



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Maestría en Ciencias (Neurobiología)**  
**Instituto de Neurobiología**

**CAMBIOS SENSORIALES PROVOCADOS POR LA FALTA DE DOPAMINA EN  
UN MODELO DE PARKINSON**

Presenta:

**Gamaliel Isaias Mendoza Cuevas**

Tutor de Tesis:

**Luis Alberto Carrillo Reid**

Instituto de Neurobiología, UNAM Campus Juriquilla

Comité Tutor

**José Bargas Díaz**

IFC, UNAM

**Víctor Hugo de Lafuente Flores**

INB, UNAM

Juriquilla, Qro., julio de 2020



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**

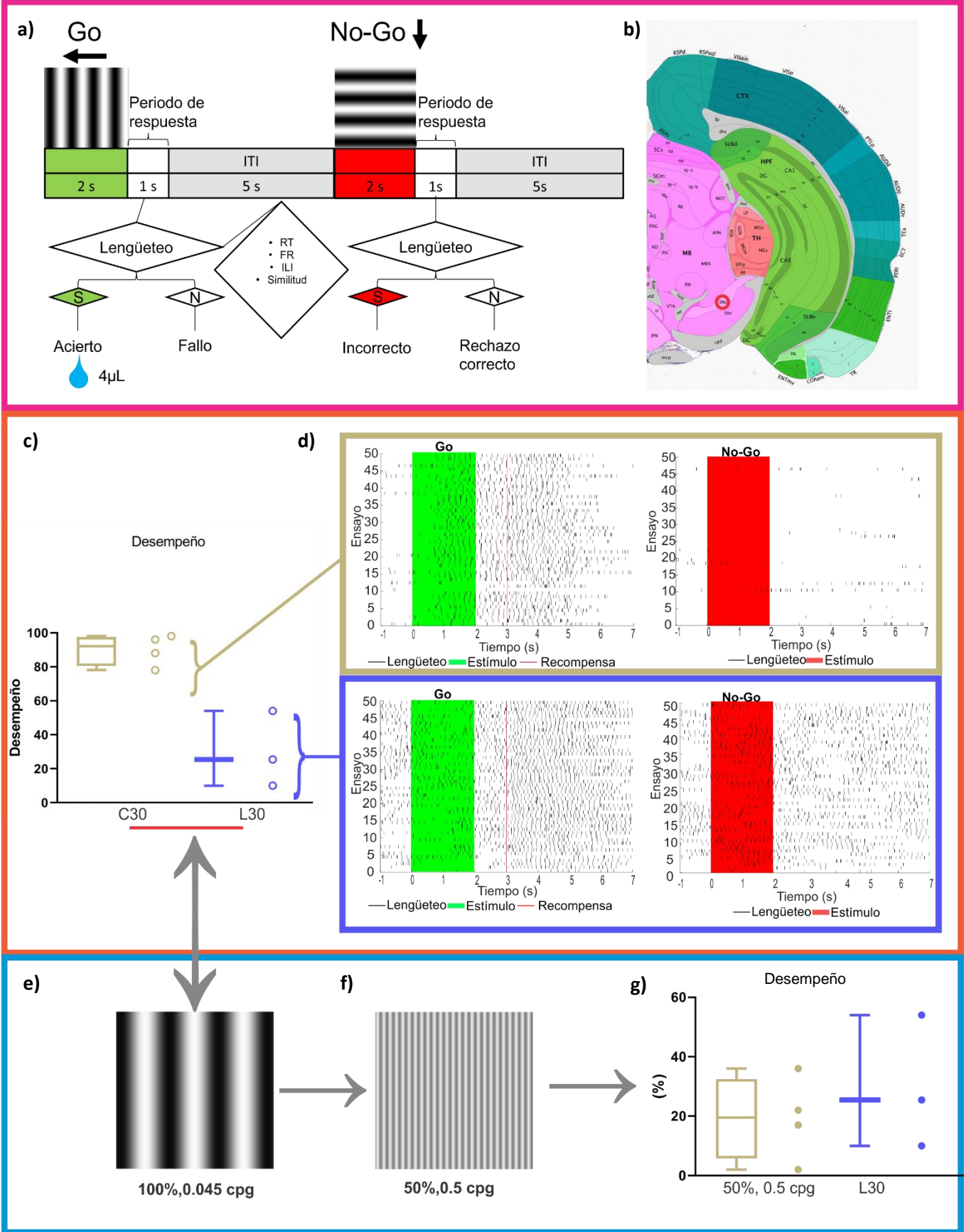
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

## Contenido

Resumen Gráfico.....	3
<i>Introducción</i> .....	4
<i>Antecedentes</i> .....	4
<b>Enfermedad de Parkinson</b> .....	4
<b>Síntomas motores</b> .....	5
<b>Síntomas no motores (SNM)</b> .....	5
<b>Parkinson y percepción</b> .....	6
<b>Visión en el Parkinson</b> .....	7
<i>Hipótesis</i> .....	8
<i>Objetivos</i> .....	8
<i>Sujetos</i> .....	8
<i>Materiales y métodos</i> .....	9
<b>Materiales</b> .....	9
<b>Métodos</b> .....	9
1. <b>Implante de placa</b> .....	9
2. <b>Sistema conductual</b> .....	10
3. <b>Estimulación visual</b> .....	10
4. <b>Lesión</b> .....	10
5. <b>Entrenamiento conductual</b> .....	11
5.1. <b>Manejo y habituación:</b> .....	11
5.2. <b>Entrenamiento en paradigma:</b> .....	12
<b>Estimados de comparación</b> .....	13
Análisis de datos.....	16
Resultados.....	17
Desempeño.....	17
Respuesta motora.....	21
Similitud.....	23
Motivación.....	24
Modificación de parámetros vs lesión.....	27
Discusión.....	30
Referencias.....	33
Anexo.....	36

# Resumen Gráfico



---

**Resumen gráfico:** Se realizó una tarea Go/No-Go (a) en la cual se utilizaron ratones C57BL/6, 4 controles y 3 lesionados en la substantia nigra compacta (SNc) en el hemisferio izquierdo (b), se evaluaron tiempos de reacción (RT), frecuencia relativa (FR), intervalo inter-lengüeteo (ILI) y la similitud del lengüeteo (similitud) (panel magenta); tras 30 sesiones, los ratones control (C30) lograron un desempeño mayor a 75% de respuestas correctas, en comparación con los ratones lesionados en la misma sesión (L30) (c), resultado de responder a estímulos Go y evitar responder tras la presentación de estímulos No-Go (panel anaranjado) (d), sin embargo, las diferencias no existen en los estimados mencionados (estimados motores). La estimulación visual fue presentada al 100% de contraste y 0.045 ciclos por grado (cpg) (e) y, siendo modificada al 50% de contraste y 0.5 cpg (f), el desempeño se asemejó al de ratones lesionados (panel azul) (g), junto con los estimados motores (figuras en texto).

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP), descrita y nombrada por James Parkinson en 1817 (Erro & Stamelou, 2017; Sacks, 2012), es considerada como un trastorno motor de índole neurodegenerativo y progresivo; se caracteriza mayormente por signos como temblor en reposo, bradicinesia, rigidez muscular e inestabilidad postural, los cuales son esenciales para su diagnóstico.

Los síntomas comienzan generalmente en un lado del cuerpo y a medida que avanzan se extiende en ambos lados, dificultando o impidiendo tareas que impliquen motricidad fina o gruesa (NIH, 2017).

Este padecimiento se evidencia por la generación de cuerpos de Lewy y degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta* (SNc), además de disfunción de estructuras subcorticales, hasta el día de hoy no existe cura para dicho trastorno (NIH, 2017).

Aunque se consideraba que la motricidad era la única afección, (Sacks, 2012), ahora se sabe que existen síntomas no motores presentes en una gran parte de pacientes con Parkinson (Stern, Lang, & Poewe, 2012) que afectan significativamente su calidad de vida.

## Antecedentes.

### Enfermedad de Parkinson

Esta enfermedad fue descrita por James Parkinson en 1817, quien la describió como una enfermedad que afecta tanto al movimiento como a la postura.

El rasgo más evidente de la EP a nivel del sistema nervioso central (SNC) se establece en el análisis *post mortem*, en el que se evidencia la agregación de cuerpos de Lewy y la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta* (SNc) y un daño a nivel de estructuras estriatales (específicamente los núcleos caudado y putamen) que forman parte de circuitos en los ganglios basales ligados a los receptores dopaminérgicos D1 (excitatorios) y D2 (inhibitorios), denominadas vía directa e indirecta, respectivamente (Titova,

Qamar, & Chaudhuri, 2017), vías relacionadas con la promoción y detenimiento de movimientos, correspondientemente y, cuya actividad se desregula en la EP, sin embargo, se sabe que este tipo de patologías (proteíno patías) tienen un alcance muy amplio en el cerebro debido a la propagación de proteínas mal plegadas por conexiones anatómicas, propagación dependiente del tiempo (Henderson et al., 2019).

### **Síntomas motores**

Generalmente, a causa de la desregulación de los circuitos estriatales se genera un temblor lento en reposo (4-7 Hz), mayormente unilateral y, aunque es el más conocido, no es el síntoma principal, dado que en 30% de pacientes no se inicia con este (Logishetty & Chaudhuri, 2009).

Generalmente, en la EP existe bradicinesia o acinesia, definidas como lentitud para realizar una actividad motora y dificultad para iniciarla, respectivamente (Logishetty & Chaudhuri, 2009), planteándose como el signo nuclear en el desarrollo del trastorno de Parkinson y es el síntoma motor más progresivo y discapacitante (Erro & Stamelou, 2017; Logishetty & Chaudhuri, 2009), en tanto que comienza con movimientos finos -escritura micrográfica- y consecuentemente en movimientos gruesos -marcha-.

Otro síntoma es la rigidez, expresada como 1) resistencia constante a movimientos pasivos en ausencia de temblor y 2) movimiento con sentido de latiguo en presencia de temblor (Erro & Stamelou, 2017; Logishetty & Chaudhuri, 2009).

El último síntoma motor es la presencia de inestabilidad postural. Se caracteriza por una deformación de la postura (inclinación hacia enfrente) que puede concluir en camptocormia (deformación de la postura inclinando el tórax más de 45 grados hacia el frente). También existe con un cambio del centro de gravedad que afecta actividades como la marcha, en donde dicho centro se encuentra frente a los pies y en el que puede causar una festinación (aceleración con detenimiento abruptos) como compensación (Erro & Stamelou, 2017).

### **Síntomas no motores (SNM)**

Pese a que los síntomas motores son los más descritos en esta enfermedad, existen síntomas no motores paralelos al trastorno motor, los cuales han sido reportados (al menos uno) en 98.6% de pacientes con Parkinson (Stern et al., 2012), apareciendo en una fase prodrómica (previa al trastorno motor) (Titova et al., 2017), es decir, previo a la muerte del 50-60% de neuronas dopaminérgicas (Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017). Los pacientes con este tipo de síntomas suelen presentar un detrimento cognitivo global (Schapira et al., 2017).

Dentro de esta clase se incluyen perturbaciones en el dolor, somatosensoriales, alteraciones autonómicas y sensoriales (Ekker et al., 2017; Schapira et al., 2017, tabla 1).

Síntoma no motor	Región cerebral implicada	Neurotransmisor asociado
Hiposmia	Bulbo olfatorio y amígdala	Sustancia P y Acetilcolina (Ach)
Visión de color alterada	Retina	Dopamina (DA)
Alucinaciones	Corteza Occipital	DA
Dolor	Ganglios basales (GB), locus Coeruleus, núcleo del rafé, amígdala y Tálamo	DA, Serotonina (SER) y Noradrenalina (NA)
Ansiedad	GB	DA y NA
Depresión	Áreas corticales y límbicas	DA y NA
Disfunción cognitiva temprana	Corteza Frontal	DA
Demencia	Lóbulos temporal, parietal y occipital	Ach
Perturbaciones del sueño	Hipotálamo y formación reticular	Hipocretina, DA y SER

**Tabla 1** | Panorama general de las regiones cerebrales y neurotransmisores implicados en síntomas no motores de la EP (trad. de Schapira et al., 2017)

Estos síntomas representan la mayor causa de internamiento (en retiros geriátricos u hospitales) y se asocian a una alta tasa de mortalidad (Lefebvre et al., 2016). Además, debido a que las estructuras implicadas y el sistema de neurotransmisión asociado están alterados, existe una relación con la modalidad sensorial alterada (Ekker et al., 2017).

### Parkinson y percepción

Aunque se conocen claramente los efectos sobre procesos como la marcha, postura y velocidad de ejecución de movimientos (Logishetty & Chaudhuri, 2009), hasta hoy hace falta información sobre la representación de síntomas no motores en el cerebro (Schapira et al., 2017; Titova, Qamar, & Chaudhuri, 2017), especialmente aquellos de índole sensorial, pues son los sentidos básicos quienes permiten al organismo interactuar con el medio ambiente para su adaptación (Lu & Doshier, 2014).

Uno de los sistemas sensoriales afectados en la enfermedad de Parkinson es la visión, cuya importancia radica en que un organismo con visión adecuada tiene mayor posibilidad de evitar peligros, encontrar comida o pareja. Es decir, responde adecuadamente a propiedades intrínsecas de los objetos -estímulos- del mundo circundante (Lu & Doshier, 2014).

Existen trabajos que destacan las consecuencias del daño a diversas estructuras de la vía visual (Ekker et al., 2017) en relación a fenómenos complejos como las alucinaciones visuales (Matsui et al., 2005, 2006), que pudieran proceder de una incorrecta conexión entre las estructuras de la vía visual (Ekker et al., 2017) y su



funcionamiento (Tagliati, Bodis-Wollner, & Yahr, 1996) a causa del desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

### Visión en el Parkinson

Se ha reportado que alrededor de entre 12 y 72% de pacientes que padecen Parkinson sufren de alteraciones visuales (Cummings et al., 2018; Lefebvre et al., 2016; Thanvi, Lo, & Harsh, 2005), categorizadas en simples y complejas, existiendo borrosidad, fotopsias (flashes) e intrusión de figuras geométricas en el campo visual en la primera categoría, mientras que la segunda incluye escenas que pueden incluir animales, objetos o personas (Barnes & David, 2001; Mosimann et al., 2006), siendo estas últimas uno de los factores que mayormente derivan en el internamiento de pacientes con EP (Thanvi et al., 2005).

Referente al sistema visual, la activación de receptores de dopamina tipo D2 permite la respuesta neuronal adecuada al contraste y frecuencia espacial en patrones visuales en modelos experimentales (Souza, Abou, Quintana, Beaulieu & Casanova, 2018), y se propone que la corteza recibe aferencias dopaminérgicas del VTA (*ventral tegmental area*) y SNc (Elsworth & Roth, 2009; Khibnik, Tritsch, & Sabatini, 2014; Parkinson, 1989; Phillipson, 1986; Tork & Turner, 1981), proponiéndose (la dopamina) también como neurotransmisor participante en la génesis de alucinaciones visuales (Devoto & Fiore, 2006).

Las alteraciones visuales en pacientes con Parkinson, incluyendo las alucinaciones, están relacionadas con estadios que no implican demencia (Ballanger et al., 2010; Cho et al., 2017; Cummings et al., 2018; Schapira et al., 2017), mientras que en trastornos como la esquizofrenia, la dopamina tiene un papel preponderante en áreas subcorticales y tiene una relación con los síntomas positivos (Kesby, Eyles, McGrath, & Scott, 2018); a nivel de ensamblajes neuronales se representa por una alteración de activación de grupos neuronales en la corteza visual primaria (Hamm, Peterka, Gogos, & Yuste, 2017).

Actualmente sigue siendo desconocido cómo la alteración de la vía nigroestriatal afecta procesos como la percepción y, por ende, el desempeño en una tarea basada en la distinción de un estímulo objetivo contra uno distractor mediante procedimientos conductuales, en tanto que el estudio de síntomas no motores aún no se ha realizado con profundidad en modelos de la EP (Schapira et al., 2017).

En México, la prevalencia de la enfermedad de Parkinson es de entre 40 y 50 casos por cada 100 mil habitantes, mientras que a nivel mundial el 3% de la población mayor a 50 años padece este trastorno (4.1 a 4.6 millones), siendo la segunda afección neurodegenerativa más frecuente -después de la enfermedad



de Alzheimer, con 30 millones de pacientes- y duplicándose cada cinco años; se calcula que para el 2030 la EP duplicará su prevalencia (IMSS, 2017).

Los modelos experimentales de este trastorno (Ungerstedt, 1968) permiten un acercamiento hacia la fisiopatología del sistema nervioso central que dé cuenta de signos y síntomas homólogos para su estudio mediante agentes farmacológicos y la implementación de técnicas que arrojen conocimiento acerca del posible origen y expresión de afecciones para una aplicación final en la clínica (Cummings et al., 2018; Souza, Abou, Quintana, Beaulieu, & Casanova, 2017).

Uno de los modelos animales más ampliamente utilizados en tareas que evalúan la relación percepción-acción son los roedores (Histed, Carvalho, & Maunsell, 2012), sin embargo, de acuerdo con la revisión bibliográfica, hasta el momento no se han desarrollado trabajos en donde se establezca una relación entre una posible alteración de la conducta visomotora derivada del desarrollo de un trastorno motor (enfermedad de Parkinson), enfoque que abordará el presente trabajo mediante una tarea Go/No-Go, tarea originada por Nousek and Banaji (2001), siendo aplicada en ratones bajo un modelo de hemiparkinsonismo (Ungerstedt, 1968).

### **Hipótesis**

El desempeño de una tarea Go/No-Go guiada visualmente estará reducido en un modelo de Parkinson

### **Objetivos**

- Particular:
  - Caracterizar el desempeño en una tarea guiada visualmente en un modelo de hemiparkinsonismo.
- Específicos:
  - Evaluar el patrón temporal de lengüeteo (respuesta visomotora) en ratones control y lesionados
  - Evaluar la eficiencia de la respuesta visomotora en ratones control y hemiparkinsonianos mediante dos parámetros:
    - Contraste de los estímulos visuales
    - Frecuencia espacial de los estímulos visuales

### **Sujetos**

Los experimentos y protocolos fueron realizados de acuerdo con las especificaciones de bienestar animal local ("NOM-062," 2001), además de la

aprobación del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) del Instituto de Neurobiología de la UNAM (INB-UNAM).

Se utilizaron 7 ratones machos (control, n=4; lesión, n=3) de la cepa C57BL/6, de entre 10 y 12 semanas de edad, mantenidos en ciclo invertido de luz-oscuridad (12hrs/12hrs), alojados en el bioterio del INB-UNAM.

## ***Materiales y métodos***

### **Materiales**

- Hardware:
  - DELL Optiplex 3050 (Dell, TX, USA)
  - Monitor VE710S (ViewSonic, CA, USA)
  - Tarjeta NI DAQ USB-6008 (National Instruments, TX, USA)
  - Arduino Uno board (Arduino, Ivrea, Italy)
- Software:
  - MATLAB (R2019a, The MathWorks, MA, USA)
  - PsychToolBox version 3 (Brainard, 1997).
  - GraphPad Prism 8
- Cirugía:
  - Platos de acero inoxidable para fijación de cabeza.
  - Acrílico dental
  - Hidrobromuro 6-Hidroxidopamina (cat. H4381, Sigma-Aldrich)

### ***Métodos***

#### **1. Implante de placa**

Los ratones fueron anestesiados con Ketamina/Xilacina (100 y 5 mg/Kg, respectivamente) o Isoflurano (2% para inducción, 1-1.5% para mantenimiento, 1L O<sub>2</sub>/min) y puestos en un marco estereotáxico, manteniéndolos sobre una manta térmica a 37.5±0.5°C e inyectándose lidocaína (20mg/mL) subcutánea en los sitios de incisión.

Durante la cirugía, los ojos de los animales se humectaron con lágrimas artificiales. Tras la incisión sobre el cráneo y el retiramiento de exceso de piel, se aplicó peróxido de hidrógeno al periostio para retirarlo con hisopos estériles, exponiendo las suturas craneales.

Una placa de acero inoxidable fue colocada sobre el cráneo encima de las coordenadas correspondientes a la corteza visual primaria, con coordenadas AP: -2.7 (~0.3 mm anterior a lambda) y ML: 2.5 mm en el aparato estereotáxico y con Bregma y lambda en la misma horizontalidad.

La placa se colocó con acrílico dental de manera que se pueda acceder a la corteza visual bajo el modelo de cabeza fija (figura 1a); (Carrillo-Reid, Han, Yang, Akrouh, & Yuste, 2019; Guo et al., 2014).

## **2. Sistema conductual**

Se utilizó un sistema construido en el laboratorio, consistente en un treadmill en forma de rodillo conectado a un sensor magnético, un sensor de recompensa alejado a 0.5 mm por debajo y 5 mm alejado de la boca del animal.

Para monitorear el lengüeteo se utilizó un sensor capacitivo conectado al sensor de recompensa que censó los lengüeteos cada 80 ms y que entrega 4 $\mu$ L de agua con sacarosa al 2% en cada una de las respuestas correctas con un mínimo de 1 lengüeteo en el período de respuesta (figura 1b).

La entrega de agua se realizó mediante una válvula solenoide conectada a un sistema de caída de agua por gravedad y liberada por apertura del solenoide (figura 1a).

Las señales fueron registradas en una computadora mediante una tarjeta de adquisición de datos (NI DAQ-6008) y MATLAB; una tarjeta Arduino UNO conectada en interfaz USB controló la estimulación visual y la entrega de la recompensa.

## **3. Estimulación visual**

La estimulación visual se generó utilizando Psychophysics toolbox (Brainard, 1997) y se mostró en un monitor LCD colocado a 15cm de la cabeza del ratón posicionado 45° a la derecha del eje longitudinal. La estimulación consistió en gradientes sinusoidales presentados en la pantalla completa (100% de contraste y 0.045 ciclos/grado (cpd) para aprendizaje de tarea y 50, 20, 10 y 5% de contraste en el protocolo experimental, además de modificarse a 0.5 cpg para la comparación de estimados con el grupo lesionado) presentados por 2 segundos a 0° (S+, estímulos “Go”) y 90° (S-, “No-Go”), seguidos de un período de respuesta de 1s y un período inter-estímulo de 5 segundos con una luminiscencia gris media (figura 1b).

## **4. Lesión**

En caso de pertenecer al grupo experimental (n=3), se realizó una lesión farmacológica a través de una inyección de 6-Hidroxidopamina (6-OHDA), la cual se sabe genera muerte celular de neuronas catecolaminérgicas y genera el modelo de hemiparkinsonismo (Ungerstedt, 1968).

La inyección de 6-OHDA se realizó en la substancia nigra pars compacta (fig. 2a; SNc, 2 $\mu$ g/ $\mu$ L, 1 $\mu$ L inyectado a una tasa de 0.5 $\mu$ L/min) con coordenadas AP, ML y

DV (bregma): -3.0; +1; -4.6 (Grealish, Mattsson, Draxler, and Bjorklund (2010), tras 10 minutos de espera para la infusión del fármaco, el inyector (31G) fue retirado lentamente.

El período de reposo tras el implante de las placas fue de 3 días para los sujetos control y 14 para los sujetos con la lesión (figura 2b).

Una vez que los ratones fueron probados (14 días después de la lesión) mediante inyección subcutánea de apomorfina a una concentración de 0.1mg/Kg (Grealish et al., 2010), la cual indujo la conducta de giro en animales lesionados de manera contralateral y usando un criterio de  $\geq 15$  giros en 10 minutos, en comparación con los controles, los ratones comenzaron el proceso de entrenamiento al treadmill de cabeza fija, deshidratándose hasta llegar al 75% del peso corporal (Carrillo-Reid et al., 2019; Guo et al., 2014)

## **5. Entrenamiento conductual**

Tras tres días de recuperación de la cirugía de implantación (y 14 para el caso de animales lesionados), se implementó un régimen de restricción de agua (7-10 días para su estabilización) dando 1 mL de agua natural diario a la misma hora.

Al reducir al 75% de su peso corporal por tres días consecutivos, se generó una motivación intrínseca para aprender a lengüetear y comenzó el entrenamiento (Guo et al., 2014).

Durante la realización del protocolo, si el peso del animal era más bajo que el peso pernocta o existió un día en que no se realizó la tarea conductual, se suministró agua para llegar al peso ideal para pernoctar, basado en su peso de descenso medio. El procedimiento de entrenamiento consistió en dos fases:

### **5.1. Manejo y habituación:**

Tras la estabilización del peso, la cual toma entre 7 y 10 días.

#### **Día 1.**

Se introdujeron las manos en la caja (puede ser cambiar de caja, aunque se sugiere retirar objetos donde pudieran esconderse los ratones)

Se trepó al ratón arrinconándole.

Una vez en la mano, se habituó al experimentador por 5 minutos, después se entregó agua en una jeringa (1 mL) y se regresó a su caja.

#### **Día 2.**

Al repetir la habituación, se subió nuevamente al ratón en las manos y se entregó agua o gelatina para reducir el estrés en el ratón, después se montó en el treadmill y se dieron 10 minutos hasta que se relajó el animal. Este paso se realizó en el cuarto de conducta, junto al sistema conductual (Fig. 1a).

Una vez que se sujetó al ratón, se entregó agua mediante el sensor de recompensa, repitiéndose dos sesiones de 5 minutos de consumo Ad Libitum de agua.

### **Día 3.**

Nuevamente, se colocó al animal en el treadmill por 3 sesiones de 5 minutos de consumo Ad Libitum de agua o hasta subir 1 gr.

### **Día 4.**

Se repitió lo del día 3 por media hora.

## **5.2. Entrenamiento en paradigma:**

### **Día 5.**

Una vez que el ratón asoció el lengüeteo con la salida de agua para beber del sensor de recompensa, se realizaron 2 sesiones de 50 ensayos, durando cada sesión ~15 minutos, este período es asociativo del estímulo con la recompensa (agua).

Asociativo [**Período de respuesta medio (500 ms)**]

#### **Sesión 1. S+**

Se alejó el sensor a la distancia que se colocaba generalmente (0.5mm debajo y 5mm al frente) y se alejaba si el ratón no lamía. Podía ser lateral si es lesionado.

Sólo se muestran 50 ensayos Go y se entrega el agua al terminar el período de respuesta, haya existido o no lengüeteo.

#### **Sesión 2. S+, S-**

De no lamer, se acercaba el sensor.

En la sesión se muestran 50 ensayos Go y 50 No-Go y también se recompensa sin que haya lengüeteado

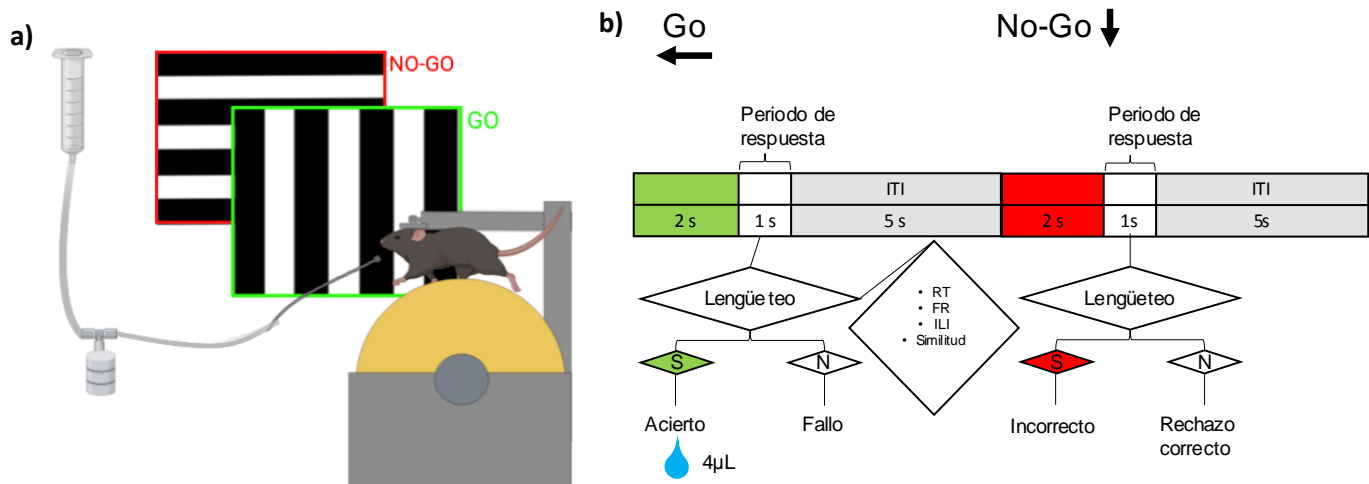
### **Día 6 y 7.**

**2 sesiones S+, S-** (50 ensayos c/u, programa de entrenamiento)

Instrumental

Sesión 1. Período de respuesta medio (**500 ms**)

Sesión 2. Período de respuesta largo (**1 seg**)



**Figura 1 | Tarea Go/No-Go en ratones C57BL/6.**

a) Diagrama del arreglo experimental donde los ratones fueron colocados en un treadmill consistente en un rodillo que permite la marcha hacia el frente, con un monitor colocado a 45 grados hacia el lado derecho del eje longitudinal del sujeto, en el que se proyectaron los estímulos en la pantalla completa, representados por los estímulos **Go** (vertical) y **No-Go** (horizontal) en donde se censaban los lengüeteos de los ratones para ser recompensados por una válvula solenoide conectados a un sensor de recompensa. b) Paradigma conductual en ratones. La tarea Go/No-Go consistió en gradientes sinusoidales presentados durante 2 segundos en los que, tras el estímulo, existía una ventana de tiempo de 1 segundo en la que se registraron los lengüeteos del sujeto, en donde si el sujeto lamía tras un estímulo Go (S+), se recompensaba **acierto** y se clasificaba como **Incorrecto** si era No-Go (S-), o siendo un **Fallo** si no lame tras S+ y **rechazo correcto** si no lame tras S-, respectivamente, seguido por un período inter-estímulo de 5 segundos. S=sí, N=No.

### Estimados de comparación

La realización de la tarea Go-No Go arrojó parámetros que fueron comparados, estos son:

1. **Desempeño en la tarea:** Desempeño=aciertos/(aciertos+fallos)-Incorrectos/(Incorrectos+rechazos correctos) (véase figura 1b para términos).
2. **Tiempo de reacción (TR):** definido como el momento en milisegundos del primer lengüeteo tras el inicio de la estimulación visual. Un RT mayor a 500 ms indica una conducta instrumental y menor a 500, impulsiva (Berditchevskaia, Caze, & Schultz, 2016).
3. **Frecuencia relativa de lengüeteo:** lengüeteos entre los segundos 3-4 (período post-recompensa).
4. **Similitud de la respuesta:** expresada como el índice de similitud entre el lengüeteo de los segundos 1.5 a 4.5 (período pre- a post-recompensa), para evaluar la constancia del lengüeteo ante la presentación de estímulos Go y su evitación en los estímulos No-Go.
5. **Índice de Motivación:** Esta medida se obtuvo basada en la representación realizada por Berditchevskaia et al. (2016), mediante la categorización de

los lengüeteos (mínimo un lengüeteo entre los segundos 0 y 3) para poder ser consideradas como un ensayo motivado, por lo que al final se obtienen dos tasas de respuesta, consideradas como coordenadas (motivación\_Correcto, motivación\_Incorrecto).

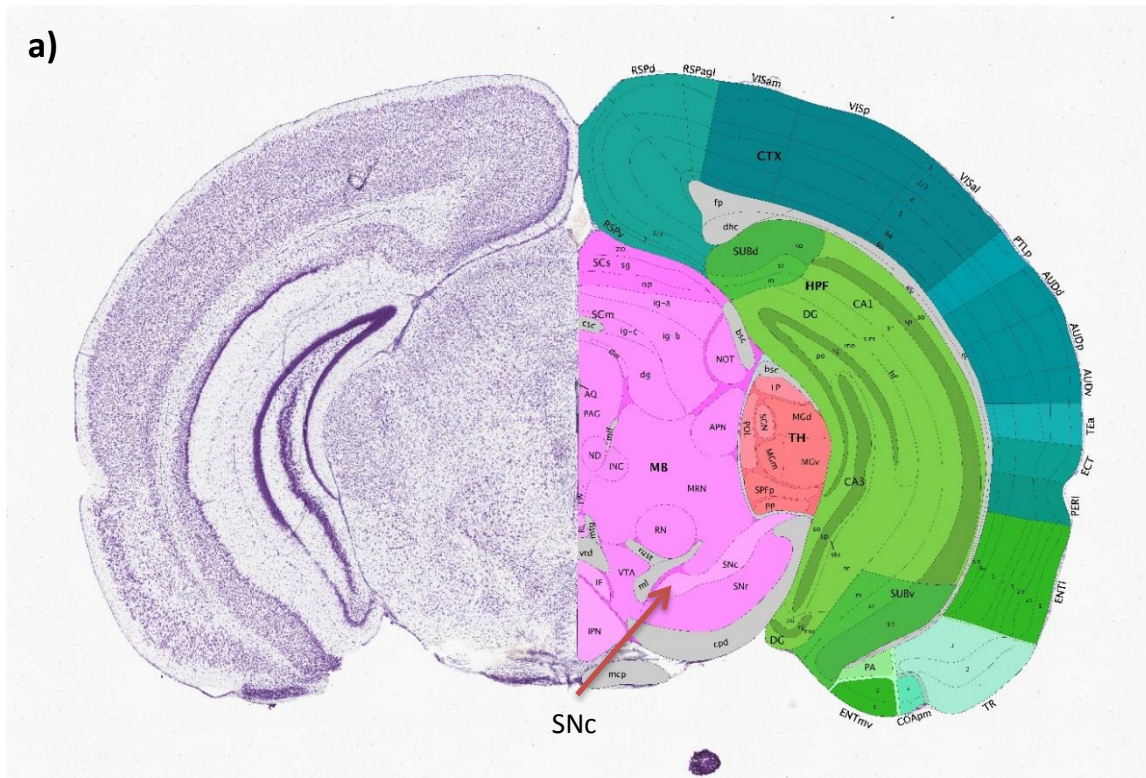
Dichas coordenadas, al ser impresas en el espacio ROC (figura 3b), ubican el desempeño de la clasificación de ensayos en uno de los cuadrantes. Dependiendo del cuadrante de las coordenadas [x,y] obtenidas de la cantidad de estímulos en los que no se lengüeteó [motivación\_Incorrecto (%), X], y en los que se lengüeteó [100-motivación\_Correcto (%), Y], arrojan un nivel de motivación entre 0 y 1, obtenido de la diferencia de la distancia al origen (0,0) de cada par (x,y) de puntos de la matriz (0,0)-(1,1) y la fórmula:

$$\sqrt{(y_2 - y_1)^2 + (x_2 - x_1)^2}$$

siendo el cuadrante inferior izquierdo baja motivación (“bajo”), el superior derecho motivación excesiva (“alto”) y el cuadrante superior izquierdo, motivación adecuada (“adecuado”; figura 3).

Estos estimados se obtuvieron por sujeto por sesión de 50 ensayos y fueron descartadas aquellas sesiones que hayan tenido un período de 2 días entre ellas, debido a que los ratones expertos muestran una disminución en el desempeño de la tarea.





b)

Control						
Entrada a bioterio	Cirugía	Recuperación	Restricción	Restricción y habituación	Entrenamiento	Task
5 días	1 día	3 días	3 días	7 días	3 días	15 días

Días de manipulación = 35

Lesión						
Entrada a bioterio	Cirugía y lesión	Recuperación	Restricción	Restricción y habituación	Entrenamiento	Task
5 días	1 día	14 días	3 días	7 días	3 días	15 días

Días de manipulación = 46

**Figura 2 | Lesión y línea del tiempo.**

- a) sitio de lesión, ubicado en las coordenadas AP, ML, DV: -3, 1, -4.6 (desde bregma) para generar el modelo de Parkinson (hemiparkinsonismo) (Grealish et al., 2010; Heuer, Smith, & Dunnett, 2013; Paxinos & Franklin, 2004). Imagen tomada de [Mouse brain atlas](#).
- b) Línea del tiempo del paradigma conductual para el grupo control y experimental.

## Análisis de datos

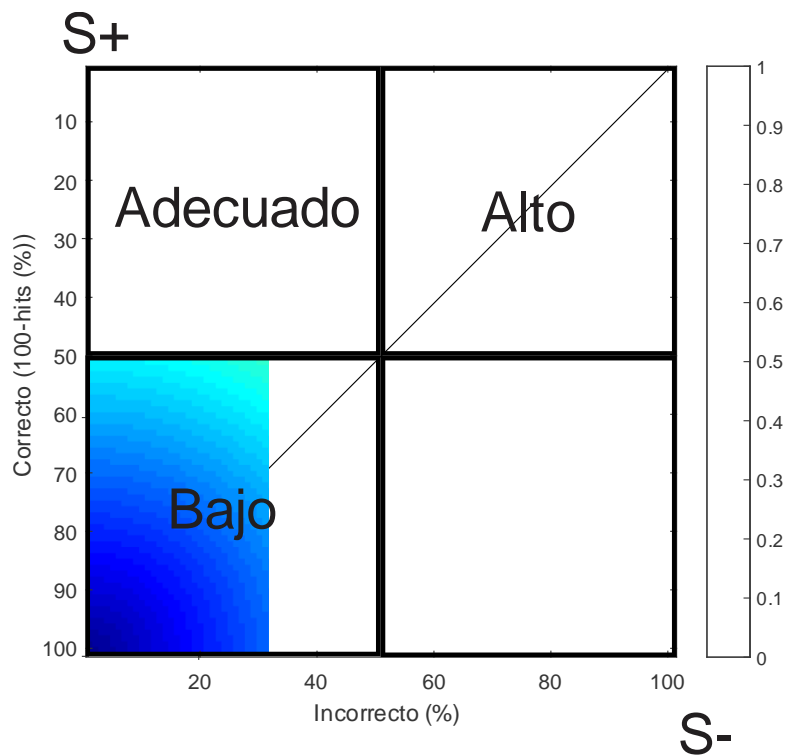
Todos los estimados comparados fueron obtenidos mediante rutinas propias hechas para MATLAB (versión 2019a) y para el análisis estadístico se utilizó GraphPad Prism (versión 8).

Para el caso del desempeño, tiempo de reacción, frecuencia relativa e intervalo inter-lengüeteo, se realizaron U de Mann-Whitney para muestras independientes en la sesión 30, en tanto que en la sesión 1 tienen parámetros similares. Únicamente el análisis del desempeño se realizó con U de Mann-Whitney de 1 cola.

Para el análisis del índice de similitud, se realizó ANOVA de dos vías y la prueba post hoc de Tukey.

La comparación de los contrastes se realizó mediante la aplicación de un modelo mixto con una prueba de comparaciones múltiples de Holm-Sidak para evaluar diferencias entre rangos.

Para la comparación de frecuencias espaciales se realizó una prueba de Friedman y la prueba de Dunn para evaluar diferencias entre los rangos. Todas las pruebas se realizaron asumiendo  $\alpha=0.05$ .



**Figura 3 | Espacio ROC y motivación.** Dependiendo del cuadrante de las coordenadas [Incorrecto (%), 100-hits (%)], arrojan un nivel de motivación entre 0 (0,0) y 100% (1,1), siendo el cuadrante inferior izquierdo baja motivación, el superior derecho motivación excesiva y los cuadrantes superior izquierdo e inferior derecho, motivación adecuada.

## Resultados

En todos los estimados se compararon la sesión (**S30**) entre ratones control (**C30**) y lesionados (**L30**).

Las diferencias significativas se muestran como **mediana (%) rango: [Q25-Q75]**.

En los gráficos, los resultados significativos se muestran como: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ ; \*\*\* =  $p < 0.001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0.0001$ , **ns** = no significativo.

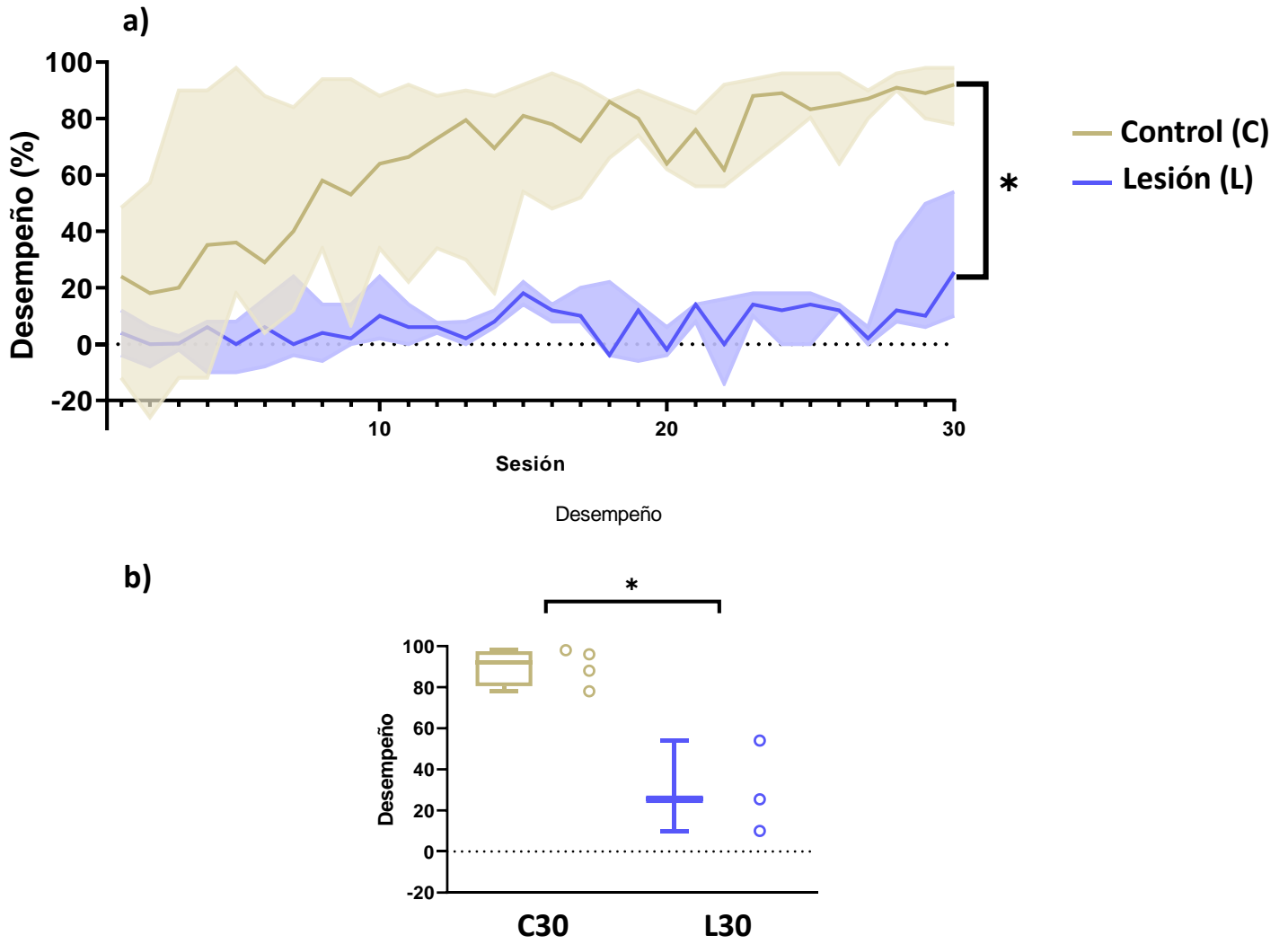
## Desempeño

Durante el desarrollo de la tarea se observó que los ratones control generaron una curva ascendente en su desempeño durante 30 sesiones, número de sesiones que les tomó tener un constante mínimo de 3 sesiones asintóticas por encima del 75% de respuestas correctas (desempeño, fig. 4a).

En la primera sesión (figura 5, **C1**), tanto los sujetos control como lesionados por 6-Hidroxidopamina (6-OHDA, figura 6, **L1**) lamían indiscriminadamente ante estímulos **Go** y **No-Go** (fig. 5 y 6, **C1** y **L1**), mostrando un desempeño similar (figura 4a, **C1**: 21.4%, rango: [-6.5:45.76] vs **L1**: 4%, rango: [-4:12]), mientras que después de 30 sesiones (fig. 4a), los animales control generaron un desempeño mayor a 75% dado el lengüeteo preferente ante la presentación de estímulos Go por sobre los No-Go (fig. 5, **C30**), pero no los animales lesionados, manteniendo un nivel menor al deseado, debido a que existía una preferencia similar entre estímulos Go y No-Go (fig. 6, **L30** y **L30**), existiendo diferencias en el desempeño entre los dos grupos en la sesión 30 (fig. 4b; **C30**: 92%, rango: [80.5-97.5] vs **L30**: 25.47%, rango: [10-54],  $U=0$ ,  $p=0.0286$ ).

Para evaluar la diferencia de resultados en el desempeño, se evaluaron tres categorías:

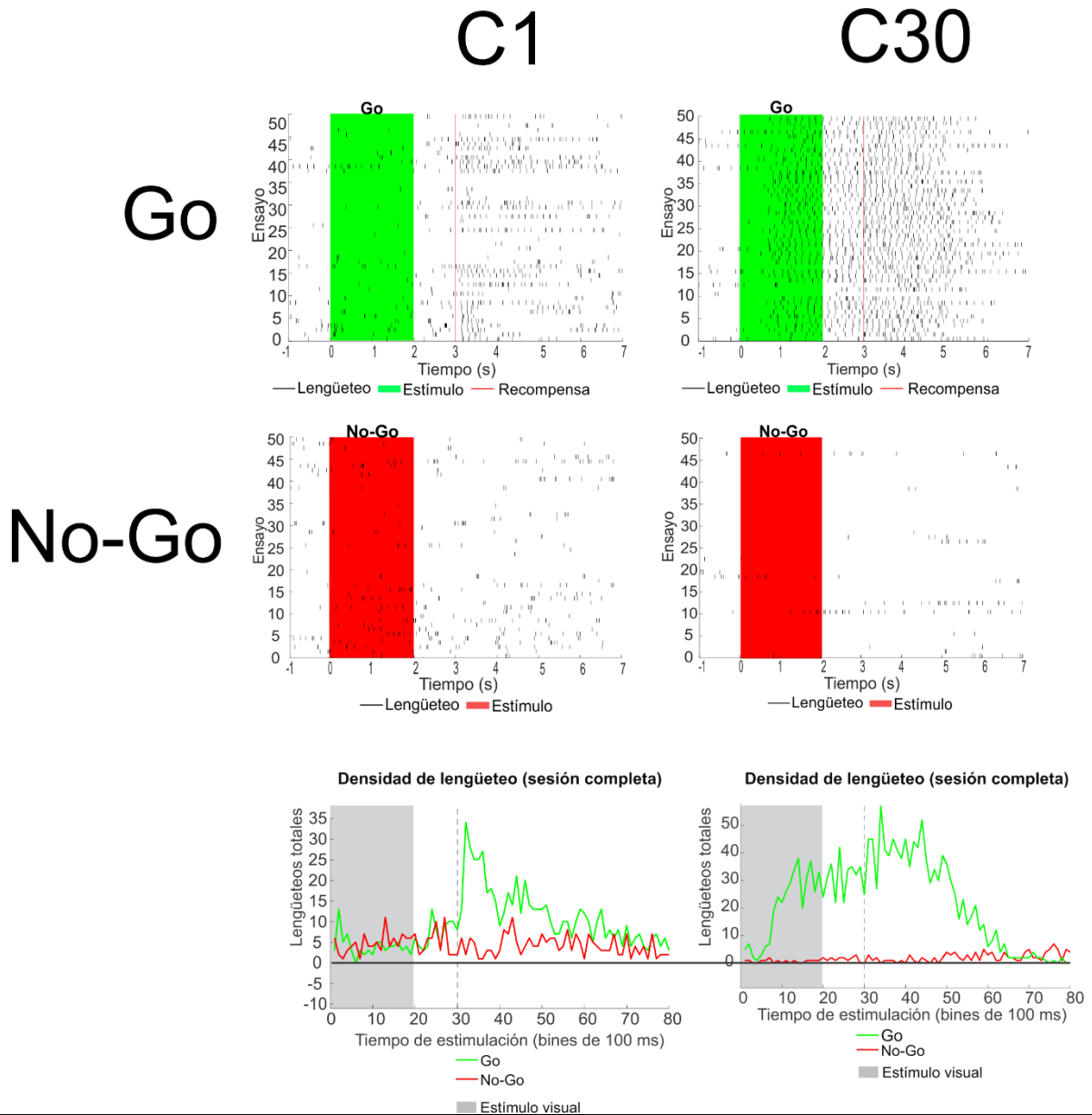
1. Respuesta motora
2. Similitud de respuesta
3. Motivación



**Figura 4 Performance**

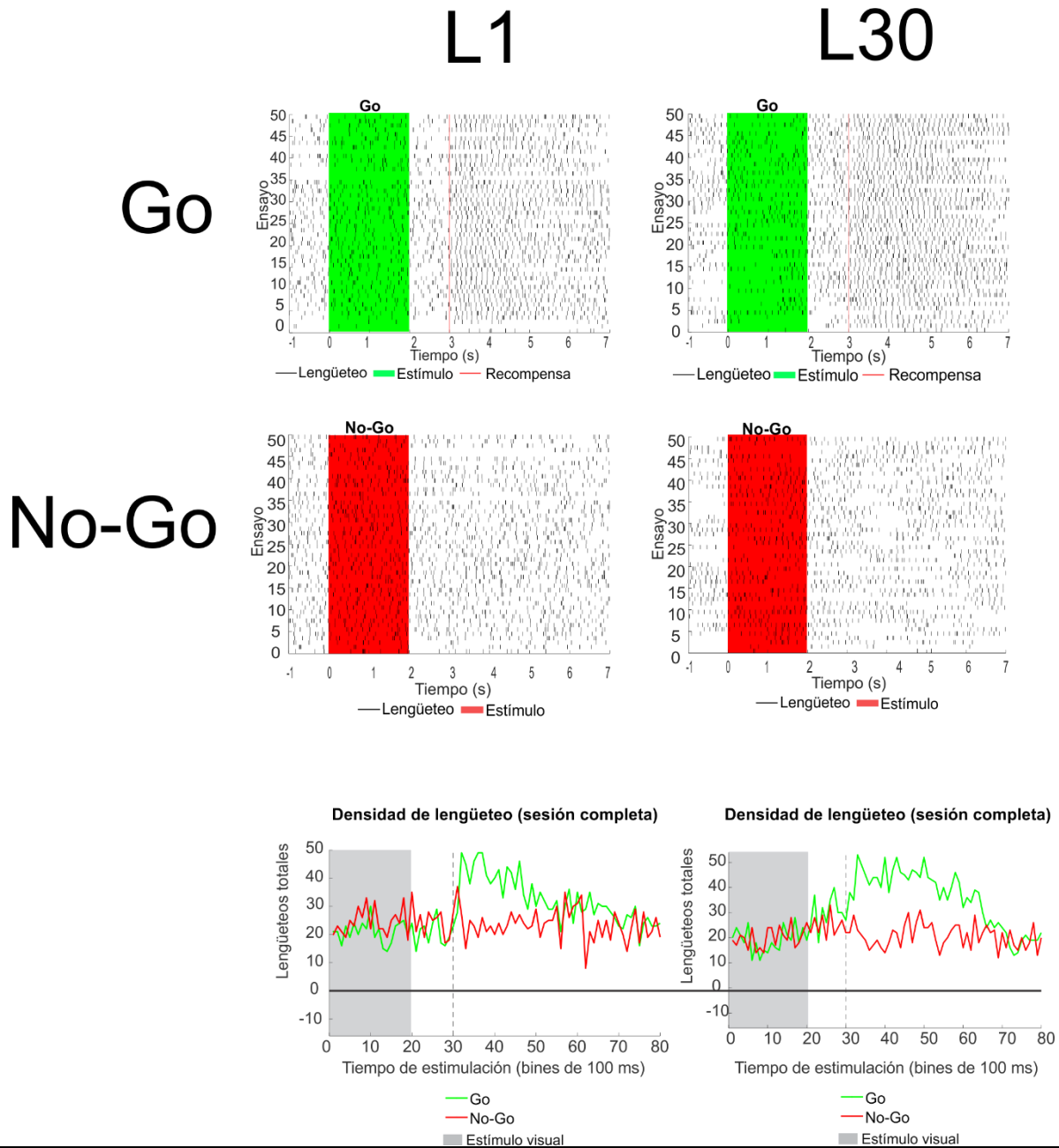
**a)** Porcentaje de respuestas correctas (con rango mín.-máx. en sombreado) en ratones control (n=4, línea café) y lesionados (n=3, línea azul) durante 30 sesiones de ejecución de la tarea Go/No-Go. \*, p<0.05.

**b)** Análisis del desempeño en la tarea Go/No-Go de ratones control (C30) y lesionados (L30) en la sesión 30. \*, p<0.05.



**Figura 5 | Go/No-Go Control.**

Rasterplot representativos del lengüeteo de un ratón control, las zonas verde, roja y gris, representan los estímulos Go y No-Go en la primera sesión (C1) y la sesión 30 (C30). Debajo se muestran sus respectivos histogramas del lengüeteo por bins de 100 ms en cada una de las sesiones.



**Figura 6 | Go/No-Go Lesión.**

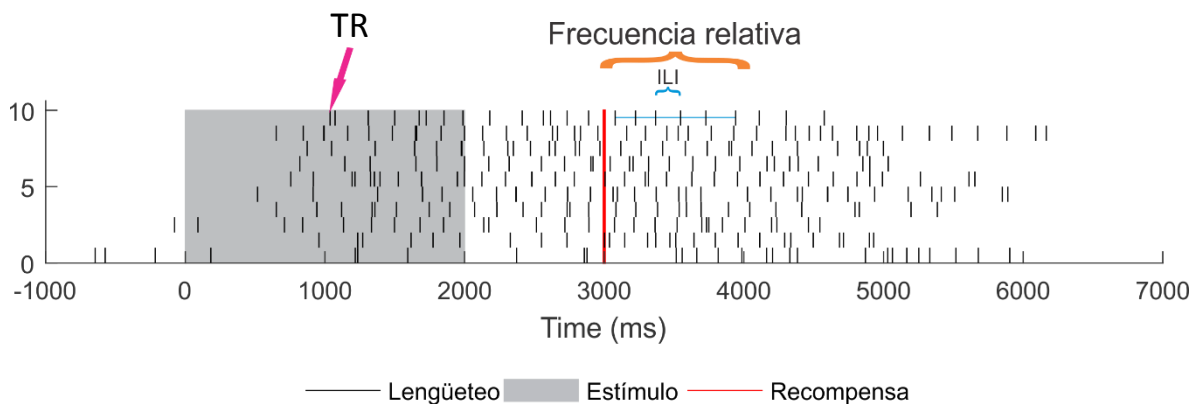
Rasterplot representativos del lengüeteo de un ratón lesionado, en donde la zonas verde, roja y gris, representan los estímulos Go y No-Go en la primera sesión (C1) y la sesión 30 (C30). Debajo se muestran sus respectivos histogramas del lengüeteo por bins de 100 ms en cada una de las sesiones.

## Respuesta motora

Para evaluar si las diferencias en el desempeño se deben a dificultades motoras, se analizaron los datos en tres parámetros dentro de esta categoría:

- Tiempo de reacción (TR)
- Frecuencia relativa de lengüeteo (FR)
- Intervalo inter-lengüeteo (ILI)

La tarea utilizada (figuras 1 y 7) consiste en un período de presentación de la estimulación visual (segundos 0-2) y la ventana de respuesta (segundos 2-3, figura 1b) y el período post-recompensa (segundos 3-4, donde se extrajo la frecuencia relativa con su respectivo intervalo inter-lengüeteo) dentro del intervalo inter-estímulo.

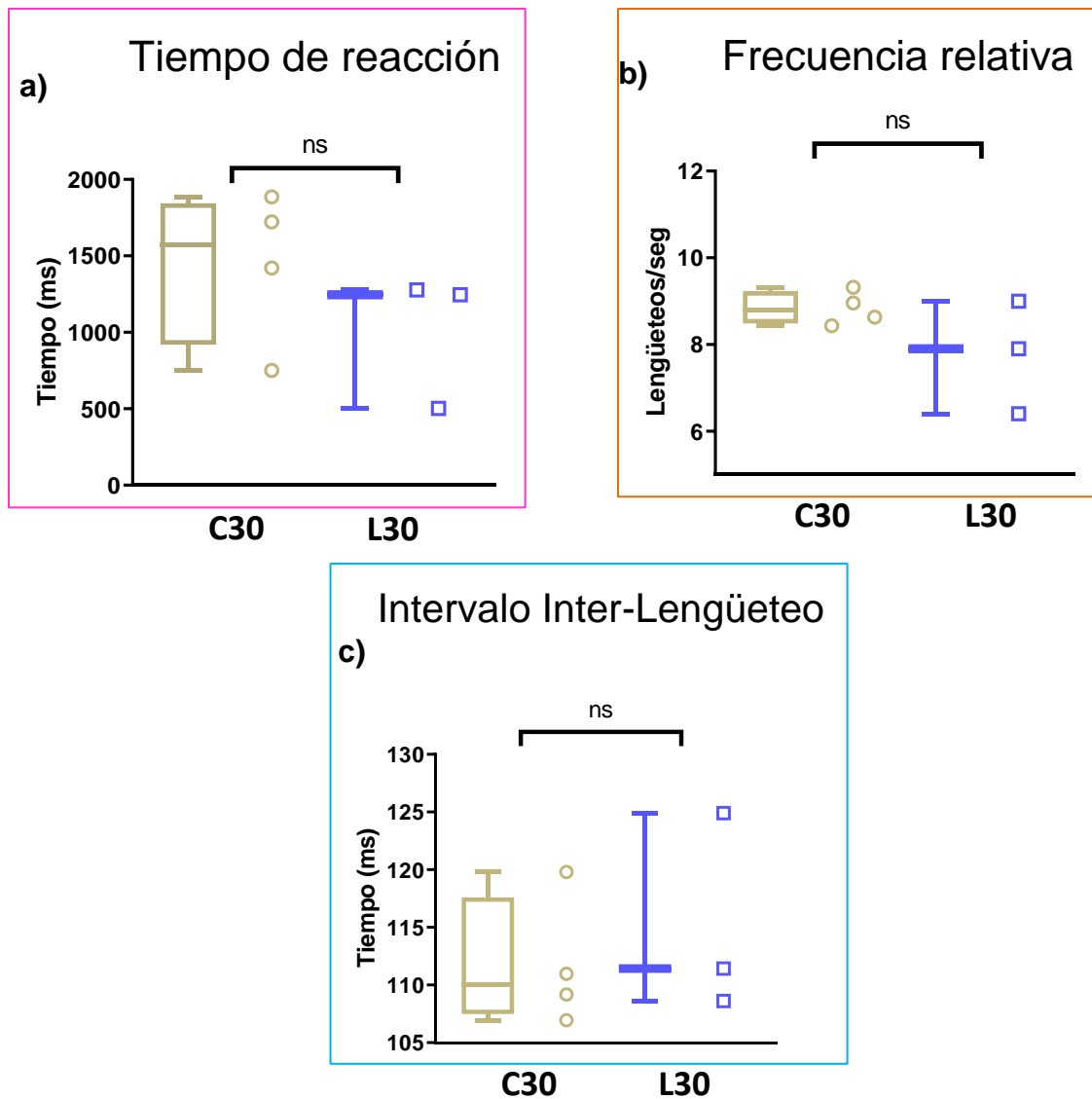


### Figura 7. | Estimados motores.

Estimación del tiempo de reacción como medida de aprendizaje de la contingencia en la realización de la tarea Go/No-Go. TR equivale al tiempo (ms) del primer lengüeteo (flecha magenta), frecuencia relativa (corchete anaranjado) indica los lengüeteos emitidos entre los segundos 3-4 e ILI (corchete y líneas azules), intervalo inter-lengüeteo de los lengüeteos emitidos en la frecuencia relativa.

En la figura 8a se ilustran los tiempos de reacción para cada uno de los grupos en la sesión 30 (**C30** y **L30**), sin embargo, enfatizados en los estímulos Go debido a que los sujetos control logran un desempeño asintótico encima del 75% para dicha sesión, por una dirección del lengüeteo constante en dicha sesión hacia los estímulos Go (fig. 5, **C30**).





**Figura 8 | Respuesta motora. Véase figura 7 para referencia**

**a)** Tiempo de reacción. **b)** frecuencia de lengüeteo relativa durante los segundos 3-4, tras la entrega de recompensa en los estímulos Go, obtenida como la media de la cantidad de lengüeteos por sesión. **c)** Intervalo inter-lengüeteo en respuesta a estímulos Go en la sesión y 30, evaluados en los lengüeteos emitidos del período de b) de ratones control y lesionados en la sesión 30 (C30 y L30, respectivamente).

Se observa que los tiempos de reacción son similares entre los grupos, con un tiempo similar en el grupo control y de ratones lesionados en la sesión 30 (**C30**: 1572 ms, rango: [918.6-1845]; **L30**: 1245 ms, rango: [502.4-1277]) (figura 6a,  $U=2$ ,  $p=0.2286$ ).

Una vez que concluye la estimulación visual, comienza la ventana de respuesta en los segundos 2-3 (figs. 1b y 7), período en el que, de haber lengüeteado al menos una ocasión, se entrega una gota de 4  $\mu$ l como recompensa (fig. 1b; [sistema](#)

[conductual](#)), siendo en este período (post-recompensa) donde se evaluó la cantidad de lengüeteos emitida, dado que se produce la mayor cantidad de lengüeteos (histogramas en figuras 5 y 6), denominada frecuencia relativa.

En cuanto a este parámetro (figs. 7 y 8b), el número de lengüeteos generados por segundo tras la recompensa muestra una tendencia similar en ambos grupos en la sesión 30 (**C30**: 8.796 lengüeteos/segundo, rango: [8.48-9.23]; **L30**: 7.9 lengüeteos/segundo, rango: [6.4-9]), siendo estadísticamente no significativos ( $U=3$ ,  $p=0.4$ ).

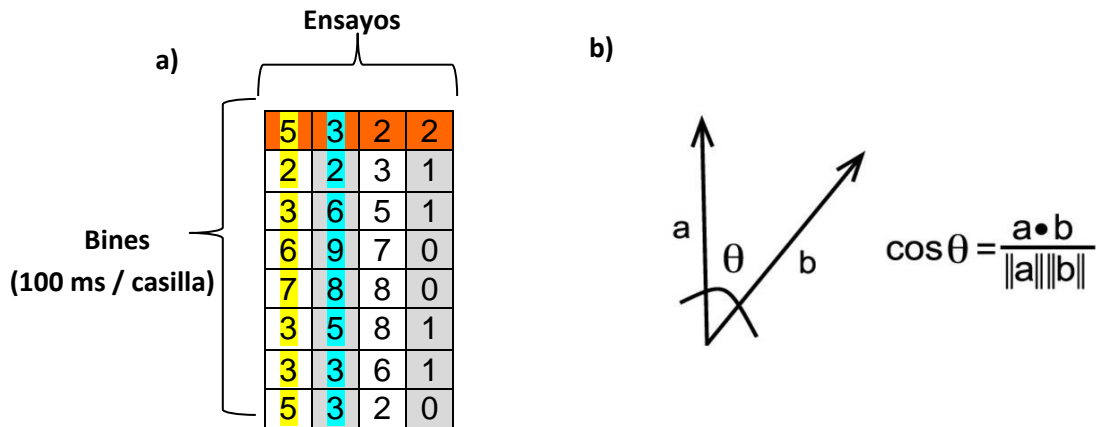
Por otro lado, para evaluar la periodicidad del lengüeteo, se obtuvo el intervalo inter-lengüeteo (ILI, figs. 7 y fig. 8c), medido como el promedio de la diferencia en milisegundos entre lengüeteos de los segundos 3-4 en aquellos ensayos Go correctos, extraídos del mismo período que la frecuencia relativa. Este parámetro es similar entre grupos tras 30 sesiones, los ratones control presentan un intervalo inter-lengüeteo de 110.1 ms con rango [107.5-117.6] (**C30**), mientras que en los lesionados es de 111.4 ms, rango: [108.6-124.9] (**L30**), sin observarse diferencias entre grupos ( $U=4$ ,  $p=0.6286$ ).

De esta manera, se observa que las diferencias en el desempeño de la tarea Go/No-Go no pueden ser explicadas por un impedimento motor, en tanto que los dos grupos muestran una respuesta similar en tiempo, frecuencia relativa e intervalo inter-lengüeteo.

### Similitud

Una vez que se descartó que la diferencia se debe a un impedimento motor, la siguiente pregunta fue saber si se diferencian en la fidelidad del lengüeteo a estímulos visuales dependientes de su categoría, evaluada mediante el índice de similitud del lengüeteo por ensayo y tipo de estímulo.

El análisis del índice de similitud (fig. 9) compara el lengüeteo en las sesiones 1 (fig. 10a, **S1**) y 30 (fig. 10a, **S30**) en los segundos 0-3 (donde ocurre la estimulación visual y el período de decisión) de los dos tipos de estímulos, índice obtenido por la comparación de vectores de lengüeteo extraídos de la binarización de lengüeteos por cada ensayo durante cada sesión (fig. 9a).



**Figura 9 | Coseno entre vectores.**

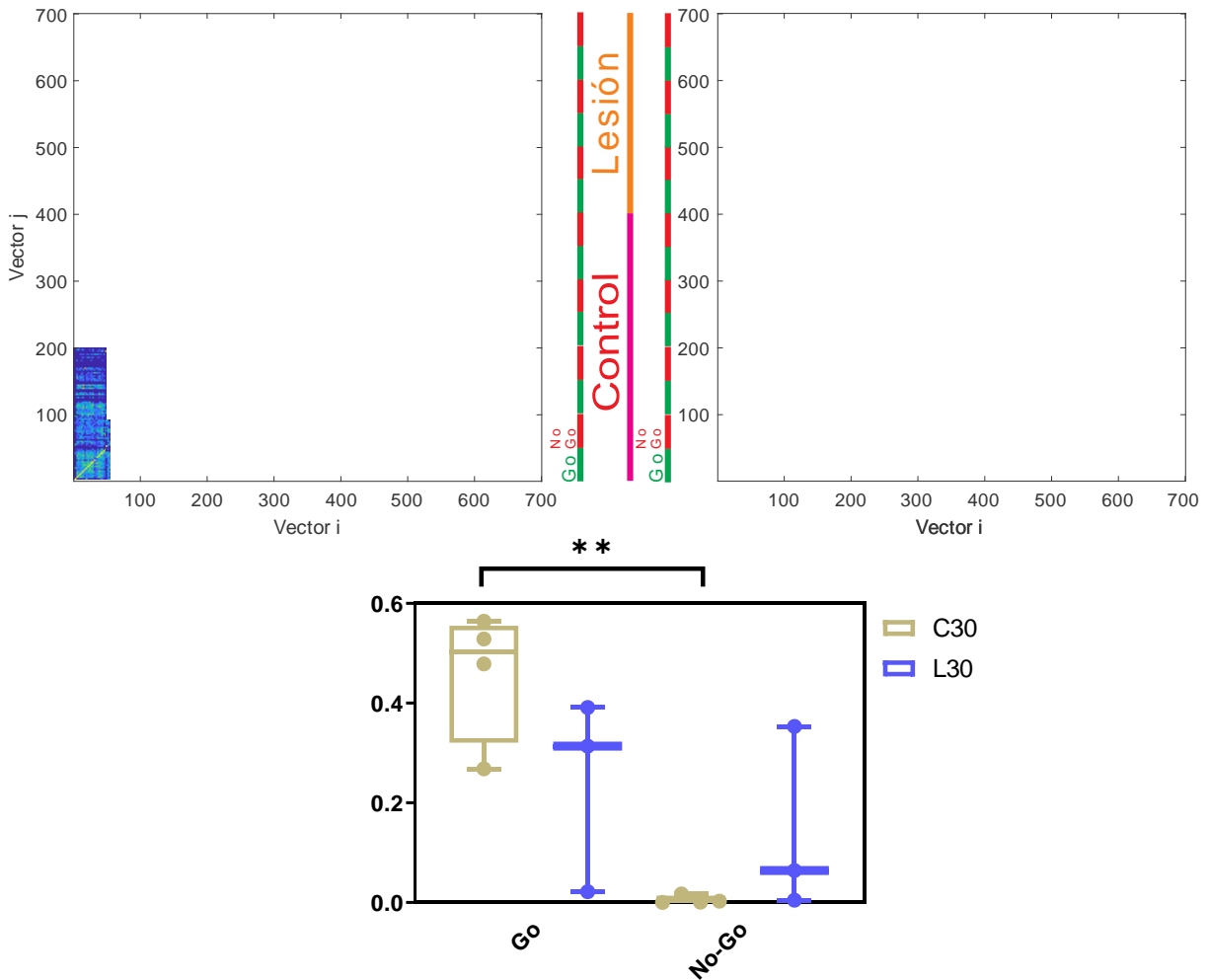
**a)** matriz de  $n \times m$ , donde  $n$  representa la cantidad de lengüeteos en ventanas de 100 ms (1 s = 10 filas, filas amarillo y azul) y  $m$  representa la cantidad de estímulos presentados en la sesión (100 columnas: 50 Go, 50 No-Go, columnas naranjas). **b)** Fórmula para obtener el coseno del ángulo, Donde  $\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}$  es el producto punto de los vectores A y B (e. g. ensayos 1 y 2, vectores amarillo y cian en la figura 1), dividido por el producto de la magnitud de ambos vectores, donde el resultado arrojado es entre 0 a 1, significando 1 vectores que apuntan hacia el mismo lugar del espacio multidimensional y 0 vectores ortogonales (Carrillo-Reid et al., 2015).

Dicho análisis muestra diferencias dependiendo del tipo de estímulo ( $F_{(1,10)} = 5.392$ ,  $p = 0.0044$ ), pero no entre grupo/sesión ( $F_{(1,10)} = 13.34$ ,  $p = 0.6003$ ). El grupo control únicamente tiene diferencias entre el tipo de estímulo en la sesión 30 (**Go** = 0.50395, rango: [0.2681-0.5642]; **No-Go** = 0.00185, rango: [0.0004-0.0175],  $p = 0.0062$ ), pero no existe en el grupo lesionado (**Go** = 0.3136, rango: [0.0216-0.3913]; **No-Go** = 0.0645, rango: [0.0048-0.3535],  $p = 0.9531$ ).

Esto indica que en ratones control se modifica la similitud entre estímulos Go, dejando de responder en los estímulos No-Go en comparación con los ratones lesionados, quienes no presentan diferencias entre grupo ni tipo de estímulo.

### Motivación

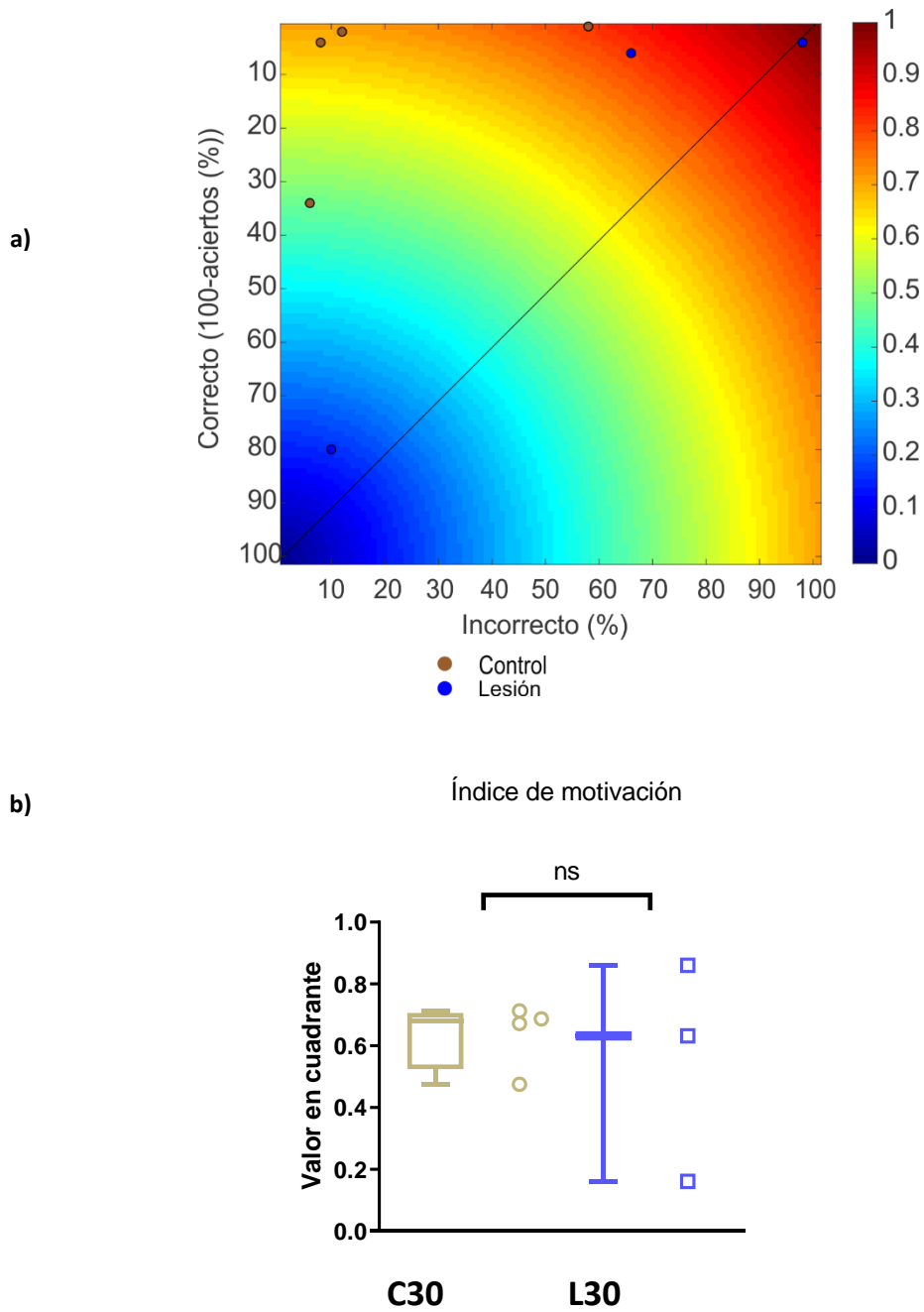
Para verificar que las diferencias no se debieron a procesos motivacionales, se evaluó la tasa de respuestas motivadas correctas e incorrectas por medio de una curva ROC de lengüeteos con un umbral de un lengüeteo por ensayo, evaluándose entre los segundos 0-3, dentro de los cuales se presenta el estímulo y termina el período de respuesta, es decir, considerando lengüeteos independientes al período de decisión para que el ensayo se clasifique como correcto o incorrecto, así, la cantidad de ensayos ante los cuales se respondió puede dar cuenta de la motivación de los ratones durante la tarea (figura 11).



**Figura 10 | Similitud en respuesta de elección.**

a) Matriz del coeficiente de similitud entre respuestas a estímulos Go y No-Go entre los segundos 0-3 donde ocurre la estimulación visual y el período de decisión en la sesión 1 (**S1**) de ratones control (panel magenta) y lesionados (panel naranja) y la sesión 30 (**S30**). b) Similitud de la respuesta a estímulos Go y No-Go, para la sesión 30, extraídas de las matrices de similitud, inciso a) **S30**. \*\*,  $p < 0.01$ .

El índice de motivación es similar tras 30 sesiones, no habiendo diferencias entre grupos (**C30**: 0.6723, rango: [0.52-0.71]; **L30**: 0.632, rango: [0.16-0.86];  $U=5$ ,  $p=0.8571$ , fig. 11), por lo que las diferencias en el desempeño no se explicaron por diferencias en la motivación.

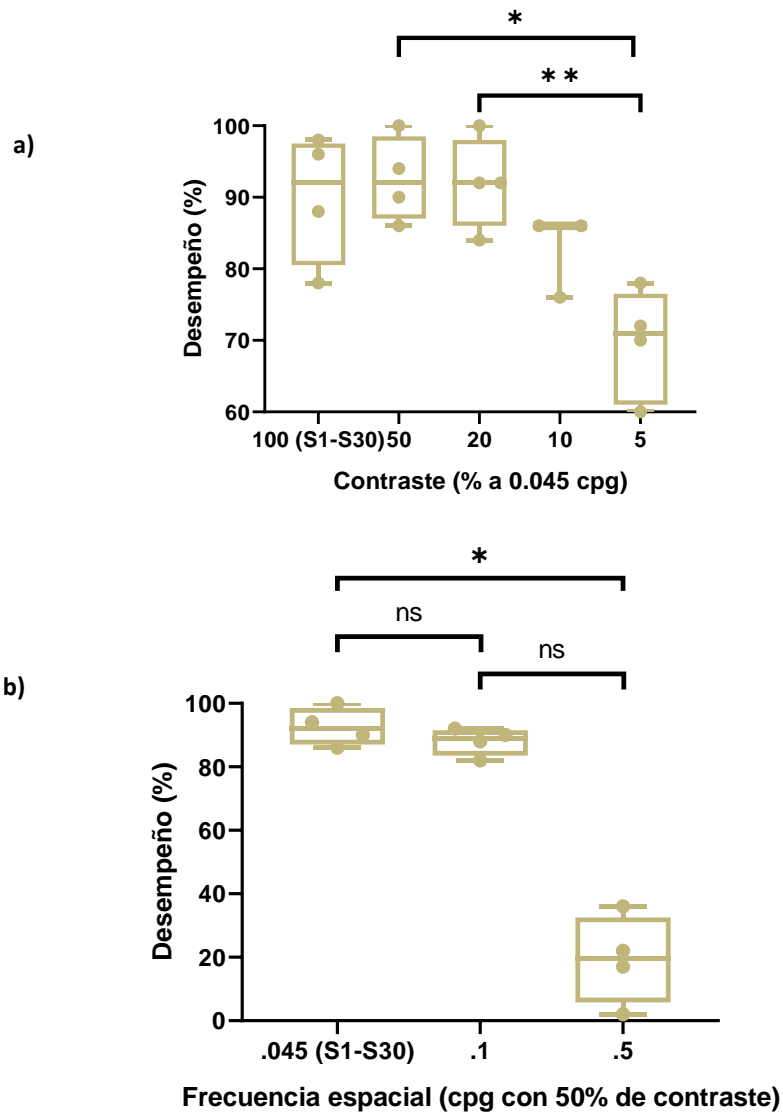


**Figura 11 | Motivación.** a) Espacio ROC y motivación, en los que se imprimen las coordenadas del clasificador de lengüeteos de los sujetos control (n=4) y lesionados (n=3), en la sesión 1 (panel izquierdo) y 30 (panel derecho), para terminología véase apartado 5 de [Estimados de comparación](#). b) Diferencias entre la motivación de la respuesta motora entre las sesiones 1 y 30 de ratones control (C1 y C30) y lesionados (L1 y L30).

### Modificación de parámetros vs lesión

Para evaluar si el desempeño podía variar debido a propiedades de los estímulos, se modificó el contraste y frecuencia espacial de los gradientes, comparándose con la frecuencia espacial utilizada durante el protocolo de aprendizaje de la tarea (0.045 ciclos por grado, CPG) en las sesiones 1 a 30 (S1-S30).

En la figura 12a se observa que el desempeño generó una tendencia en forma de “U invertida” ante la modificación del contraste al 50, 20, 10 y 5%, que resulta no significativa mediante un modelo mixto ( $F_{(0.9716, 2.672)}=11.52$ ,  $p=0.0508$ ), sin embargo, encontrando diferencias en el desempeño con un contraste al 5% en comparación con el 50% ( $p=0.0142$ ) y el 20% ( $p=0.0038$ ).



---

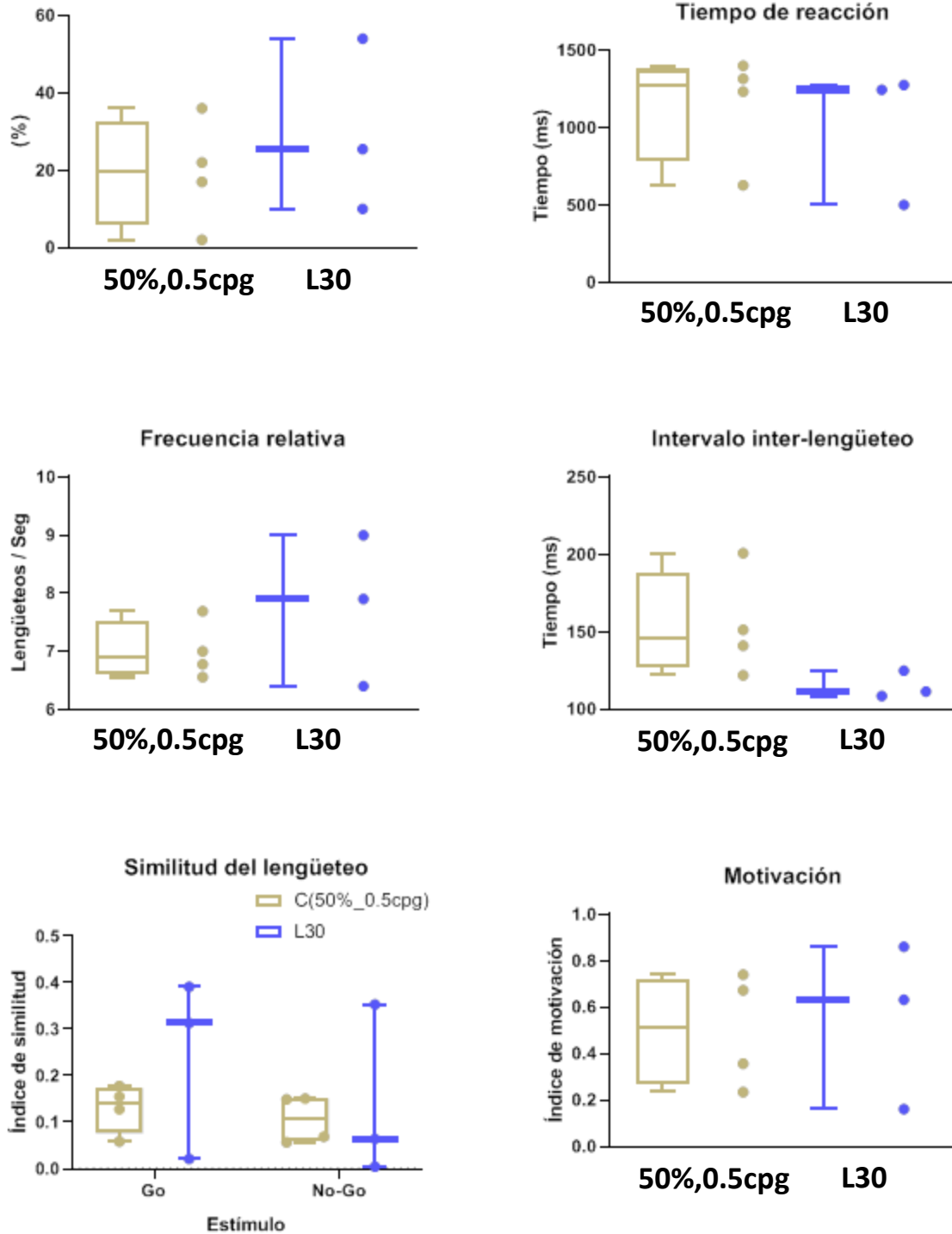
**Figura 12 | Contraste, frecuencia espacial y desempeño.** a) Desempeño en la tarea Go/No-Go frente a gradientes a 0.045cpg y contraste al 100% (durante S1-S30), 50, 20, 10 y 5%. b) Desempeño en la tarea Go/No-Go dependiente de la modificación de gradiente a 0.045 (cpg, durante S1-S30), 0.1 y 0.5 cpg

Debido a que en los rangos de contrastes utilizados no se encontró una modificación en el desempeño, se utilizó 50% de contraste para evaluar el efecto de la modificación de la frecuencia espacial en el desempeño. La figura 12b muestra que, a 50% de contraste, el desempeño únicamente es diferente ( $F_{(3,4)}=6.5$ ,  $p=0.0417$ ) cuando se realizó la tarea con a una frecuencia alta (0.5 cpg), lo que decrementó el desempeño por debajo del 50% (desempeño, **0.045cpg (S1-S30):** 92%, rango: [87-98.5]; **0.5cpg:** 19.5%, rango: [5.75-32.5],  $p=0.04$ ).

Esta modificación en la respuesta se usó para evaluar los demás estimados y observar si existe similitud en comparación con los animales lesionados en la sesión 30 (figura 13).

De manera general, se aprecia que en todos los parámetros existe una tendencia similar, en tanto que la prueba U de Mann-Whitney evidencia que no existen diferencias en el desempeño, el tiempo de reacción, la frecuencia relativa y el índice de motivación ni índice de similitud del lengüeteo ( $p>0.05$ , fig. 13).





**Figura 13 | Modificación de estímulo contra lesión.** Los estimados obtenidos de la respuesta en la tarea Go/No-Go de los ratones control comparados con los ratones lesionados en la sesión 30, a) desempeño, b) tiempo de reacción, c) frecuencia relativa, d) intervalo inter-lengüeteo, e) índice de similitud del lengüeteo en estímulos Go, f) índice de motivación.

## Discusión

Los resultados obtenidos muestran el desempeño en una tarea Go/No-Go guiada visualmente en ratones control y lesionados por 6-OHDA, en la cual, tras 30 sesiones, los ratones control presentan una elevada tasa de respuesta, asintótica y encima del 75% de respuestas correctas, mientras que, en el caso de los ratones lesionados, de manera general tiende a ser menor y muestran un aprendizaje deficiente comparado con ratones control.

Además, estas diferencias en el desempeño no pudieron ser atribuidas a deficiencias motoras. Diferentes grupos como los de Nuckolls et al. (2012) y Skitek, Fowler, and Tessel (1999) reportaron que, tras la muerte de neuronas dopaminérgicas mediante 6-OHDA, la movilidad de la lengua pierde ritmo en respuesta al requerimiento de fuerza. Sin embargo, en cuanto a su ritmo independiente de la fuerza y la velocidad del lengüeteo, los hallazgos en la realización de una tarea Go/No-Go muestran que no existen diferencias en su realización, referentes a su frecuencia relativa (fig. 8b) y su intervalo inter-lengüeteo (fig. 8c).

Además, estas diferencias tampoco se observaron por factores motivacionales (fig. 11), lo cual concuerda con investigaciones previas, en las que el uso de la comida o agua para generar motivación, modifica el desempeño de manera similar en una tarea Go/No-Go (Guo et al., 2014). El peso de los ratones utilizados aquí se mantuvo alrededor del 75% (fig. A1, anexo), lo cual no genera variabilidad de motivación intrínseca en los sujetos (Guo et al., 2014) y que podría coadyuvar en la similitud del índice de motivación. Por otro lado, se ha observado que la infusión unilateral de 6-OHDA en la SNc, pese a un efecto de reducción de actividades motoras, no limita la ejecución de tareas que dependan de la motivación generada por alimento (Papp & Bal, 1987), lo que podría ser semejante en la respuesta guiada visualmente para conseguir líquido.

Una posible explicación es que el desempeño podría haber sido modificado por cambios en la sensibilidad a la variación del contraste en el cual están en el umbral de visión de los ratones (Histed et al., 2012), sin embargo, en esta tarea el desempeño se mantuvo por encima del 70% y únicamente al reducir al 5% el desempeño se redujo, aun así, por encima del 50% (fig. 12a), sin embargo este resultado es esperado, en tanto que es cercano al umbral mínimo de percepción (Histed et al., 2012).

Por otro lado, la modificación de la frecuencia espacial a un contraste de 50% (fig. 12b) modifica el desempeño hasta caer por debajo del 50% cuando se observan gradientes a 0.5 ciclos por grado. Este resultado es importante dado que se sabe que la dopamina modula la sensibilidad ante la presentación de contrastes a

diferentes frecuencias espaciales y temporales (Bodis-Wollner, 1990; Masson, Mestre, & Blin, 1993).

Aunque se ha propuesto que este efecto ocurre mayoritariamente por daño a nivel de la retina, Souza et al. (2017) mostraron evidencia sobre la delección de receptores a dopamina de tipo 2 (D2) en ratones y la alteración de actividad cortical dependiendo de frecuencias espaciales en la corteza visual primaria (V1), lo cual podría relacionar una ejecución baja en ratones lesionados y que, al compararse con ratones control con parámetros modificados, indicaría que la deficiencia en la correcta ejecución en la tarea Go-No-Go pudiera depender de las frecuencias espaciales en ratones lesionados, lo que podría ser respondido mediante la utilización de frecuencias espaciales más altas o bajas para saber si los ratones lesionados pueden aprender la tarea, sin embargo, estos experimentos aún no se realizan.

Otra posible explicación es la participación diferencial de subregiones del núcleo estriado en el aprendizaje de tareas visomotoras (Bergstrom et al., 2018), siendo necesaria la participación del estriado dorsomedial durante el entrenamiento y el dorsolateral durante sesiones posteriores.

De ser así, esta transición entre subregiones del estriado es importante para la promoción de la asociación de un estímulo con su efecto hacia una tarea dirigida por un estímulo, hecho que posiblemente modifique el aprendizaje de la contingencia de la tarea Go/No-Go (fig. 4), esto podría ser verificado mediante la aplicación de antagonistas de receptores dopaminérgicos en subregiones del estriado y evaluar su participación en la tarea Go/No-Go en ratones expertos, sin embargo, dichos experimentos se encuentran fuera del alcance de este trabajo.

Por otro lado, es importante saber que la región dorsomedial recibe proyecciones directas de la corteza visual primaria (Hunnicutt et al., 2016; Khibnik et al., 2014), sin embargo, la función de dichas aferencias y su relación con entradas dopaminérgicas, su función normal y en estado patológico aún se desconocen, aunque posiblemente pudieran resultar afectadas tras la muerte de neuronas dopaminérgicas, dado que se conoce que, dependiendo del tiempo, es posible hallar agregaciones de  $\alpha$ -sinucleína a lo largo de la vía visual en pacientes con Parkinson (Rahimi, Milenkovic, & Kovacs, 2015) y en ratones (Henderson et al., 2019), generadas por migración de la proteína incorrectamente doblada.

Finalmente, otra serie de experimentos que pudiera apoyar estos datos sería mediante imagenología, ya que a nivel de ensamblajes neuronales se conoce que en la corteza visual primaria existen grupos que responden dependientemente a la orientación de los gradientes (Carrillo-Reid et al., 2019), sin embargo, los

experimentos para medir la actividad de dichos grupos ante la pérdida de dopamina o ante la modificación de parámetros visuales aún no se realizan, sin embargo, se planean en un futuro próximo.

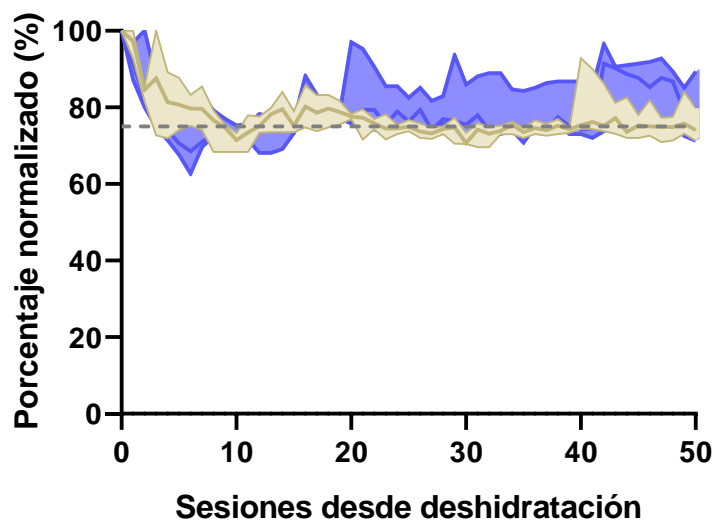
## Referencias

- Ballanger, B., Strafella, A. P., van Eimeren, T., Zurowski, M., Rusjan, P. M., Houle, S., & Fox, S. H. (2010). Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 67(4), 416-421. doi:10.1001/archneurol.2010.35
- Barnes, J., & David, A. (2001). Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 727-733.
- Berdichevskaia, A., Caze, R. D., & Schultz, S. R. (2016). Performance in a GO/NOGO perceptual task reflects a balance between impulsive and instrumental components of behaviour. *Sci Rep*, 6, 27389. doi:10.1038/srep27389
- Bergstrom, H. C., Lipkin, A. M., Lieberman, A. G., Pinard, C. R., Gunduz-Cinar, O., Brockway, E. T., . . . Holmes, A. (2018). Dorsolateral Striatum Engagement Interferes with Early Discrimination Learning. *Cell Rep*, 23(8), 2264-2272. doi:10.1016/j.celrep.2018.04.081
- Bodis-Wollner, I. (1990). Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci*, 13(7), 296-302. doi:10.1016/0166-2236(90)90113-o
- Brainard, D. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433-436.
- Carrillo-Reid, L., Han, S., Yang, W., Akrouh, A., & Yuste, R. (2019). Controlling Visually Guided Behavior by Holographic Recalling of Cortical Ensembles. *Cell*, 178(2), 447-457 e445. doi:10.1016/j.cell.2019.05.045
- Carrillo-Reid, L., Miller, J., Hamm, J., Jackson, J., & Yuste, R. (2015). Endogenous Sequential Cortical Activity Evoked by Visual Stimuli. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(23). doi:10.1523/JNEUROSCI.5214-14.2015
- Cho, S. S., Strafella, A. P., Duff-Canning, S., Zurowski, M., Vijverman, A. C., Bruno, V., . . . Fox, S. H. (2017). The Relationship Between Serotonin-2A Receptor and Cognitive Functions in Nondemented Parkinson's Disease Patients with Visual Hallucinations. *Mov Disord Clin Pract*, 4(5), 698-709. doi:10.1002/mdc3.12466
- Cummings, J., Ballard, C., Tariot, P., Owen, R., Foff, E., Youakim, J., . . . Stankovic, S. (2018). Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis. *J Prev Alzheimers Dis*, 5(4), 253-258. doi:10.14283/jpad.2018.29
- Devoto, P., & Fiore, G. (2006). On the Origin of Cortical Dopamine: Is it a Co-Transmitter in Noradrenergic Neurons? *Current Neuropharmacology*, 4(2), 115-125.
- Ekker, M., Janssen, S., Seppi, K., Poewe, W., de Vries, N., Theelen, Thomas, Nonnekes, J., & Bloem, B. (2017). Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism and Related Disorders*, 40, 1-10.
- Elsworth, J., & Roth, R. (2009). Dopamine. In *Encyclopedia of neurosciences*.
- Erro, R., & Stamelou, M. (2017). The motor syndrome of Parkinson's Disease. In *Parkinson's Disease* (pp. 523): Academic Press.
- Grealish, S., Mattsson, B., Draxler, P., & Bjorklund, A. (2010). Characterisation of behavioural and neurodegenerative changes induced by intranigral 6-hydroxydopamine lesions in a mouse model of Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience*, 31(12), 2266-2278. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07265.x
- Guo, Z. V., Hires, S. A., Li, N., O'Connor, D. H., Komiyama, T., Ophir, E., . . . Svoboda, K. (2014). Procedures for behavioral experiments in head-fixed mice. *PLoS One*, 9(2), e88678. doi:10.1371/journal.pone.0088678
- Hamm, J. P., Peterka, D. S., Gogos, J. A., & Yuste, R. (2017). Altered Cortical Ensembles in Mouse Models of Schizophrenia. *Neuron*, 94(1), 153-167 e158. doi:10.1016/j.neuron.2017.03.019
- Henderson, M. X., Cornblath, E. J., Darwich, A., Zhang, B., Brown, H., Gathagan, R. J., . . . Lee, V. M. Y. (2019). Spread of alpha-synuclein pathology through the brain connectome is

- modulated by selective vulnerability and predicted by network analysis. *Nat Neurosci*, 22(8), 1248-1257. doi:10.1038/s41593-019-0457-5
- Heuer, A., Smith, G. A., & Dunnett, S. B. (2013). Comparison of 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra and the medial forebrain bundle on a lateralised choice reaction time task in mice. *The European journal of neuroscience*, 37(2), 294-302. doi:10.1111/ejn.12036
- Histed, M. H., Carvalho, L. A., & Maunsell, J. H. (2012). Psychophysical measurement of contrast sensitivity in the behaving mouse. *J Neurophysiol*, 107(3), 758-765. doi:10.1152/jn.00609.2011
- Hunnicutt, B. J., Jongbloets, B. C., Birdsong, W. T., Gertz, K. J., Zhong, H., & Mao, T. (2016). A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *Elife*, 5. doi:10.7554/eLife.19103
- Kesby, J. P., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Scott, J. G. (2018). Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry*, 8(1), 30. doi:10.1038/s41398-017-0071-9
- Khibnik, L. A., Tritesch, N. X., & Sabatini, B. L. (2014). A direct projection from mouse primary visual cortex to dorsomedial striatum. *PLoS One*, 9(8), e104501. doi:10.1371/journal.pone.0104501
- Lefebvre, S., Baille, G., Jardri, R., Plomhause, L., Szaffarczyk, S., Defebvre, L., . . . Dujardin, K. (2016). Hallucinations and conscious access to visual inputs in Parkinson's disease. *Sci Rep*, 6, 36284. doi:10.1038/srep36284
- Logishetty, K., & Chaudhuri, R. (2009). Parkinson's Disease. In *Handbook of movement disorders* (pp. 121): Current Medicine Group.
- Lu, Z., & Doshier, B. (2014). *Visual Psychophysics From Laboratory to Theory*: MIT.
- Masson, G., Mestre, D., & Blin, O. (1993). Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol*, 7(8), 449-463. doi:10.1111/j.1472-8206.1993.tb01041.x
- Matsui, H., Udaka, F., Tamura, A., Oda, M., Kubori, T., Nishinaka, K., & Kameyama, M. (2005). The Relation Between Visual Hallucinations and Visual Evoked Potential in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*.
- Matsui, H., Udaka, F., Tamura, A., Oda, M., Kubori, T., Nishinaka, K., & Kameyama, M. (2006). Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 19(1), 36-40. doi:10.1177/0891988705284739
- Mosimann, U. P., Rowan, E. N., Partington, C. E., Collerton, D., Littlewood, E., O'Brien, J. T., . . . McKeith, I. G. (2006). Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(2), 153-160. doi:10.1097/01.JGP.0000192480.89813.80
- NOM-062-ZOO-1999 (2001). In I. y. C. A. Servicio Nacional de Sanidad (Ed.), *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*.
- Nosek, B., & Banaji, M. (2001). The Go/No-Go association task. *Social Cognition*, 19(6), 625-664.
- Nuckolls, A. L., Worley, C., Leto, C., Zhang, H., Morris, J. K., & Stanford, J. A. (2012). Tongue force and tongue motility are differently affected by unilateral vs bilateral nigrostriatal dopamine depletion in rats. *Behavioural brain research*, 234(2), 343-348. doi:10.1016/j.bbr.2012.07.003
- Papp, M., & Bal, A. (1987). Separation of the motivational and motor consequences of 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic or nigrostriatal system in rats. *Behavioural brain research*, 23(3), 221-229. doi:10.1016/0166-4328(87)90022-2
- Parkinson, D. (1989). Evidence for a dopaminergic innervation of cat primary visual cortex. *Neuroscience*, 30(1), 171-179. doi:10.1016/0306-4522(89)90363-1

- Paxinos, G., & Franklin, K. (2004). *The mouse brain in stereotaxic coordinates* (2 ed.): Academic Press.
- Phillipson, O. K., I.; Jones, M. (1986). Dopaminergic Innervation of the Primary Visual Cortex in the Rat, and Some Correlations With Human Cortex. *Brain Research Bulletin*, *18*, 621-633.
- Rahimi, J., Milenkovic, I., & Kovacs, G. G. (2015). Patterns of Tau and alpha-Synuclein Pathology in the Visual System. *J Parkinsons Dis*, *5*(2), 333-340. doi:10.3233/JPD-140485
- Sacks, O. (2012). *Hallucinations*. New York: Vintage Books.
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, *18*(7), 435-450. doi:10.1038/nrn.2017.62
- Skitek, E. B., Fowler, S. C., & Tessel, R. E. (1999). Effects of unilateral striatal dopamine depletion on tongue force and rhythm during licking in rats. *Behav Neurosci*, *113*(3), 567-573. doi:10.1037//0735-7044.113.3.567
- Souza, B., Abou, M., Quintana, C., Beaulieu, J. M., & Casanova, C. (2017). Spatial Frequency Selectivity Is Impaired in Dopamine D2 Receptor Knockout Mice. *Front Integr Neurosci*, *11*, 41. doi:10.3389/fnint.2017.00041
- Stern, M. B., Lang, A., & Poewe, W. (2012). Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(1), 54-60.
- Thanvi, B. R., Lo, T. C., & Harsh, D. P. (2005). Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*, *81*(960), 644-646. doi:10.1136/pgmj.2004.032029
- Titova, N., Qamar, M., & Chaudhuri, R. (2017). The Nonmotor Features of Parkinson's Disease. In *Parkinson's Disease* (pp. 523): Academy Press.
- Tork, I., & Turner, S. (1981). Histochemical evidence for a catecholaminergic (presumably dopaminergic) projection from the ventral mesencephalic tegmentum to visual cortex in the cat. *Neurosci Lett*, *24*(3), 215-219. doi:10.1016/0304-3940(81)90159-2
- Ungerstedt, U. (1968). 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*, *5*(1), 107-110. doi:10.1016/0014-2999(68)90164-7

## Anexo.



**Figura A1 | Peso de ratones.** El gráfico muestra el peso de los ratones control (café) y lesionados (azul) durante 50 días, las cuales muestran un rango alrededor del 75% del peso corporal, utilizado para generar un desempeño adecuado en la tarea Go/No-Go.



## *Agradecimientos*

Este trabajo hubiera sido imposible sin la participación y apoyo de:

CONACyT (No. de apoyo: 828305) y UNAM (PAPIIT: IA201819)

Instituto de Neurobiología

Maestría en ciencias (Neurobiología)

Nuri Aranda López, cuyo enorme apoyo hizo posible mi titulación durante este periodo sin precedente.

Luis Alberto Carrillo Reid

José Bargas Díaz

Víctor Hugo de Lafuente Flores

Laboratorio de Reprogramación de Circuitos Funcionales

Pavel Ernesto Rueda Orozco

María Teresa Peña Rangel

Ana Elizabeth Hidalgo Balbuena

Mario Gabriel Martínez Montalvo

María Teresa Morales Guzmán

María Eugenia Ramos Aguilar

Viridiana Cerbantez Bueno

José Fernando Peña Ortega

Benito Ordaz Sánchez

Sofía Yolanda Díaz Miranda

Brenda Leyva López

Alejandra Garay Cortes

Deisy Gasca Martínez

Alejandra Castilla León

Martín García Servín

Lourdes Lara

Mi familia (Nancy, Tatiana, Elihú, José Gilberto)