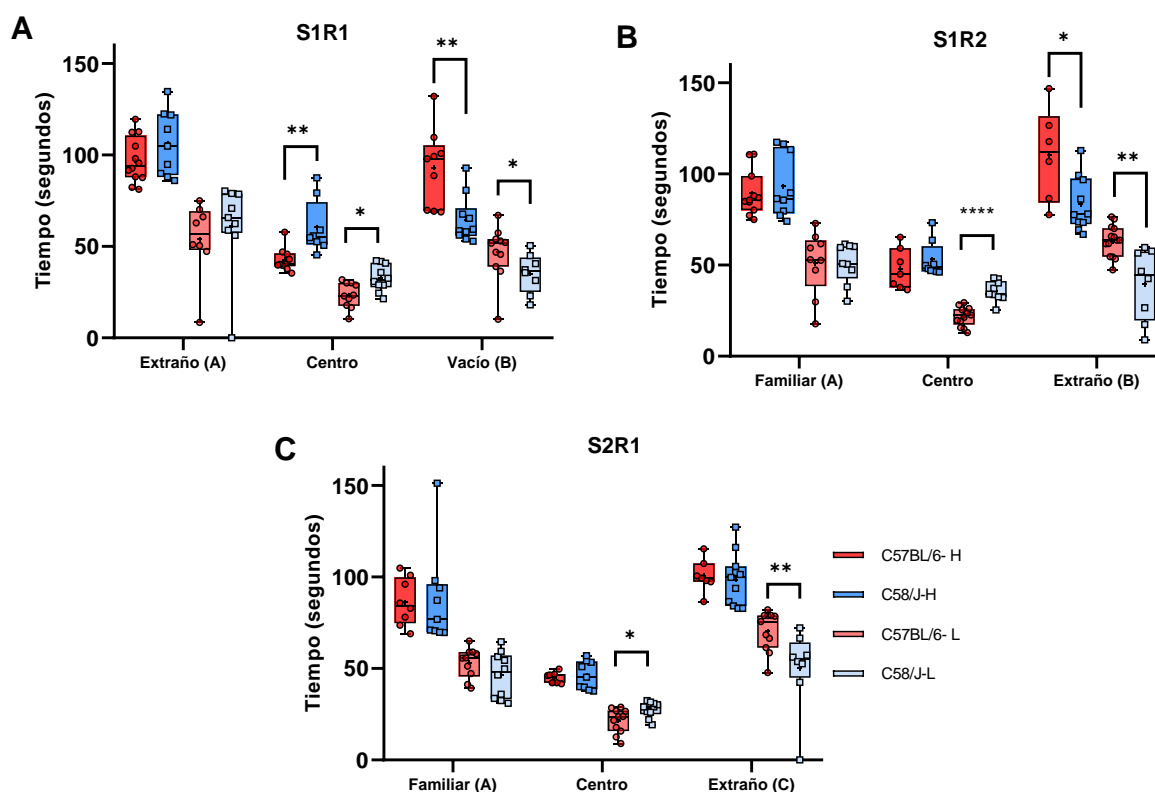
**Figura 8.** Tiempo total de exploración por cuadrante en 10 minutos.

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo, donde ordinales iguales no indican diferencias estadísticamente significativas y ordinales diferentes sí.

Como se mencionó, los datos fueron divididos en High- Low responders para su mejor apreciación. Las siguientes gráficas corresponden a esta división en el tiempo total de exploración por cuadrante a los 3 minutos, se observan diferencias entre grupos en High-S1R1 (p:0.0021) Centro y (p:0.0010) Vacío B, Low-S1R1 (p:0.0137) Centro y (p:0.0259) Vacío B; High-S1R2 (p:0.0242) Extraño B, Low-S1R2 (p< 0.0001) Centro y (p:0.0015) Extraño B; Low-S2R1 (p: 0.0152) Centro y (p:0.0090) Extraño C. A los 10 minutos, no se encontró ninguna diferencia significativa entre grupos en cada una de las sesiones.

En cada una de las figuras se muestran en la parte inferior las comparaciones intragrupo que resultaron en diferencias estadísticamente significativas, muchas de ellas presentan diferencias entre High y Low del mismo grupo, fortaleciendo la decisión de dividir los datos.

En la figura 10, se observa una mejor distribución y en este caso ya encontramos diferencias significativas entre grupos en todos los registros en el tiempo de permanencia en la zona B. Es decir, en las primeras dos sesiones, ambos grupos High y Low tienen diferencias en la zona B, mientras que en S2R1 solo están en el grupo Low. Por otro lado, en la figura 11, no encontramos diferencias significativas en el tiempo de permanencia a los 10 minutos entre grupos.



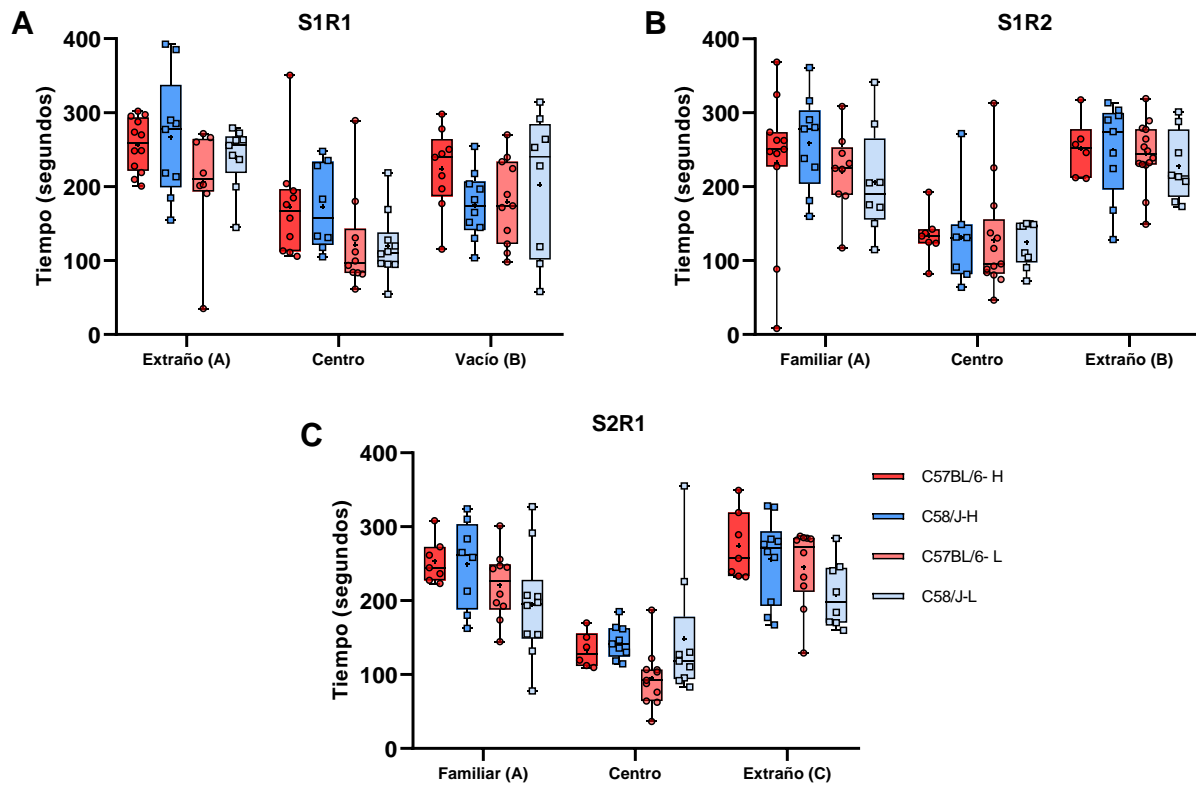
**Figura 9.** High-Low responders. Tiempo total de exploración por cuadrante en 3 minutos

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo indicadas en la tabla de la parte inferior.

**Tabla 2.** Estadísticos High-Low responders. Tiempo total de exploración por cuadrante en 3 minutos

Comparación	Valor de P	
<b>S1R1</b>		
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 H. Centro	0.009	***
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 L. Vacío B	0.0056	**
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 H. Vacío	0.0067	**
C57BL/6 H. Vacío B- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 H. Vacío B- C57BL/6 L. Vacío B	0.0318	*
C58/J H. Extraño A- C58/J L. Centro	<0.0001	****
C58/J H. Extraño A- C58/J L. Vacío B	<0.0001	****
C58/J H. Vacío B -C58/J L. Centro	0.0154	*
C58/J L. Extraño A- C58/J L. Centro	0.0335	*
<b>S1R2</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 H. Centro	0.0130	*
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Familiar A	0.0174	*
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 H. Extraño B	0.0115	*
C57BL/6 H. Extraño B- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 H. Extraño B- C57BL/6 L. Familiar A	0.0164	*
C57BL/6 L. Centro- L. Extraño B	0.0020	**
C58/J H. Familiar A- C58/J H. Centro	0.0377	*
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Familiar A	0.0213	*
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Centro	<0.0001	****
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Extraño B	0.0005	***
C58/J H. Extraño B - C58/J L. Centro	<0.0001	****
C58/J H. Extraño B - C58/J L. Extraño B	0.0037	**
<b>S2R1</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 H. Centro	0.0264	*
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 H. Centro-C57BL/6 H. Extraño C	0.0020	**
C57BL/6 H. Extraño C- C57BL/6 L. Familiar A	0.0102	*
C57BL/6 H. Extraño C- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 L. Centro- L. Extraño C	0.003	***
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Centro	<0.0001	****
C58/J H. Centro-C58/J H. Extraño C	0.0036	**
C58/J H. Extraño C- C58/J L. Familiar A	0.0027	**
C58/J H. Extraño C- C58/J L. Centro	<0.0001	****
C58/J H. Extraño C- C58/J L. Extraño C	0.0411	*





**Figura 10.** High-Low responders. Tiempo total de exploración por cuadrante en 10 minutos

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo indicadas en la tabla de la parte inferior.

**Tabla 3.** Estadísticos High-Low responders. Tiempo total de exploración por cuadrante en 10 minutos

Comparación	Valor de P	
<b>S1R1</b>		
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 H. Centro	0.0364	*
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 L. Centro	0.0002	***
C57BL/6 H. Vacío B- C57BL/6 L. Centro	0.0340	*
C58/J H. Extraño A- C58/J L. Centro	0.0011	**
C58/J L. Extraño A- C58/J L. Centro	0.033	**
<b>S1R2</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Centro	0.0127	*
C57BL/6 H. Centro- C57BL/6 L. Extraño B	0.0307	*
C57BL/6 H. Extraño B- C57BL/6 L. Centro	0.0398	*
C57BL/6 L. Centro- L. Extraño B	0.0021	**
C58/J H. Familiar A- C58/J H. Centro	0.0109	*
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Centro	0.0022	**
C58/J H. Centro- C58/J H. Extraño B	0.0268	*
C58/J H. Extraño B - C58/J L. Centro	0.0065	**
C58/J L. Centro- C58/J L. Extraño B	0.0365	*
<b>S2R1</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Centro	0.0013	**
C57BL/6 H. Centro-C57BL/6 H. Extraño C	0.0279	*
C57BL/6 H. Extraño C- C57BL/6 L. Centro	<0.0001	****
C57BL/6 L. Familiar A- L. Extraño C	0.0094	**
C57BL/6 L. Centro -L. Extraño C	0.0003	***
C58/J H. Familiar A- C58/J H. Centro	0.0337	*
C58/J H. Familiar A-C58/J L. Centro	0.0291	*
C58/J H. Centro -C58/J H. Extraño C	0.0094	**
C58/J H. Extraño C- C58/J L. Centro	0.008	**

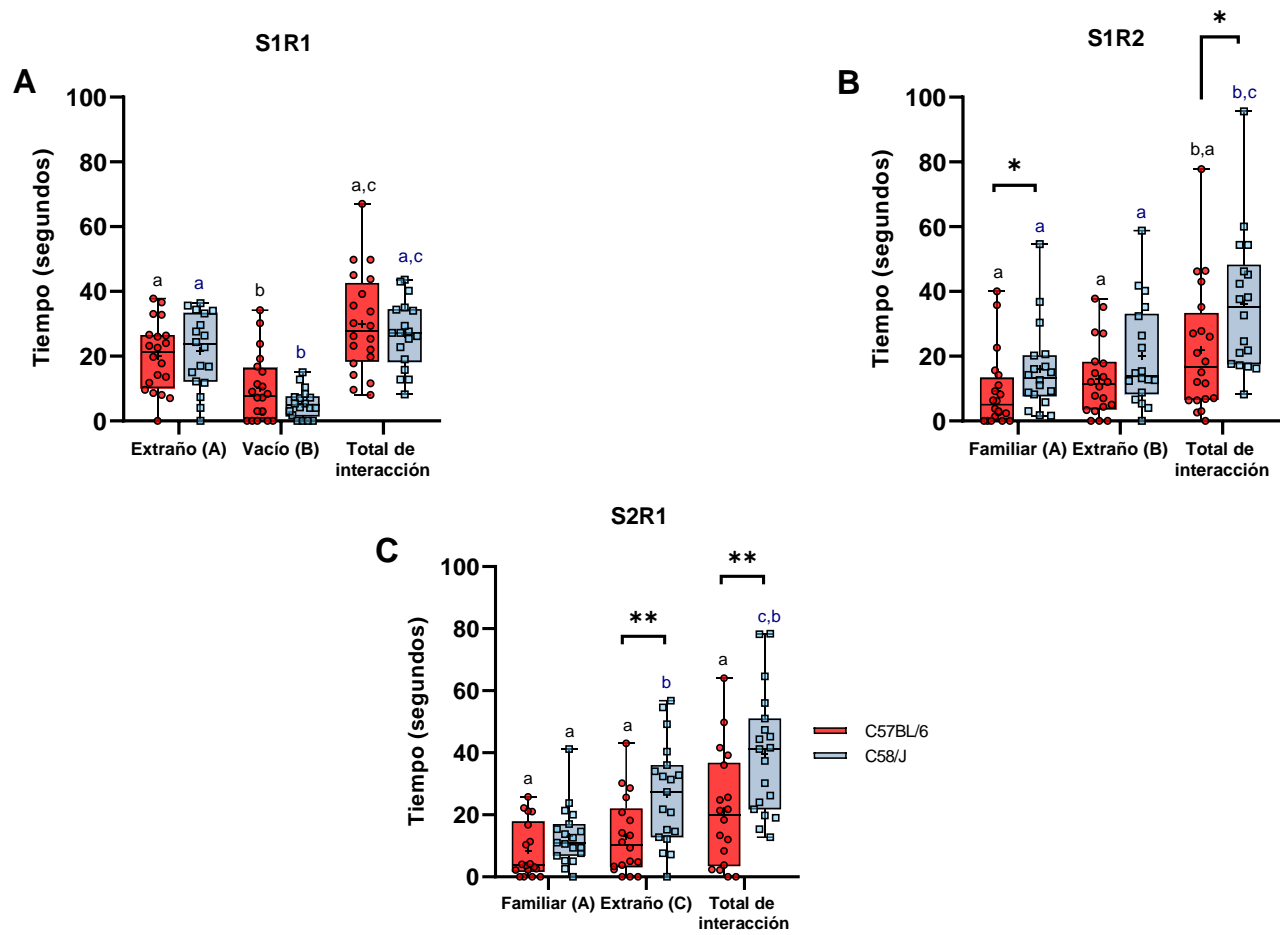
### 6.3 Tiempo de interacción

Se presentan las siguientes gráficas correspondientes al tiempo total de interacción por cuadrante, en donde se observan diferencias entre grupos en la S1R2 en la zona A (p: 0.0264), total de interacción (p: 0.0236), en la S2R2 zona B (p:0.0059) y zona C (p:0.0054) los 3 minutos.

Y a los 10 minutos únicamente se observaron diferencias entre grupos en la S1R2 zona A (p:0.0105), B (p:0.0049) y total de interacción (p:0.0005).

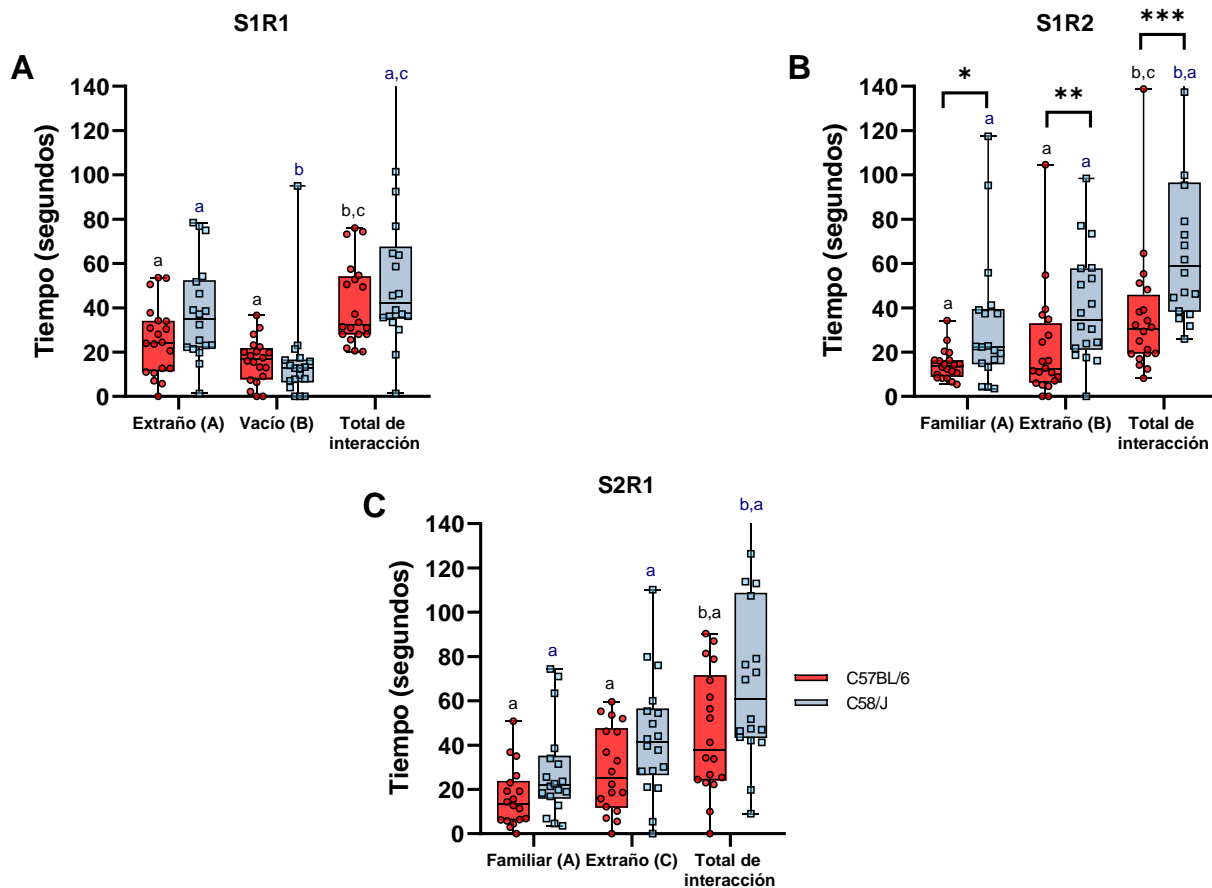
Tanto en los registros S1R2 y S2R1, C58/J tiene un tiempo total de interacción mayor (figura 12), aunque, por separado no alcanzan a ser significativas cada una de las diferencias. La cepa C58/J es quien presenta tanto en la S1R1 y S2R1 diferencias entre zonas, es decir, que existe preferencia por el sujeto nuevo en el primer registro y en el último (como lo indican las ordinales). Mientras que la cepa C57BL/6 solo muestra preferencia por la novedad en el primer registro.

En la figura 13, a los 10 minutos en S1R2 y S2R1 se observa que C58/J ya no tiene preferencia por interactuar más con el individuo nuevo, y en S2R1 ya no existen diferencias significativas entre grupos en el tiempo total de interacción.



**Figura 11.** Tiempo de interacción en 3 minutos.

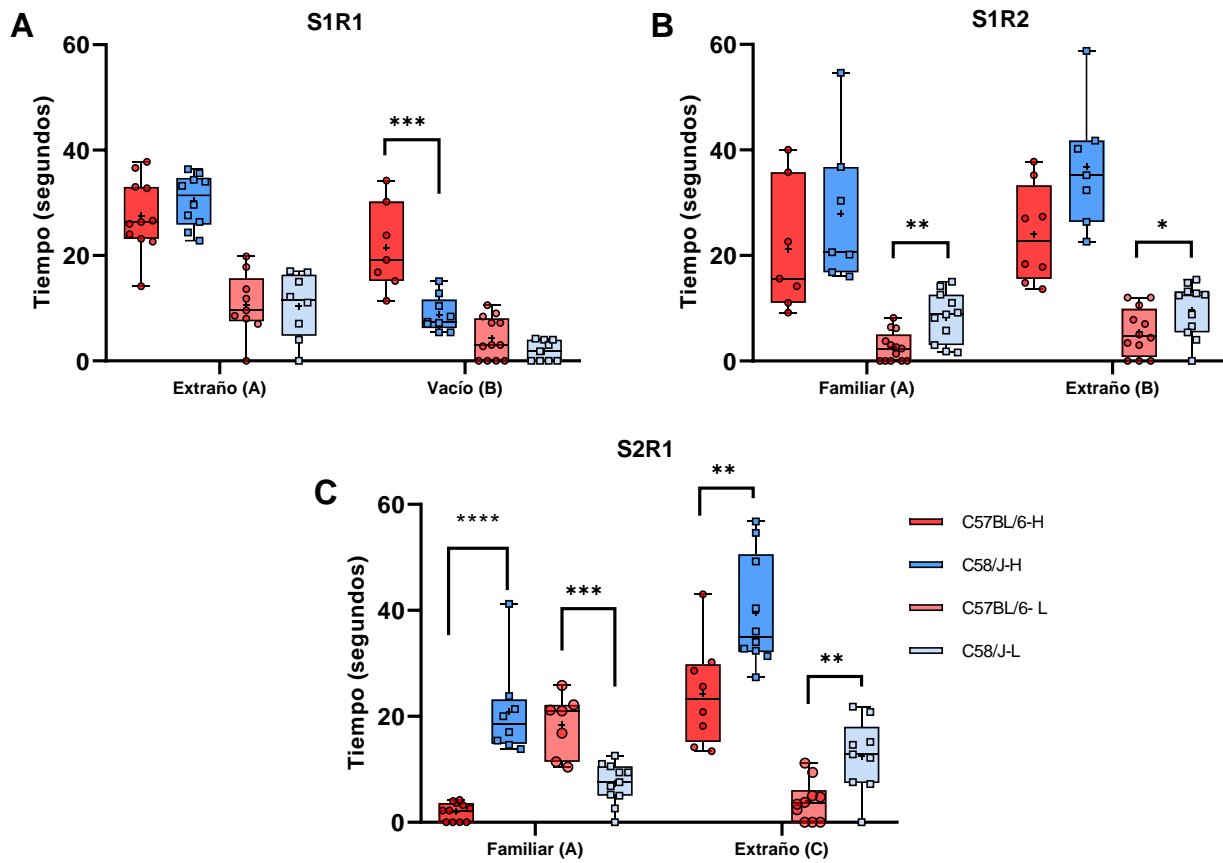
En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo, donde ordinales iguales no indican diferencias estadísticamente significativas y ordinales diferentes sí.



**Figura 12.** Tiempo de interacción en 10 minutos.

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo, donde ordinales iguales no indican diferencias estadísticamente significativas y ordinales diferentes sí.

A diferencia del tiempo total de permanencia, en las gráficas de interacción se puede apreciar que, a pesar de pasar cierto tiempo en una zona, no necesariamente se encontraba interactuando con el sujeto. En el caso de High-C58/J, fue hasta los 10 minutos que observamos una mayor interacción con el sujeto familiar A (figura 14 y 15), aunque en el tiempo total de permanencia ya no existían diferencias significativas a los 10 minutos (figura 9)

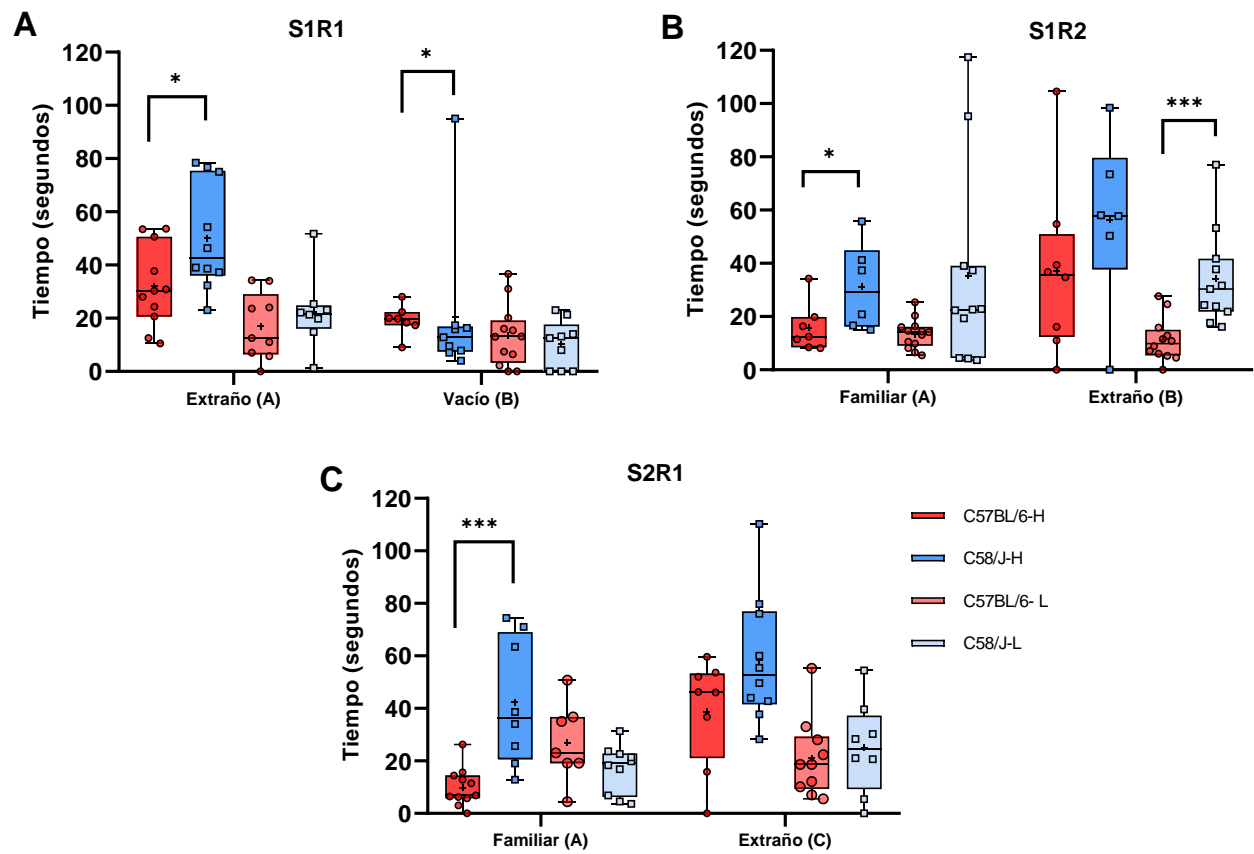


**Figura 13.** Tiempo de interacción en 3 minutos.

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo indicadas en la tabla de la parte inferior.

**Tabla 4.** Estadísticos Tiempo de interacción en 3 minutos.

Comparación	Valor de P	
<b>S1R1</b>		
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 L. Extraño A	0.0112	*
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 L. Vacío B	<0.0001	****
C57BL/6 H. Vacío B- C57BL/6 L. Vacío B	0.0036	**
C58/J H. Extraño A- C58/J H. Vacío B	0.0188	*
C58/J H. Extraño A- C58/J L. Extraño A	0.0351	*
C58/J H. Vacío B -C58/J L. Vacío B	<0.0001	****
<b>S1R2</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Familiar A	0.0009	***
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Extraño B	0.0305	*
C57BL/6 H. Extraño B- C57BL/6 L. Familiar A	<0.0001	****
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Familiar A	0.0045	**
C58/J H. Familiar A- C58/J L. Extraño B	0.0164	*
C58/J H. Extraño B- C58/J L. Familiar A	0.0003	***
C58/J H. Extraño B- C58/J L. Extraño B	0.0013	**
<b>S2R1</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 H. Extraño C	0.0001	***
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 L. Familiar A	0.0020	**
C57BL/6 H. Extraño C -C57BL/6 L. Extraño C	0.0032	**
C57BL/6 L. Familiar A- C57BL/6 L. Extraño C	0.0274	*
C58/J H. Familiar A- C58/J H. Extraño C	0.0164	*
C58/J H. Extraño C -C58/J L. Familiar A	<0.0001	****
C58/J H. Extraño C- C58/J L. Extraño C	0.0031	**



**Figura 14.** Tiempo de interacción en 10 minutos

En donde se marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos, donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*), 0.0002 (\*\*\*) y <0.0001 (\*\*\*\*); e intragrupo indicadas en la tabla de la parte inferior.

**Tabla 5.** Estadísticos Tiempo de interacción en 10 minutos

Comparación	Valor de P	
<b>S1R1</b>		
C57BL/6 H. Extraño A- C57BL/6 L. Vacío B	0.0203	*
C58/J H. Extraño A- C58/J H. Vacío B	0.0053	**
C58/J H. Vacío B -C58/J L. Vacío B	0.0003	***
<b>S1R2</b>		
C57BL/6 H. Extraño B- C57BL/6 L. Familiar B	0.0408	*
<b>S2R1</b>		
C57BL/6 H. Familiar A- C57BL/6 H. Extraño C	0.0071	**
C58/J H. Extraño C -C58/J L. Familiar A	0.0006	***
C58/J H. Extraño C- C58/J L. Extraño C	0.0421	*



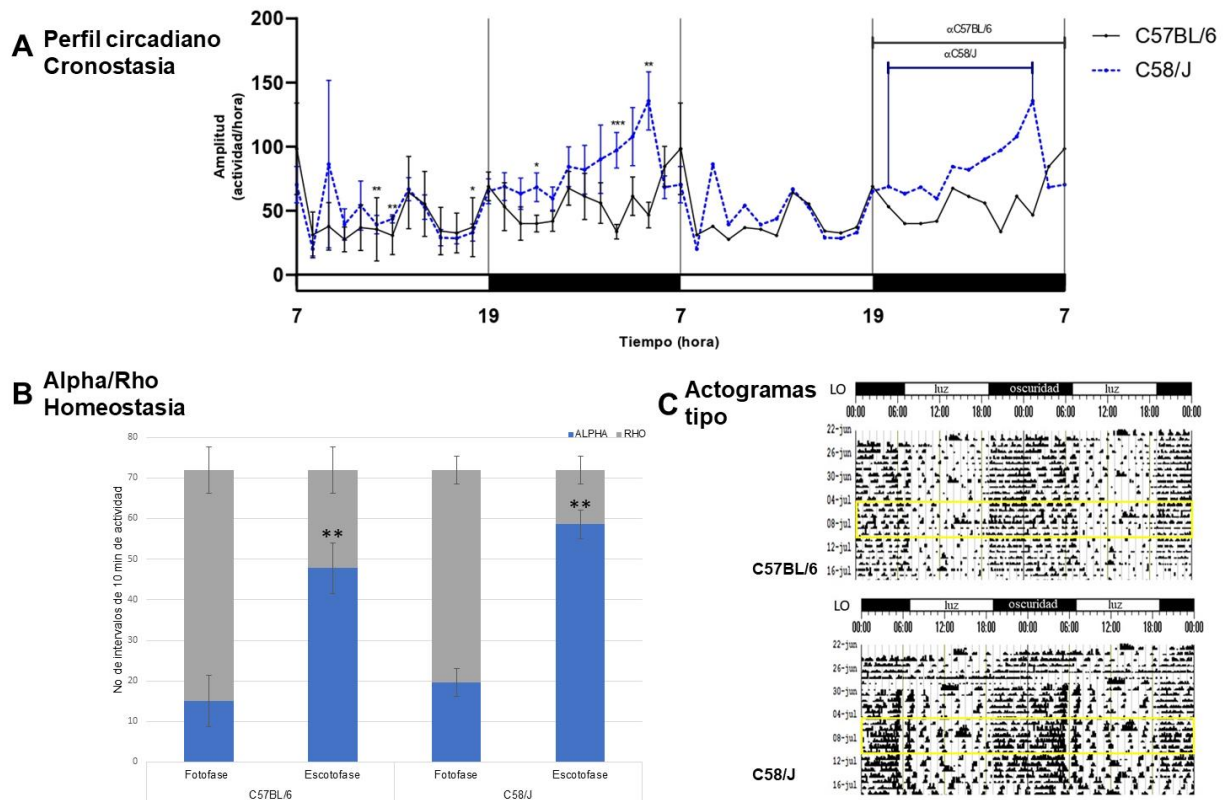
### 6.5 Perfil circadiano y Actograma tipo

En el gráfico de Perfil circadiano (figura 16 A), en primera instancia se observa como el patrón temporal de distribución  $\alpha$  esta reducido con respecto al control, relacionado a un retraso de fase de 60 minutos en  $\alpha$  (actividad) y adelanto de 120 minutos en  $\rho$  (reposo), es decir, un total de 9 horas en la fase  $\alpha$  y 15 horas en la fase  $\rho$ , lo que indica una alteración en la sincronización del ritmo de actividad y una posible alteración del reloj biológico; mientras en el grupo independiente C57BL/6 la duración de  $\alpha$  (actividad) corresponde a 12 horas y en  $\rho$  (reposo) a 12 horas.

El gráfico de Alpha/Rho (figura 16 B) observamos una clara diferencia en la actividad de cada uno de los grupos ( $p$ : 0.0014), indicando que no solo se distribuye de manera distinta la actividad de cada uno de los grupos, sino que el total de esta es diferente, es decir, la cepa C58/J presenta mayor actividad total en su ritmo de actividad/reposo y, además, esta se presenta en un intervalo menor de tiempo.

Los actogramas (figura 16 C) representativos de los grupos independientes (C57BL/6 y C58/J), se tomaron en cuenta para realizar el Gráfico de Perfil circadiano, estos nos permiten observar su ciclo de actividad/reposo e indirectamente, si el mecanismo endógeno de regulación circadiana funciona adecuadamente.

En el caso de los ratones, al ser animales nocturnos, la actividad principal se presenta en la noche, y en el caso del grupo control C57BL/6 se muestra un ritmo circadiano muy estable. Por otro lado, en el grupo C58/J se observa un *morning* muy marcado a las 5:00 horas.



**Figura 15.** Análisis de Perfil Circadiano, Alpha/Rho y Actograma tipo

**A.** Gráfico de Perfil circadiano (double-plotted  $\pm$ SEM) de un registro de 5 días con fotoperiodo 12:12 LO con encendido de luces a las 7:00 y apagado a las 19:00 horas. Se señala el periodo de actividad  $\alpha$  de cada grupo independiente y mediante una prueba de *U Mann-Whitney* se indican las diferencias estadísticamente significativas entre grupos (C57BL/6 y C58/J) en el aumento de actividad a las 12 horas (\*\*), 13 horas (\*\*), 18 horas (\*), 22 horas (\*), 3 horas (\*\*\*) y 5 horas (\*\*), donde p-value: 0.0332 (\*), 0.0021(\*\*) y 0.0002 (\*\*\*) . **B.** Gráfico Alpha/Rho, donde se representa la homeostasia de cada grupo de acuerdo con su fase (fotofase/escotofase), las diferencias significativas se indican a través de (\*\*) obtenidas a través de un ANOVA 1 vía. **C.** Actogramas (Double-Plot) representativos de los grupos independientes C57BL/6 (control) derecha y C58/J (experimental) izquierda. Los actogramas corresponden a cada una de las cepas de los grupos independientes en un fotoperiodo 12:12 LO, con encendido de las luces a las 7:00 y apagado a las 19:00 horas. En el rectángulo amarillo se señalan los 5 días de registro, del 5 de julio al 10 de julio, que fueron considerados para el análisis de perfil circadiano. Se utilizó *ActiView* (ActiView™; Minimitter Co., Sunriver, Oregon, USA) para visualizar el actograma.

## 7. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la prueba paradigma de tres cámaras basada en la preferencia por la novedad social, nos da como resultado la capacidad del ratón para distinguir entre dos congéneres y la preferencia por el extraño más nuevo; nos mostraron en un inicio un tiempo de permanencia en la zona sin diferencias aparentes, es decir, no existía preferencia por la zona donde se encontrará el sujeto familiar o extraño, destacando que tanto a los 3 como a los 10 minutos solo se encontraron diferencias entre grupos en el tiempo de permanencia en la zona centro cuando se analizan al grupo de ratones sin distinguir entre *High o Low responders* lo que indica que si bien no muestran una preferencia por zona A o B, los ratones C58/J pasan una cantidad de tiempo mayor en solitario (zona Centro) que en las zonas donde se encuentra un individuo.

Por otro lado, se ha discutido la posibilidad de que la hiperactividad esté relacionada con la disminución de la sociabilidad (Ryan et al., 2010) no obstante, no se ha reportado mayor actividad en ratones C58/J a comparación del grupo control en campo abierto (Bailey et al., 2008) y en este caso, si encontramos una mayor actividad distribuida en un intervalo más corto (figura 16 B). En estudios posteriores, se podrían cuantificar en la prueba tanto las estereotipias como el número de cruces, saltos verticales, parado en sus cuartos traseros y acicalamiento para compararlos entre grupos. así como pararse continuamente en sus cuartos traseros.

Cuando nos basamos en el tiempo de interacción con el sujeto, es la cepa C58/J quien en la mayoría de los registros presenta una mayor interacción con los sujetos y preferencias por el

individuo nuevo en el primer registro y en el último, que, aunque no logre ser significativa en todos los registros y zonas, se observa una tendencia, contrario a lo reportado en la literatura. Algo a destacar es que, con el paso del tiempo, la cepa C58/J pierde el interés por interactuar con el individuo extraño.

Cabe mencionar que en estudios como el de Ryan y cols, 2010, no se tomó en cuenta el tiempo en la cámara central, y contrario a lo que se obtuvo en el presente trabajo, la cepa C58/J presenta poca sociabilidad en esta prueba. Esto puede deberse entre otros factores, a los criterios tomados en cuenta para contabilizar como “interacción”, el alojamiento de los animales antes y después de la prueba ya que suelen ser más sensibles a estímulos como el ruido, olores y luz que pueden llegar a estresarlos, aunado a que los individuos con autismo tienen déficit en la memoria episódica y espacial, por lo que al realizar la prueba 48 hrs. después puede que no reconozcan a su congénere con quien ya habían interactuado. En estudios se ha encontrado que los individuos con autismo tienden a tener mayores grados de soledad que un neurotípico, si bien, pueden sentir confort y seguridad cerca de un “familiar” o personas, pero no necesariamente interactuar con ellas (Bauminger et al., 2003).

La conducta social se basa en la capacidad de comunicarse correctamente con otros, así como sentir, procesar e interpretar las señales sociales en ambos sentidos, todo esto mediado por el conocido “cerebro social” (Barak y Feng, 2016); como parte del déficit en el TEA encontramos un deterioro en la interacción social, incapacidad de desarrollar relaciones, falta de reciprocidad social y emocional, falta de interés hacia las emociones e intereses de los demás, déficit en la comunicación (habla y lenguaje) (Barak y Feng, 2016; Duraiappah et al., 2020).

Estos déficits están presentes desde las primeras etapas de vida de los individuos, por ejemplo, en la falta de preferencia de los recién nacidos a las voces y caras comparado con otros sonidos y estímulos, en consecuencia funcionan como un punto fundamental en criterios de diagnóstico, por lo que su investigación es de particular relevancia no solo para mejora continua de la persona, también para una intervención temprana y un tratamiento adecuado que participe en la mejora de calidad de vida e incluso de independencia de los individuos.

Parte importante del aporte de este trabajo es el hallazgo de que la cepa C58/J presenta esos déficits en la interacción social, similares a los que pueden presentarse en las personas con TEA no solo en el desarrollo primario sino a largo plazo. Dado que la complejidad de la conducta social no es fácil de estudiar ni trasladar de animales a humanos, el que los resultados obtenidos no sean del todo respaldados por la literatura, da pauta a la división de datos que se realizó, con el fin de encontrar si entre grupos existían subgrupos que explicaran lo que conocemos como *espectro*.

Al dividir los datos, se encontró que estos podían agruparse en *High y Low responders*, similar a lo que comúnmente era conocido como autismo de alto y bajo funcionamiento, ahora términos obsoletos ya no utilizados, pero que nos permiten dar paso para considerar a lo que ahora llamamos niveles de severidad en el TEA, basados en el apoyo que necesitan en los dominios de comunicación social, lenguaje y conductas restringidas y repetitivas, de acuerdo al DSM-V (American Psychiatric Association, 2013).

El encontrar diferencias entre estos grupos, nos habla de lo que ya se ha mencionado, una perspectiva dimensional (Zúñiga et al., 2017), así como ya había sido discutido por otros

autores en la antigüedad como Asperger en 1943, esto, comparado con los resultados obtenidos, fortalece el uso del modelo C58/J en futuras investigaciones relacionadas con el TEA.

Una de las grandes ventajas del modelo como se ha venido comentando es la presencia espontánea de comportamientos similares al autista desde etapas tempranas del desarrollo, según reportes desde los 6 días de edad (Moy et al., 2008; Ryan et al., 2010; Teng et al., 2013), el no necesitar intervención farmacológica o genética nos ayuda a estudios principalmente del autismo idiopático, el cual no está relacionado con un gen en particular (Casanova et al., 2020).

El TEA, al ser un trastorno heterogéneo no solo en su etiología, sino también en su evolución y manifestación de características y síntomas, está ligado a comorbilidades (Zúñiga et al., 2017) y factores sociales que se relacionan con un incremento de problemas conductuales (Hervás y Rueda, 2018). En el perfil circadiano, al encontrar una reducción en la distribución de  $\alpha$  (9 horas) con picos de actividad, respecto al control (12 horas) se puede relacionar con las alteraciones en el sueño y ciclo circadiano que presentan los individuos con TEA, aunado a un déficit en la síntesis de melatonina, exacerbado sus comportamientos repetitivos y otras estereotipias, así como su interacción y conducta social (Carmassi et al., 2019).

Las personas con TEA, en su mayoría presentan un tiempo de sueño menor y en algunos casos dificultades para despertarse por la mañana a diferencia de las personas neurotípicas, aunque, los resultados obtenidos pueden estar más dirigidos, por ejemplo, a individuos con TEA y alguna comorbilidad, como el TDAH, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, trastorno obsesivo compulsivo, etc (Mazzone et al., 2018; Bougeard et al., 2021).

## 8. CONCLUSIÓN

La aplicación de determinadas herramientas, tanto conductuales, neurofisiológicas y de análisis complejo, nos permitirán conocer y validar los resultados en diferentes modelos animales, pero en particular en la cepa C58/J. La cual ha demostrado ser una buena unidad experimental para el modelo de autismo ya que como se demuestra en este trabajo, presenta características conductuales y estereotipias similares al trastorno descrito en humanos (TEA). Por lo que su uso en la exploración y el estudio de este trastorno tanto a edades tempranas como en la adulta resulta de gran relevancia, ya que incluye los déficits en el enfoque social, comportamientos repetitivos y restrictivos, resaltando que no involucra la exposición a un elemento exógeno o la modificación genética, estos comportamientos y déficits se dan de forma espontánea.

Por otro lado, aunque el paradigma de tres cámaras muestra claras deficiencias en la parte conductual, si nos permitió delimitar a dos grupos como *High* y *Low responders*, además no había sido reportado el análisis en la cámara central, que en este trabajo nos permitió encontrar un arreglo en la respuesta conductual y su análisis diferente a lo reportado por otros autores, por lo que es evidente que estudios de análisis complejo deben ser aplicados en los modelos animales, para entender mejor las diferentes neurotipias, así como los mecanismos involucrados en los circuitos cerebrales que modulan respuestas sociales, de atención y de integración con el entorno.

## 9. REFERENCIAS

**Adolphs R.** (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 231–239. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00202-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00202-6)

*American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical of Mental Disorders.* (2018). Washington, DC: American. Psychiatric. Association.

**Asperger, H.** (1944). Die “autistischen Psychopathen” im Kindersalter. *Archive fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76–136.

**Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., y Rutter, M.** (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25(1), 63–77. <https://doi.org/10.1017/s0033291700028099>

**Barak, B., y Feng, G.** (2016). Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. *Nature Neuroscience*, 19(6), 647–655. <https://doi.org/10.1038/nn.4276>

**Bauminger, N., Shulman, C., y Agam, G.** (2003). Peer interaction and loneliness in high-functioning children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(5), 489–507. <https://doi.org/10.1023/a:1025827427901>

**Blick, M., Pulchalski, B., Bolaños, V., Wolfe, K., Green, M. y Ryan B.** (2015). Novel object exploration in the C58/J mouse model of autistic-like behavior. *Behavioural Brain Research*. 282: 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.030>

**Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A., y Rutter, M.** (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 35(5), 877–900. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb02300.x>



**Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., y Buitelaar, J. (2021).** Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 744709. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.744709>

**Cantwell, D. P., Baker, L., y Rutter, M. (1979).** Families of autistic and dysphasic children. I. Family life and interaction patterns. *Archives of General Psychiatry*, 36(6), 682–687. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780060072008>

**Carmassi, C., Palagini, L., Caruso, D., Masci, I., Nobili, L., Vita, A., y Dell'Osso, L. (2019).** Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder: Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 366. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00366>

**Casanova, M. F., Casanova, E. L., Frye, R. E., Baeza-Velasco, C., LaSalle, J. M., Hagerman, R. J., Scherer, S. W., y Natowicz, M. R. (2020).** Editorial: Secondary vs. Idiopathic Autism. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 297. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00297>

**Chugani, D. C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J. J., Lee, J., y Chugani, H. T. (1999).** Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Annals of Neurology*, 45(3), 287–295. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9)

**Clapcote, S. J., Lipina, T. V., Millar, J. K., Mackie, S., Christie, S., Ogawa, F., Lerch, J. P., Trimble, K., Uchiyama, M., Sakuraba, y., Kaneda, H. (2007).** Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron*. 54, 387-402 <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.04.015>

**Cohner**, Sean, "'Autistic Disturbances of Affective Contact" (1943), by Leo Kanner". Embryo Project Encyclopedia (2014-05-23). ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/7895>.

**Colle**, L., Baron-Cohen, S., y Hill, J. (2007). Do children with autism have a theory of mind? A non-verbal test of autism vs. specific language impairment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 37(4), 716-723. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0198-7>

**Corbett**, B. A., Schupp, C. W., Levine, S., y Mendoza, S. (2009). Comparing cortisol, stress, and sensory sensitivity in children with autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2(1), 39–49. <https://doi.org/10.1002/aur.64>

**Crawley** J. N. (2008). Behavioral phenotyping strategies for mutant mice. *Neuron*, 57(6), 809–818. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.03.001>

**Cubala-Kucharska** M. (2010). The review of most frequently occurring medical disorders related to aetiology of autism and the methods of treatment. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70(2), 141–146.

**Duraiappah**, Anantha y Mercier, Julien y Singh, Nandini. (2020). Rethinking Learning - Summary for Decision Makers.

**Ergaz**, Z., Weinstein-Fudim, L., y Ornoy, A. (2016). Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 64, 116–140. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.024>

**Faure**, A., Pittaras, E., Nosjean, A., Chabout, J., Cressant, A., y Granon, S. (2017). Social behaviors and acoustic vocalizations in different strains of mice. *Behavioural Brain Research*, 320, 383–390. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.003>

**Fernández, M., Mollinedo-Gajate, I., y Peñagarikano, O. (2018).** Neural Circuits for Social Cognition: Implications for Autism. *Neuroscience*, 370, 148–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.013>

**Fletcher, P. C., Happé, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., y Frith, C. D. (1995).** Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, 57(2), 109–128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(95\)00692-r](https://doi.org/10.1016/0010-0277(95)00692-r)

**Geschwind, D. H. (2009).** Advances in autism. *Annual Review of Medicine* (Vol. 60, pp. 367–380). <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.053107.121225>

**Giza, J., Urbanski, M. J., Prestori, F., Bandyopadhyay, B., Yam, A., Friedrich, V., Kelley, K., D'Angelo, E., y Goldfarb, M. (2010).** Behavioral and cerebellar transmission deficits in mice lacking the autism-linked gene islet brain-2. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(44), 14805–14816. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1161-10.2010>

**Goldson, E. (2016).** Advances in Autism—2016. *Advances in Pediatrics* (Vol. 63, Issue 1, pp. 333–355). *Academic Press Inc.* <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.014>

**Gómez Echeverry, I. (2010).** Ciencia Cognitiva, Teoría de la Mente y autismo. *Pensamiento Psicológico*, 8(15), 113-123.

**Hervás A, Rueda I. (2018)** Alteraciones de conducta en los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*.66 (Supl. 1): S31-S38. doi: 10.33588/rn.66S01.2018031

**Hofmann, H. A., Beery, A. K., Blumstein, D. T., Couzin, I. D., Earley, R. L., Hayes, L. D., Hurd, P. L., Lacey, E. A., Phelps, S. M., Solomon, N. G., Taborsky, M., Young, L. J., y Rubenstein, D. R. (2014).** An evolutionary framework for studying mechanisms of social

behavior. *Trends in Ecology and Evolution*, 29(10), 581–589.

<https://doi.org/10.1016/j.tree.2014.07.008>

**Jordán-Cristóbal**, Carlos M. (2015). Trastorno del espectro del autismo: implicaciones en la práctica clínica de una conceptualización basada en el déficit. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(128), 775-787. <https://dx.doi.org/10.4321/S0211-57352015000400006>

**Jovevska**, S., Richdale, A. L., Lawson, L. P., Uljarević, M., Arnold, S. R. C., y Trollor, J. N. (2020). Sleep Quality in Autism from Adolescence to Old Age. *Autism in Adulthood: Challenges and Management*, 2(2), 152–162. <https://doi.org/10.1089/aut.2019.0034>

**Kaidanovich-Beilin**, O., Lipina, T., Vukobradovic, I., Roder, J., y Woodgett, J. R. (2011). Assessment of social interaction behaviors. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (48), 2473. <https://doi.org/10.3791/2473>

**Kanner**, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2(3), 217–250. [http://mail.neurodiversity.com/library\\_kanner\\_1943.pdf](http://mail.neurodiversity.com/library_kanner_1943.pdf)

**Kazdoba**, T. M., Leach, P. T., Yang, M., Silverman, J. L., Solomon, M., y Crawley, J. N. (2016). Translational Mouse Models of Autism: Advancing Toward Pharmacological Therapeutics. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 28, 1–52. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2015\\_5003](https://doi.org/10.1007/7854_2015_5003)

**Kennedy**, D. P., y Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 559–572. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.006>

**Kim**, K. C., Kim, P., Go, H. S., Choi, C. S., Yang, S. I., Cheong, J. H., Shin, C. Y., y Ko, K. H. (2011). The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in

Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, 201(2), 137–142.

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.018>

**Kuljis**, D. A., Loh, D. H., Truong, D., Vosko, A. M., Ong, M. L., McClusky, R., Arnold, A. P., y Colwell, C. S. (2013). Gonadal- and sex-chromosome-dependent sex differences in the circadian system. *Endocrinology*, 154(4), 1501–1512. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1921>

**Kwon**, C. H., Luikart, B. W., Powell, C. M., Zhou, J., Matheny, S. A., Zhang, W., Li, Y., Baker, S. J., y Parada, L. F. (2006). Pten regulates neuronal arborization and social interaction in mice. *Neuron*, 50(3), 377–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.023>

**Labbé**, A., Diaz, Venegas, J., Uribe, R. y Cárcamo, C. (2019). Cognición Social: Conceptos y Bases Neurales. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 57(4), 365-376. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272019000400365>

**Langford**, D. J., Cragger, S. E., Shehzad, Z., Smith, S. B., Sotocinal, S. G., Levenstadt, J. S., Chanda, M. L., Levitin, D. J., y Mogil, J. S. (2006). Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5782), 1967–1970. <https://doi.org/10.1126/science.1128322>

**Mapelli**, L., Soda, T., D'Angelo, E., y Prestori, F. (2022). The Cerebellar Involvement in Autism Spectrum Disorders: From the Social Brain to Mouse Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3894. <https://doi.org/10.3390/ijms23073894>

**Matsuo**, T., Hattori, T., Asaba, A., Inoue, N., Kanomata, N., Kikusui, T., Kobayakawa, R., y Kobayakawa, K. (2015). Genetic dissection of pheromone processing reveals main olfactory system-mediated social behaviors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(3), E311–E320. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416723112>

**Mazzone**, L., Postorino, V., Siracusano, M., Riccioni, A., y Curatolo, P. (2018). The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *Journal of Clinical Medicine*, 7(5), 102. <https://doi.org/10.3390/jcm7050102>

**McFarlane**, H. G., Kusek, G. K., Yang, M., Phoenix, J. L., Bolivar, V. J., y Crawley, J. N. (2008). Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. *Genes, Brain, and Behavior*, 7(2), 152–163. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00330.x>

**Miller**, E. K., y Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>

**Morrison**, K. E., DeBrabander, K. M., Jones, D. R., Ackerman, R. A., y Sasson, N. J. (2020). Social Cognition, Social Skill, and Social Motivation Minimally Predict Social Interaction Outcomes for Autistic and Non-Autistic Adults. *Frontiers in Psychology*, 11, 591100. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.591100>

**Moy**, S. S., Nadler, J. J., Perez, A., Barbaro, R. P., Johns, J. M., Magnuson, T. R., Piven, J., y Crawley, J. N. (2004). Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes, Brain, and behavior*. 3, 287-302. <https://doi.org/10.1111/j.1601-1848.2004.00076.x>

**Moy**, S. S., Nadler, J. J., Poe, M. D., Nonneman, R. J., Young, N. B., Koller, B. H., Crawley, J. N., Duncan, G. E., y Bodfish, J. W. (2008). Development of a mouse test for repetitive, restricted behaviors: relevance to autism. *Behavioural Brain Research*, 188(1), 178–194. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.10.029>

**Moy**, S.S., Riddick, N. V., Nikolova, V. D., Teng, B. L., Agster, K. L., Nonneman, R. J., Young, N. B., Baker, L. K., Nadler, J. J., y Bodfish, J. W. (2014). Repetitive behavior profile

and supersensitivity to amphetamine in the C58/J mouse model of autism. *Behavioural Brain Research*, 259, 200–214. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.052>

**Patterson** P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural Brain Research*, 204(2), 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.016>

**Peñagarikano**, O., Abrahams, B. S., Herman, E. I., Winden, K. D., Gdalyahu, A., Dong, H., Sonnenblick, L. I., Gruver, R., Almajano, J., Bragin, A., Golshani, P., Trachtenberg, J. T., Peles, E., y Geschwind, D. H. (2011). Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell*, 147(1), 235–246. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.040>

**Pérez-Rivero**, P. y Martínez G., L. 2014. Perfiles cognitivos en el Trastorno Autista de Alto Funcionamiento y el Síndrome de Asperger. *CES Psicología*, 7(1), 141-155.

**Premack**, D. y Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526. doi:10.1017/S0140525X00076512

**Richdale**, A. L., y Schreck, K. A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, and possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Medicine Reviews*, 13(6), 403-411. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.02.003>

**Ripperger**, J. A., Jud, C., y Albrecht, U. (2011). The daily rhythm of mice. *FEBS Letters*, 585(10), 1384–1392. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.02.027>

**Rosen**, N. E., Lord, C., y Volkmar, F. R. (2021). The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-V and Beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(12), 4253–4270. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>

**Ryan**, B. C., Young, N. B., Crawley, J. N., Bodfish, J. W., y Moy, S. S. (2010). Social deficits, stereotypy and early emergence of repetitive behavior in the C58/J inbred mouse

strain. *Behavioural Brain Research*, 208(1), 178–188.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.031>

**Ryan**, B. C., Young, N. B., Crawley, J. N., Bodfish, J. W., y Moy, S. S. (2010). Social deficits, stereotypy, and early emergence of repetitive behavior in the C58/J inbred mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 208(1), 178–188.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.031>

Samsam, M., Ahangari, R., y Naser, S. A. (2014). Pathophysiology of autism spectrum disorders: revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World Journal of Gastroenterology*, 20(29), 9942–9951. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9942>

**Shu**, T., Wu, T., Pang, M., Liu, C., Wang, X., Wang, J., Liu, B., y Rong, L. (2016). Effects and mechanisms of melatonin on neural differentiation of induced pluripotent stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 474(3), 566–571.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.108>

**Silberman**, S. (2015) *Neurotribes: The Legacy of Autism and the Future of Neurodiversity*. Avery, New York.  
<https://doi.org/10.1353/anq.2015.0057>

**Silverman**, J. L., Thurm, A., Ethridge, S. B., Soller, M. M., Petkova, S. P., Abel, T., Bauman, M. D., Brodtkin, E. S., Harony-Nicolas, H., Wöhr, M., y Halladay, A. (2022). Reconsidering animal models used to study autism spectrum disorder: Current state and optimizing future. *Genes, Brain, and Behavior*, 21(5), e12803.  
<https://doi.org/10.1111/gbb.12803>

**Silverman**, J. L., Yang, M., Lord, C., y Crawley, J. N. (2010). Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(7), 490–502.  
<https://doi.org/10.1038/nrn2851>



**Socaciu**, A. I., Ionuț, R., Socaciu, M. A., Ungur, A. P., Bârsan, M., Chiorean, A., Socaciu, C., y Râjnoveanu, A. G. (2020). Melatonin, an ubiquitous metabolic regulator: functions, mechanisms and effects on circadian disruption and degenerative diseases. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 21(4), 465–478. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09570-9>

**Speed**, H. E., Kouser, M., Xuan, Z., Reimers, J. M., Ochoa, C. F., Gupta, N., Liu, S., y Powell, C. M. (2015). Autism-Associated Insertion Mutation (InsG) of Shank3 Exon 21 Causes Impaired Synaptic Transmission and Behavioral Deficits. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(26), 9648–9665. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3125-14.2015>

**Teng**, B.L., Nonneman, R.J., Agster, K.L., Nikolova, V.D., Davis, T.T., Riddick, N.V., Baker, L.K., Pedersen, C.A., Jarstfer, M.B. y Moy S.S. (2013). Prosocial effects of oxytocin in two mouse models of autism spectrum disorders. *Neuropharmacology*. 72C: 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.038>

**Volkmar**, F. R., Carter, A., Grossman, J., y Klin, A. (1997). Social development in autism. In F. R. V. D. J. Cohen (Ed.), *Handbook of autism and developmental disorders* (pp. 173–194). New York: Wiley.

**Wang**, C. Y., Cheng, C. W., Wang, W. H., Chen, P. S., y Tzeng, S. F. (2016). Postnatal Stress Induced by Injection with Valproate Leads to Developing Emotional Disorders Along with Molecular and Cellular Changes in the Hippocampus and Amygdala. *Molecular Neurobiology*, 53(10), 6774–6785. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9600-9>

**Watt**, N., Wetherby, A. M., Barber, A. y Morgan, L. (2008). Repetitive and stereotyped behaviors in children with autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of*

*Autism and Developmental Disorders* **38**, 1518-1533, <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0532-8>

**Whitehouse**, C. M., Curry-Pochy, L. S., Shafer, R., Rudy, J., y Lewis, M. H. (2017). Reversal learning in C58 mice: Modeling higher order repetitive behavior. *Behavioural Brain Research*, *332*, 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.014>

**Wing**, L. (1981). Sex ratios in early childhood autism and related conditions. *Psychiatry Research*, *5*, 129-137.

**Won**, H., Lee, H. R., Gee, H. Y., Mah, W., Kim, J. I., Lee, J., Ha, S., Chung, C., Jung, E. S., Cho, Y. S., Park, S. G., Lee, J. S., Lee, K., Kim, D., Bae, Y. C., Kaang, B. K., Lee, M. G., y Kim, E. (2012). Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function. *Nature*, *486*(7402), 261–265. <https://doi.org/10.1038/nature11208>

**Zaccaria**, K. J., Lagace, D. C., Eisch, A. J., y McCasland, J. S. (2010). Resistance to change and vulnerability to stress: autistic-like features of GAP43-deficient mice. *Genes, Brain, and Behavior*, *9*(8), 985–996. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00638.x>

**Zhao**, D., Yu, Y., Shen, Y., Liu, Q., Zhao, Z., Sharma, R., y Reiter, R. J. (2019). Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Frontiers in Endocrinology*, *10*, 249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>

**Zúñiga** A., Balmaña N. y Salgado M., 2017. Los trastornos del espectro autista (TEA). *Pediatría Integral*. XXI (2): 92–108 [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi02/03/n2-092-108\\_AmaiaHervas.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi02/03/n2-092-108_AmaiaHervas.pdf)