

## **Modelaje de funciones neurocognitivas en roedores: dos paradigmas de memoria dependiente del hipocampo y del contexto histórico-científico de los modelos animales en neurociencias**

### ***Modeling of neurocognitive functions in rodents: two memory paradigms dependent on the hippocampus and the historical-scientific context of animal models in neurosciences***

Ismael Segura-Ulate

Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

#### **Resumen**

Históricamente, las neurociencias iniciaron con estudios conductuales y observacionales en seres humanos. Posteriormente, le siguieron estudios clínicos en pacientes con daños neurológicos y, más tarde, las imágenes médicas del cerebro aportaron evidencia para entender los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la conducta y funciones cognitivas. Sin embargo, mucho del progreso de las neurociencias se ha basado en modelos animales. Este trabajo detalla los contextos histórico y científico que llevaron al desarrollo de algunos modelos animales dentro del ámbito de las neurociencias, y ejemplifica la utilidad y robustez de esta herramienta de investigación mediante la visualización de dos paradigmas utilizados para evaluar una misma función neurocognitiva. Con este fin, se reportan los resultados de la estandarización de dos modelos de memoria espacial dependiente del hipocampo, utilizando dos especies de roedores: el laberinto de Barnes, estandarizado con ratas Wistar, y el laberinto acuático de Morris, utilizando ratones C57bl/6. En ambos paradigmas se demuestra que la escopolamina, un potente agente anticolinérgico que bloquea los receptores muscarínicos en el hipocampo, disrumpe la capacidad de ambas especies de roedores para memorizar la localización del punto de escape de los respectivos laberintos. Al igual que los muchos modelos animales utilizados en diversas áreas de las ciencias biomédicas, estos sencillos pero robustos paradigmas de las neurociencias se estandarizaron como una plataforma para la futura exploración de potenciales terapias farmacológicas; en este caso, el descubrimiento de posibles fármacos neuroprotectores contra disfunciones cognitivas asociadas al hipocampo, en particular, demencias como la enfermedad de Alzheimer.

*Palabras clave:* memoria declarativa, hipocampo, modelos animales.

---

Ismael Segura-Ulate. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

La correspondencia con este artículo debe dirigirse a Ismael Segura-Ulate. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica, Costa Rica. Correo electrónico: [ISMAEL.SEGURA@ucr.ac.cr](mailto:ISMAEL.SEGURA@ucr.ac.cr)



### Abstract

Historically, neuroscience began with behavioral and observational studies in humans. Subsequently, clinical studies in patients with neurological damage followed, and later, medical imaging of the brain provided evidence to understand the neurobiological mechanisms underlying behavior and cognitive functions. However, much of the progress in neuroscience has been based on animal models. This work details the historical and scientific contexts that led to the development of some animal models within the field of neuroscience and exemplifies the usefulness and robustness of this research tool by visualizing two paradigms used to evaluate the same neurocognitive function. To this end, the results of the standardization of two hippocampus-dependent spatial memory models are reported, using two species of rodents: the Barnes maze, standardized with Wistar rats, and the Morris water maze, using C57bl/6 mice. In both paradigms, it is demonstrated that scopolamine, a potent anticholinergic agent that blocks muscarinic receptors in the hippocampus, disrupts the ability of both rodent species to memorize the location of the escape point of the respective labyrinths. Like the many animal models used in various areas of the biomedical sciences, these simple but robust neuroscience paradigms were standardized as a platform for the future exploration of potential drug therapies; in this case, the discovery of possible neuroprotective drugs against cognitive dysfunctions associated with the hippocampus, in particular, dementias such as Alzheimer's disease.

*Keywords:* declarative memory, hippocampus, animal models.

Múltiples limitaciones éticas, tecnológicas y metodológicas impiden que diversas formas de investigación biomédica se lleven a cabo directamente en seres humanos. En general, la investigación biomédica debe respetar el principio hipocrático de no perjuicio, *primum non nocere*, y tener un claro balance positivo en la relación riesgo-beneficio.

En el caso del cerebro humano, y resto del sistema nervioso central, las limitaciones físicas y técnicas son especialmente complejas debido a que, al igual que en el resto de los vertebrados, es el único órgano que contenido en un claustro óseo exclusivo, el cráneo, el cual dificulta su acceso para observación o manipulación directa. Estas características también reflejan la enorme complejidad funcional, fragilidad física y función indispensable del sistema nervioso central en el linaje evolutivo. Estas dificultades metodológicas llevaron a que el inicio de las neurociencias se basara principalmente en observaciones de funciones neurológicas finales como las emociones, el comportamiento o las capacidades cognitivas, creando una estrategia de investigación que dio origen a ramas académicas modernas como las ciencias conductuales (Bear, 2020).

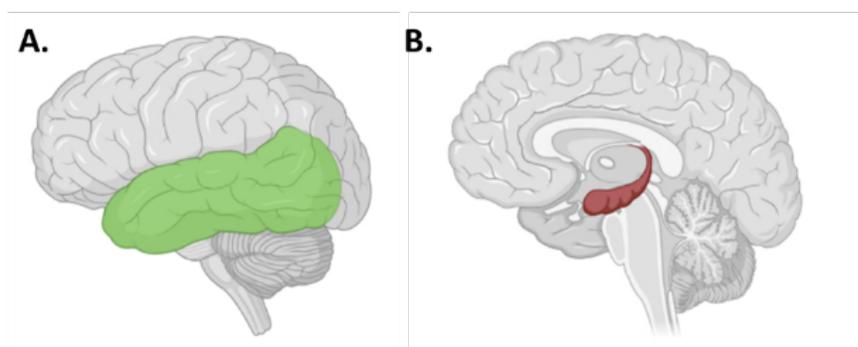
Una limitación de esa estrategia inicial fue que el aprendizaje sobre los mecanismos neurológicos subyacentes a la conducta y otras funciones cerebrales observables dependía casi exclusivamente de estudios clínicos en pacientes con daños neurológicos fortuitos, como trauma cerebral, tumores cerebrales, patologías neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares, etc. Idealmente, estos estudios lograban correlacionar las disfunciones neurológicas observadas en la clínica con daños en áreas específicas del cerebro.

El ejemplo clásico de este tipo de estudios es el de Henry Molaison (1926-2008), conocido como el paciente H. M., quien se convertiría en el caso más estudiado en la historia de la neurología. A sus 27 años, H. M. fue sometido a una drástica neurocirugía de ablación bilateral de gran parte de los lóbulos

temporales (Figura 1A) con la esperanza de controlar sus ataques epilépticos. Aunque la cirugía cumplió su objetivo, también causó en H. M. una discapacidad cognitiva conocida como amnesia anterógrada, la cual impedía al paciente la adquisición de nuevas memorias a largo plazo. Esta lamentable intervención quirúrgica y sus consecuencias permitieron establecer que los lóbulos temporales del cerebro contienen un centro neurológico crucial para la formación de la memoria a largo plazo (Amaral et al., 2024; Baro & Priftis, 2023).

### Figura 1.

*Ilustración de la vista lateral del cerebro humano y de un corte sagital del hipocampo*



*Nota.* A. Ilustración de la vista lateral del cerebro humano mostrando el lóbulo temporal resaltado en verde. B. Ilustración de un corte sagital del cerebro humano mostrando el hipocampo resaltado en color vino. Imágenes creadas en Biorender.com

A partir de la segunda mitad del siglo XX, con la aparición de distintos tipos de imágenes médicas de escaneo tridimensional, como las imágenes de resonancia magnética, la tomografía axial computarizada y la tomografía por emisión de positrones, se dio un crecimiento exponencial en los estudios anatómico-funcionales, gracias a la posibilidad de llevar a cabo este tipo de análisis *in vivo* y a tiempo real. Finalmente, un tipo de imagen médica tridimensional que detecta el consumo de oxígeno por parte de las neuronas, las imágenes de resonancia magnética funcionales (IRMf), permitieron observar cuáles áreas del cerebro se activan como consecuencia de tareas o estímulos específicos.

Aunque con múltiples limitantes hasta la actualidad, por ejemplo, el sujeto de estudio debe permanecer inmóvil, la IRMf permitió que los estudios de correlación anatomía-función pudiesen abarcar casi cualquier área del cerebro (Litwińczuk et al., 2023; Yen et al., 2023; Zhang et al., 2024). Así, se han mapeado múltiples funciones neurológicas específicas que incluyen la activación de la corteza prefrontal ante tareas de alta demanda cognitiva, como las matemáticas (Arsalidou & Taylor, 2011) o la hiperactivación de la amígdala y la ínsula en individuos con trastornos de ansiedad como estrés postraumático, ansiedad social y fobias (Etkin & Wager, 2007).

A pesar de esta variedad de estrategias para estudiar el funcionamiento del cerebro directamente en seres humanos, una dependencia exclusiva de estudios clínicos sería muy limitante y mantendría el

progreso científico circunscrito a unas pocas áreas de las neurociencias. Por su parte, campos para los cuales dependemos principalmente de la manipulación experimental como la interconexión neurológica o efectos ambientales del neurodesarrollo, habrían quedado prácticamente estancados por la falta de mecanismos de estudio fuera de la clínica.

Para superar estas limitantes, las ciencias biomédicas han desarrollado diversos modelos de estudio que mimetizan una amplia gama de mecanismos biológicos los cuales no pueden ser estudiados directamente en seres humanos. Como se menciona al inicio de esta sección, las limitaciones para la investigación clínica pueden suceder por causas que van desde las restricciones éticas propias de este tipo de investigación hasta las limitantes técnicas o físicas propias de un sistema biológico, como el ejemplo del cráneo humano.

Para cualquier patología, se pueden diseñar múltiples representaciones para ser utilizadas en su investigación, incluyendo modelos *in vitro*, por ejemplo, moleculares o celulares; modelos *in vivo* o *ex vivo*, como animales o partes de ellos; y, en épocas más recientes, incluso modelos *in silico*, como modelos matemáticos o computacionales. En el caso específico de las neurociencias, los modelos animales han sido de especial utilidad debido a su capacidad para integrar verticalmente mecanismos que van desde niveles moleculares hasta etológicos; es decir, un mismo modelo animal permite observar o manipular experimentalmente moléculas de señalización como neurotransmisores, moléculas efectoras como receptores, distintos tipos de células neurales, centros neurales específicos y, finalmente, registrar los efectos biológicos resultantes como, por ejemplo, el comportamiento.

Históricamente, algunos modelos animales específicos fueron decisivos para iniciar el entendimiento sobre la neurofisiología; por ejemplo, los axones gigantes de calamares sirvieron como la materia prima en el estudio de los potenciales de acción (Curtis & Cole, 1940), y los órganos eléctricos de algunas rayas permitieron entender la naturaleza electroquímica y la dinámica molecular de las sinapsis (Eldefrawi et al., 1971; Eldefrawi & Eldefrawi, 1972). Esta utilidad ha promovido que el desarrollo y mejoramiento de modelos animales se constituyese en una constante dentro de las neurociencias.

Desde modelos inicialmente sencillos de aprendizaje y condicionamiento, como los desarrollados por Ivan Pavlov y B. F. Skinner (Akpan, 2020), se ha avanzado hasta técnicas extremadamente complejas y específicas como la optogenética, la cual logra activar o desactivar con gran precisión a grupos específicos de neuronas mediante la introducción de receptores transgénicos e impulsos de luz (Deisseroth et al., 2006; Miller, 2006; Rost et al., 2022). Sin embargo, muchos de los modelos animales no requieren de tecnologías complicadas o costosas como la transgénesis, y pueden ser llevados a cabo en laboratorios con capacidad básica para manejo de animales, tales como los dos modelos de memoria dependiente del hipocampo que se muestran de manera demostrativa en este trabajo.

Dentro del estudio de las neurociencias, el hipocampo es uno de los centros neurales que históricamente ha captado más atención debido a sus múltiples y cruciales funciones a nivel cognitivo (Fernández de Sevilla et al., 2021). Entre estas, la principal función reconocida para el hipocampo es su papel central en la adquisición de nuevas memorias a largo plazo, inicialmente descubierta en el paciente H. M. Posterior a la cirugía de ablación, H. M. quedó incapacitado para retener información más allá del periodo de atención inicial de una tarea o evento; es decir, su memoria de trabajo (memoria inmediata

MODELAJE DE FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN ROEDORES

---

o de corto plazo) se encontraba intacta, pero carecía de la capacidad de almacenar nuevos recuerdos a largo plazo. A pesar de esto, muchas de las memorias consolidadas antes de la cirugía y otras capacidades cognitivas como el razonamiento se encontraban intactas en H. M. (Mauguière & Corkin, 2015).

Hoy en día, al tipo de memoria a largo plazo que fue dañada en H. M. se le conoce como memoria declarativa, es decir, recuerdos almacenados sobre eventos o emociones que pueden ser evocados conscientemente. En contraparte, también existe la memoria procedimental, que almacena información de manera inconsciente para uso en actividades motoras o ejecutivas, por ejemplo, andar en bicicleta). En el caso de H. M., se encontró que su memoria ejecutiva se encontraba intacta y lograba aprender nuevas habilidades motoras (Pattanayak et al., 2014). A partir de las observaciones sobre H. M., se dedujo que alguna de las estructuras extirpadas de su cerebro era la responsable de realizar el relevo de información desde la memoria de trabajo hasta la memoria declarativa a largo plazo para su archivamiento y consolidación.

Investigaciones en casos similares a H. M. y otros tipos de evidencias derivados de modelos animales permitieron definir que la estructura neural responsable de esta función cognitiva es el hipocampo (Figura 1B). Adicionalmente, varios tipos de evidencia clínica permitieron comprobar la función del hipocampo en la formación de memoria a largo plazo; por ejemplo, la neurodegeneración del hipocampo es una característica diagnóstica de ciertas demencias como la enfermedad de Alzheimer, y juega un papel central en el deterioro cognitivo que caracteriza a dicha patología (Eskildsen et al., 2015; Rao et al., 2022). En contraste, en humanos expuestos a tareas con una alta demanda de formación de nuevas memorias, el hipocampo sufre hipertrofia debido al mayor esfuerzo requerido de sus funciones (Maguire et al., 2000, 2006). Sorpresivamente, esta particularidad del hipocampo de aumentar su volumen bajo demanda es posible gracias a su capacidad de producir nuevas neuronas (*i.e.*, neurogénesis), aunque su existencia en el cerebro humano adulto continúa siendo tema de debate (Kempermann et al., 2015; Moreno-Jiménez et al., 2021; Sorrells et al., 2021).

A nivel molecular, la función hipocampal de adquisición de memoria a largo plazo es dependiente de receptores colinérgicos, tanto muscarínicos como nicotínicos (Bertrand & Wallace, 2020). De estos, el papel central de los receptores muscarínicos en la adquisición de memoria ha sido claramente reconocido debido a que altas concentraciones de alguna sustancia que bloquee su neurotransmisión, es decir, agentes anticolinérgicos, producen amnesia anterógrada durante el insulto tóxico (Dannenberg et al., 2017; Laczó et al., 2017a; Malikowska-Racia et al., 2018). Por otra parte, el uso crónico de fármacos anticolinérgicos tiene el efecto secundario acumulativo de aumentar el riesgo de desarrollar demencia (Coupland et al., 2019; Zheng et al., 2021). Estas particularidades moleculares permitieron el desarrollo de modelos animales que mimetizan daño al hipocampo utilizando una sustancia anticolinérgica, que en la mayoría de los protocolos experimentales se trata de escopolamina (Laczó et al., 2017a; Malikowska-Racia et al., 2018).

En este artículo se resume el contexto histórico-científico de cómo se desarrolló el entendimiento sobre la relación función-estructura en un caso particular y concerniente a las neurociencias: la memoria dependiente del hipocampo. Adicionalmente, a manera de demostración de la utilidad inherente del desarrollo de modelos animales en neurociencias, se muestra la capacidad de dos paradigmas distintos:

el laberinto de Barnes y el laberinto acuático de Morris; estos están estandarizados en dos especies de roedores distintas: rata y ratón, respectivamente. Se pretende demostrar la validez del marco teórico con resultados empíricos replicables y coherentes. Cualquiera de estos dos modelos muestra que un bloqueo de la función central del hipocampo (por ejemplo, mediante un insulto anticolinérgico), durante la adquisición de la memoria o fase de entrenamiento de los laberintos, conlleva a amnesia anterógrada e impide la adquisición de conocimientos declarativos como los necesarios para escapar estos laberintos mediante navegación espacial.

## Método

### Animales y tratamientos

Ratas Wistar machos de 10 semanas de edad fueron utilizados para el laberinto de Barnes, y ratones C57bl/6 machos de 10 semanas de edad fueron utilizados para el laberinto acuático de Morris. Los animales de ambas especies fueron obtenidos del Laboratorio de Ensayos Biológicos (LEBi) de la Universidad de Costa Rica. Los roedores fueron hospedados en el animalario de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica durante al menos una semana antes de iniciar cualquier procedimiento experimental. Los animales recibieron una dieta estándar para roedores con alimento y agua *ad libitum* durante todo el periodo de hospedaje y experimentación. Todos los procedimientos experimentales con roedores fueron debidamente aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales (CICUA) de la Universidad de Costa Rica mediante los permisos CICUA-48-2022 y CICUA-33-2022.

El clorhidrato de escopolamina (Cat. # sc-253544, Santa Cruz Biotechnology, Texas, EUA) fue disuelto en solución salina (0.9% NaCl) estéril a una concentración de 0.13 mg/mL. En ambos laberintos, los animales del grupo tratado con escopolamina recibieron una única dosis diaria de 1 mg/kg vía intraperitoneal (IP), lo cual representa un esquema de dosificación ampliamente utilizado en modelos de amnesia inducida en ambas especies de roedores (Bhuvanendran et al., 2018; Istifo et al., 2024; Riedel et al., 2009; Seifhosseini et al., 2011). En ambos laberintos, los animales del grupo control recibieron un volumen equivalente (8 mL/kg) de solución salina. Igualmente, para ambos laberintos, los tratamientos con escopolamina o solución salina se realizaron 30 minutos antes de iniciar las sesiones de entrenamiento (i.e., fase de aprendizaje). Los días de aplicación de escopolamina o solución salina se ilustran en la Figura 2; brevemente, en el caso del laberinto acuático de Morris, los ratones sometidos a este protocolo recibieron un total de 4 dosis (una por cada día de entrenamiento) de escopolamina o solución salina. De manera similar, las ratas sometidas al laberinto de Barnes recibieron un total de 2 dosis (una por día de entrenamiento) de escopolamina o solución salina.

### Laberinto acuático de Morris

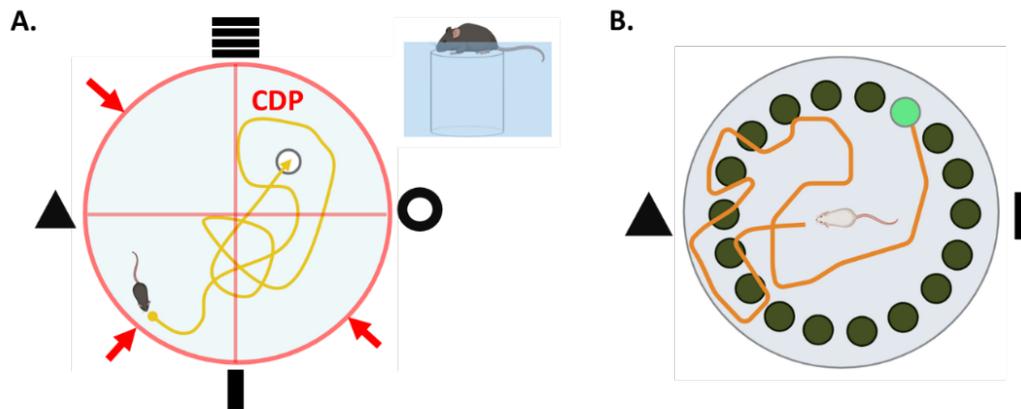
Se utilizó una piscina con diámetro de 85 cm y fondo blanco para contrarrestar el color negro de los ratones C57bl/6 en los videos. La piscina se llenó de agua hasta aproximadamente 15 cm de profundidad. La piscina se dividió virtualmente en cuatro cuadrantes o sectores (resaltados por separadores en rojo en la Figura 3) y una plataforma transparente de 10 cm de diámetro (resaltada en gris en la Figura 3) se colocó en uno de los cuadrantes de la piscina. Dicha plataforma estaba sumergida bajo aproximadamente

1 cm de agua y funcionaba como una zona de escape al nado debido a que los animales pueden descansar sobre ella (ilustrado en recuadro superior derecho de la Figura 3).

**Figura 2.**

*A. Representación de la arena acuática del laberinto de Morris*

*B. Representación de la plataforma del laberinto de Barnes*



*Nota.* A. Representación de la arena acuática del laberinto acuático de Morris con la división en cuatro cuadrantes imaginarios, demarcados por bordes rojos. Dentro de la piscina, se ilustra un ratón nadando hasta la plataforma de descanso, ubicada en el cuadrante de la plataforma (CDP). Al exterior de la piscina, se ilustran las gráficas que funcionan como guías visuales para la navegación y los tres puntos de inicio del nado demarcados por flechas rojas. Adicionalmente, el cuadro superior derecho ilustra el descanso del animal sobre la plataforma oculta bajo el agua. B. Representación de la plataforma del laberinto de Barnes con 17 agujeros de escape falsos, demarcados en verde musgo, y un único agujero de escape verdadero, demarcado en verde claro. Dentro de la plataforma, se ilustra el recorrido de una rata desde el sitio de inicio (centro) de la arena hasta el agujero de escape. Al exterior de la plataforma, se muestran las gráficas que funcionan como guías visuales para la navegación. Imágenes creadas en Biorender.com

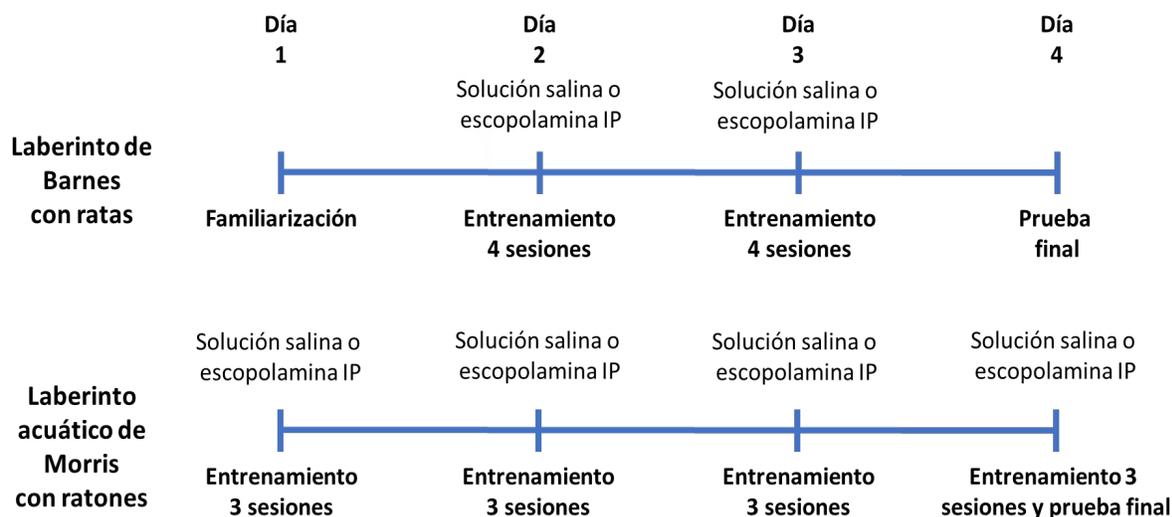
Las dimensiones de la piscina y sus elementos caen dentro de los parámetros previamente clasificados como adecuados para los ratones C57bl/6 (Vandam et al., 2006); igualmente, el número de días y sesiones por día han sido previamente utilizados de manera exitosa (D’Hooge & De Deyn, 2001). La piscina estuvo iluminada por cuatro lámparas de iluminación indirecta a una distancia aproximada de 50 cm de su borde, las cuales brindaban una iluminación de aproximadamente 50 luxes al centro de la arena acuática. Igualmente, se utilizaron 4 gráficas de 35 cm por 35 cm con figuras geométricas distintas, sencillas y de alto contraste (negro impreso sobre blanco) como guías visuales alrededor de la piscina. Estas gráficas se colocaron a 30 cm del borde de la piscina, como se ilustra en la Figura 3, y a una altura que permitiera su visibilidad por parte de los animales durante el nado. El agua de la piscina se mantuvo a 26 °C (± 1) durante todas las pruebas con ratones, y las heces de los animales eran sacadas del agua con un pascón cada 8 a 12 sesiones de entrenamiento. El agua de la piscina era cambiada diariamente.

El paradigma utilizado en esta prueba se compone de una fase de aprendizaje con cuatro días de entrenamiento y tres sesiones por día para cada animal, para un total de 12 sesiones de entrenamiento por animal a lo largo de la fase de entrenamiento (Figura 2). Para cada sesión de entrenamiento se sumergieron la cola y las patas traseras del animal en el agua, con el hocico apuntando hacia la pared de la piscina, y se soltó al animal para que iniciara el nado. Entre las distintas sesiones de entrenamiento se cambió la posición de inicio utilizando uno de los tres cuadrantes libres de plataforma y nunca se utilizó el mismo punto de inicio dos veces de manera consecutiva entre sesiones.

Los puntos de inicio están representados por flechas rojas alrededor de la piscina en la Figura 3. Para cada sesión de entrenamiento se registró el tiempo que le tomó al animal encontrar y subirse a la plataforma de descanso, como se ilustra en el recuadro superior derecho de la Figura 3. En caso de no encontrar la plataforma en 60 segundos, se registraba este tiempo como el resultado de la sesión y se colocaba al ratón en la plataforma por al menos 10 segundos para permitirle visualizar su localización dentro de la piscina.

### Figura 3.

*Representación de la línea del tiempo de los protocolos del laberinto de Barnes y laberinto acuático de Morris con los tratamientos farmacológicos, además del tipo y número de sesiones aplicados durante cada uno de los cuatro días de desarrollo del respectivo del protocolo.*



Cuatro horas después de la última sesión de entrenamiento se llevó a cabo una prueba final con cada ratón, en la cual el animal era liberado desde la posición de inicio perpendicularmente opuesta al cuadrante de la plataforma (CDP). Para las pruebas finales, se eliminó la plataforma de descanso de la piscina y se le permitió al animal nadar libremente durante 60 segundos. Esta prueba final fue grabada en video con una cámara digital tipo webcam desde una vista superior de la piscina y los videos se analizaron digitalmente utilizando AnimalTracker como un complemento del programa ImageJ (Gulyás et al., 2016). Este programa se utilizó para medir la distancia y tiempo de nado en cada cuadrante de la piscina.

### **Laberinto de Barnes**

El protocolo del laberinto de Barnes con ratas Wistar siguió una metodología de diseño y estandarización propia, la cual utiliza una configuración tradicional, es decir, una plataforma de 1.2 m de diámetro con 17 agujeros falsos y solo un agujero de escape verdadero (resaltado en verde claro en la Figura 3). Dos gráficas de 35 cm por 35 cm con figuras geométricas fueron colocadas a una distancia de aproximadamente 40 cm del borde de la plataforma y en lados opuestos para que funcionasen como guías visuales (Figura 3).

Dos estímulos ansiogénicos fueron utilizados para promover que los animales iniciaran el comportamiento de exploración y escape del área abierta de la arena: luz a aproximadamente 700 luxes y ruido de fondo; en este caso, una grabación del sonido de un ventilador, a aproximadamente 85 decibeles (Rodríguez et al., 2024). Sin embargo, para esta prueba se utilizó una modificación del protocolo corto diseñado por Attar et al. (2013) en ratones, el cual está compuesto por un único día de familiarización, una fase de aprendizaje compuesta por dos días de entrenamiento con cuatro sesiones por día y una prueba final el cuarto día (Figura 3).

Para todas las sesiones sobre la arena, la rata fue colocada al centro de la arena en un contenedor cilíndrico y completamente oscuro por al menos 15 segundos, al final de los cuales el contenedor se levantó para permitir que el animal iniciara su comportamiento de exploración y escape. La familiarización consistió en una única sesión de hasta 4 minutos para explorar la arena y encontrar el agujero de escape. Si el animal no lograba escapar de la arena durante los 4 minutos otorgados, era impulsado hasta que entrara al agujero de escape y se le permitía descansar dentro de este por al menos 10 segundos.

Entre la sesión de familiarización y todas las demás fases del protocolo, la posición del agujero de salida se movió 90 grados con respecto al eje central de la arena. En todos los demás aspectos, las sesiones de entrenamiento y la prueba final siguieron la misma dinámica que la sesión de familiarización. Los animales tuvieron al menos 10 minutos de descanso entre sesiones de entrenamiento. Después de cada sesión con un animal, la plataforma y la zona de descanso dentro del agujero de escape eran limpiados con toallas de papel y etanol al 70%.

El último día del protocolo se llevó a cabo una única prueba final con cada rata utilizando la misma dinámica que en las sesiones de entrenamiento. Esta prueba final fue grabada en video con una cámara digital tipo webcam desde una vista superior de la plataforma y los videos se analizaron digitalmente utilizando AnimalTracker como un complemento del programa ImageJ (Gulyás et al., 2016). Este programa se utilizó para medir la distancia recorrida y el tiempo requerido para alcanzar

el agujero de salida. Si el animal no encontraba la salida en 4 minutos, ese tiempo se reportó como el valor de la prueba final.

### Análisis estadísticos

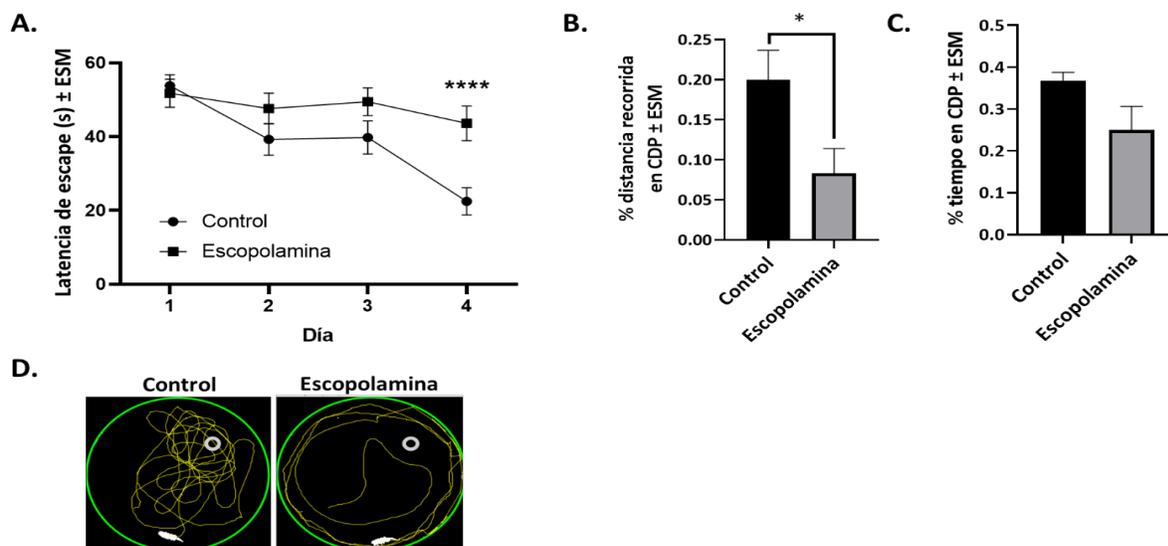
Todas las medidas se presentan como la media  $\pm$  error estándar de la media (ESM). Todas las comparaciones estadísticas se realizaron mediante la prueba de t-Student a dos colas, con un valor de significancia de  $p \leq .05$  mediante el programa GraphPad Prism 8.

## Resultados

En el laberinto acuático de Morris, los animales tratados con escopolamina ( $n = 6$ ) disminuyeron su tiempo de latencia en aproximadamente 9%, pasando de 51.7 ( $\pm 3.8$ ) a 43.6 ( $\pm 4.7$ ) segundos entre el primer y el último día de entrenamiento. Por su parte, los ratones del grupo control ( $n = 6$ ) disminuyeron su tiempo de latencia de escape en aproximadamente 58% tras el mismo periodo de entrenamiento, pasando de 53.8 ( $\pm 2.9$ ) segundos en el primer día a 22.5 ( $\pm 3.7$ ) segundos en el cuarto día de entrenamiento. Para el cuarto día de entrenamiento, existe una diferencia altamente significativa ( $p < .0001$ ) entre las respectivas latencias de escape de ambos grupos experimentales (Figura 4A).

### Figura 4.

Resultados del laberinto acuático de Morris



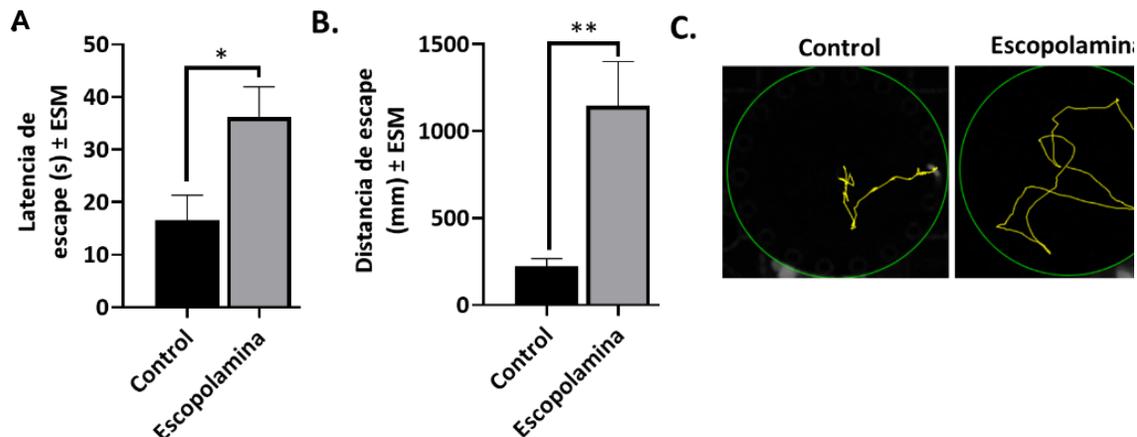
Nota. A. Tiempo promedio  $\pm$  error estándar de la media (ESM) de la latencia de escape de los grupos experimentales durante las sesiones de entrenamiento por cada día del protocolo. B. Porcentaje de distancia promedio  $\pm$  ESM recorrida dentro del cuadrante de la plataforma (CDP) para cada grupo experimental en la prueba final. C. Porcentaje de tiempo promedio  $\pm$  ESM permanecido dentro del cuadrante de la plataforma (CDP) para cada grupo experimental durante la prueba final. D. Imágenes representativas de ejemplos del recorrido de un animal por cada grupo experimental, la posición aproximada de la plataforma durante las sesiones de entrenamiento se ilustra con un círculo gris en el cuadrante superior derecho de la arena. \* $p < .05$ , \*\*\*\* $p < .0001$

En el caso de la prueba final, el análisis de videos demuestra que los animales del grupo control nadaron un 20% ( $\pm 3.7$ ) del total de su recorrido dentro del CDP, lo cual representa 2.4 veces el valor de 8.3% ( $\pm 3.7$ ) utilizado por el grupo tratado con escopolamina. Esta diferencia entre los grupos experimentales es estadísticamente significativa ( $p < .01$ ) como muestra la Figura 4B y Figura 4D. En el caso de los respectivos porcentajes de tiempo que los animales permanecieron nadando dentro del CDP, la fracción de tiempo que el grupo control permaneció en dicho cuadrante representa un 37% ( $\pm 2.1$ ), versus un 25% ( $\pm 5.6$ ) en el grupo de escopolamina. Los valores para este parámetro no representan un cambio significativo entre ambos grupos experimentales (Figura 4C).

En el laberinto de Barnes, el efecto de la escopolamina conllevó a que las ratas tratadas con este fármaco ( $n = 6$ ) requirieran en promedio 36 ( $\pm 5.8$ ) segundos para escapar de la zona abierta de la arena, lo cual es 2.12 veces mayor que sus contrapartes del grupo control ( $n = 6$ ;  $17 \pm 4.8$  segundos), como muestra la Figura 5A. Esta disparidad representa una diferencia significativa entre ambos grupos experimentales ( $p < .05$ ). Igualmente, los animales del grupo de escopolamina requirieron una distancia promedio para encontrar el agujero de escape de 1146 ( $\pm 254$ ) mm, la cual es 5.2 veces mayor que los 220 ( $\pm 47$ ) mm recorridos en promedio por el grupo control (Figura 5B, 5C). Nuevamente, esta diferencia entre ambos grupos experimentales es estadísticamente significativa ( $p < .01$ ).

### Figura 5.

Resultados del laberinto de Barnes



Nota. A. Tiempo promedio  $\pm$  error estandar de la media (ESM) de la latencia de escape requerida por los animales para alcanzar el agujero de escape en cada grupo experimental durante la prueba final. B. Distancia promedio  $\pm$  ESM recorrida por los animales para alcanzar el agujero de escape en cada grupo experimental en la prueba final. C. Imágenes representativas de ejemplos del recorrido de un animal por cada grupo experimental. \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

## Discusión

En el caso del laberinto acuático de Morris, la disminución en la latencia de escape de los ratones del grupo control a lo largo del protocolo demuestra la capacidad natural de los animales para aprender y recordar la posición de la plataforma en función del entrenamiento. En contraste, el efecto amnésico de la escopolamina impidió que los animales tratados con dicho fármaco disminuyeran de manera tan marcada su tiempo promedio de latencia de escape a lo largo de la misma fase de entrenamiento. Sin embargo, el uso de la latencia de escape como parámetro cuantitativo del efecto amnésico de la escopolamina requiere que los animales del grupo control hayan logrado un aprendizaje consolidado acerca de la posición de la plataforma de escape.

La versión del laberinto acuático de Morris presentada aquí únicamente permite encontrar una diferencia significativa en la latencia promedio de escape entre ambos grupos en el cuarto día de entrenamiento (Figura 4A). De manera similar, para el laberinto acuático de Morris se realizó una prueba final posterior a la fase de entrenamiento, en la cual se grabó el recorrido de los animales en una única sesión por animal y mediante análisis de video se cuantificó el porcentaje de distancia y de tiempo que los animales nadaron dentro del CDP.

Debe recordarse que en esta prueba final la plataforma de escape es removida de la piscina y, por lo tanto, los animales pueden buscarla pero no alcanzarla. La cuantificación del porcentaje promedio de distancia y de tiempo que los animales nadan en el CDP permite observar si existe una búsqueda activa de la plataforma en la zona donde esta se encontraba durante la fase de entrenamiento.

En el caso del porcentaje promedio de distancia recorrido dentro del CDP, el grupo control utilizó una fracción de su recorrido que es 2.4 veces mayor que su contraparte tratada con escopolamina, lo cual representa una diferencia significativa entre ambos grupos experimentales (Figura 4B). La diferencia en este parámetro se puede interpretar como el resultado de una búsqueda más focalizada dentro la zona recordada por los animales del grupo control como la zona donde se encontraba la plataforma. En comparación, el grupo cuyo aprendizaje espacial fue impedido por la amnesia anterógrada inducida con escopolamina, llevó a cabo una búsqueda que está más distribuida entre todos los cuadrantes de la piscina, denotando que estos animales no tienen una memoria consolidada de la zona donde la plataforma se encontraba durante la fase de entrenamiento.

Estas diferencias en la búsqueda de la plataforma durante la prueba final también son ilustradas por las imágenes representativas mostradas en la Figura 4D, las cuales muestran el recorrido de nado realizado por un animal de cada grupo experimental. En el caso del porcentaje promedio de tiempo utilizado en el CDP, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos experimentales (Figura 4C).

En la prueba final del laberinto de Barnes, se encontró que las ratas tratadas con escopolamina requirieron más del doble del tiempo promedio para escapar la arena en comparación a sus contrapartes del grupo control. En el caso de la distancia promedio recorrida por los animales para alcanzar la salida de la arena, las ratas tratadas con escopolamina requirieron más de 5 veces la longitud promedio de sus contrapartes control. Tanto para latencia promedio como para distancia promedio de escape, las diferencias entre ambos grupos experimentales son estadísticamente significativas (Figura 5A, 5B). Estas grandes diferencias en tiempo y distancia promedio para alcanzar la salida de la arena nuevamente

## MODELAJE DE FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN ROEDORES

ejemplifican que el aprendizaje de los animales tratados con escopolamina fue impedido por el efecto amnésico del fármaco durante la fase de entrenamiento. Adicional a estas diferencias cuantitativas, ejemplos del recorrido de escape seguido por un animal de cada grupo experimental durante la prueba final son mostradas de manera ilustrativa en la Figura 5C.

Ambos laberintos presentados aquí representan robustos paradigmas para el modelaje de la memoria espacial dependiente del hipocampo. También, han sido utilizados efectivamente tanto con ratas como ratones, por lo que la elección de la especie depende de las particularidades del diseño experimental; por ejemplo, los ratones son utilizados en la mayoría de los estudios con animales genéticamente modificados debido a que son la especie de mamíferos sobre la cual se han creado la mayoría de este tipo de modelos (Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022).

Igualmente, ambos laberintos presentan ventajas y desventajas con respecto al otro, las cuales deben ser tomadas en cuenta para el diseño experimental. En el caso del laberinto de Barnes, su arena abierta lo convierte en un paradigma robusto e informativo para el estudio de la memoria espacial, por lo que ha venido a sustituir paradigmas de opciones de navegación discretas como el laberinto radial y el laberinto en Y. Al igual que otros laberintos de arena abierta, el laberinto de Barnes depende de la aversión de los animales hacia estímulos ansiogénicos, como espacio abierto, luz y sonido, para promover el comportamiento de exploración o escape (Gawel et al., 2019). En general, el laberinto de Barnes es un paradigma fácil de desarrollar, aunque la principal desventaja percibida en esta estandarización es el prolongado periodo de cada sesión de entrenamiento.

Por su parte, el laberinto acuático de Morris fue diseñado como otro laberinto de arena abierta con la particularidad de que no depende de estímulos externos, sino que saca ventaja de la respuesta instintiva al nado en roedores. Adicionalmente, el laberinto acuático de Morris utiliza sesiones de entrenamiento considerablemente más cortas (60 segundos por sesión de entrenamiento) que otros laberintos de arena abierta como el Barnes (4 minutos por sesión de entrenamiento). A pesar de estas ventajas, el uso de una arena acuática requiere de considerable trabajo de preparación y mantenimiento, como mantener la temperatura y limpieza del agua. Indiferentemente de la elección entre ambas opciones de laberinto, los resultados de estos dos protocolos demuestran que cualquiera de los dos paradigmas puede completarse en un periodo de cuatro días con resultados similares entre sí (Figura 3, Figura 4 y Figura 5).

Distintas variaciones del laberinto de Barnes y el acuático de Morris han sido utilizados para estudiar tratamientos o condiciones que puedan afectar el funcionamiento del hipocampo, los cuales incluyen desde patologías metabólicas como la diabetes, intervenciones del desarrollo o del bienestar como el enriquecimiento ambiental o el ejercicio físico, hasta modelos transgénicos de neurodegeneración (Curdt et al., 2022; Edwards et al., 2014; Heimer-McGinn et al., 2020; Van Praag et al., 2005; Yermakov et al., 2019). Por ejemplo, ratones transgénicos a los que se les ha introducido mutaciones causantes de la enfermedad de Alzheimer en humanos sufren de discapacidades para resolver estos laberintos cuando se les compara con sus contrapartes de un grupo control (Curdt et al., 2022; Edwards et al., 2014).

Adicionalmente, este tipo de laberintos permiten medir la edad de aparición y severidad de la discapacidad cognitiva en estos modelos transgénicos de Alzheimer, así como su retrasado a partir de distintas intervenciones, que van desde la estimulación cognitiva hasta fármacos, incluyendo aquellos

que han sido aprobados para el tratamiento de esta neuropatología (Minkeviciene et al., 2004; Yeung et al., 2015). Por este motivo, la combinación de cualquiera de estos laberintos con ratones transgénicos de la enfermedad de Alzheimer se considera una de las maneras más efectivas y apropiadas para estudiar aspectos de la fisiopatología de este padecimiento neurodegenerativo sin incurrir en costosos estudios clínicos. También por estas particularidades, actualmente estos modelos son utilizados como el primer paso para la evaluación (i.e., fase preclínica) de cualquier potencial terapia para dicha neuropatología, ya que permiten visualizar la efectividad y seguridad de un potencial tratamiento de una manera rápida, segura y a un costo razonable, antes de pasar a pruebas en humanos.

En el caso de la investigación en neurofarmacología que se lleva a cabo en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, actualmente resulta imposible financiar el altísimo costo de una colonia de ratones transgénicos. Por este motivo, para efectuar estudios de descubrimiento de potenciales fármacos neuroprotectores, se estandarizaron los dos paradigmas presentados en este artículo con el uso de escopolamina.

La escopolamina es ampliamente utilizada con estos modelos animales debido a que permite mimetizar la disfunción hipocampal característica de ciertas demencias (Laczó et al., 2017b; Malikowska-Racia et al., 2018); por ende, cualquier tratamiento farmacológico que logre revertir su efecto amnésico se considera potencialmente neuroprotector para el hipocampo. Por ejemplo, distintos fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencias, logran revertir el efecto amnésico de la escopolamina en los protocolos aquí presentados (Bejar et al., 1999; Sandeep Ganesh et al., 2023). Aun así, la identificación de una molécula neuroprotectora a través de estos paradigmas de función neurocognitiva representaría solo el primer paso en un largo proceso de investigación y desarrollo, el cual incluiría otros modelos animales y celulares para evaluar su efectividad y seguridad, antes de poder considerar su evaluación en seres humanos.

De igual manera, formas prolongadas, como la fase de entrenamiento compuesta de varias semanas, y sin insulto anticolinérgico del laberinto de Barnes y el laberinto acuático de Morris han sido utilizadas para estudiar intervenciones no farmacológicas que potencialmente provean neuroprotección de la memoria ante el desgaste natural del envejecimiento. Notoriamente, estos paradigmas han permitido replicar en animales descubrimientos previamente identificados a nivel clínico, como el efecto neuroprotector del ejercicio sobre la memoria (de Sousa Fernandes et al., 2020).

Al igual que los modelos animales mostrados en este artículo, el desarrollo histórico y científico de las neurociencias ha utilizado el mismo proceso de descubrimiento experimental y entendimiento teórico para guiar el diseño y desarrollo de un vasto catálogo de paradigmas experimentales en animales. Estos modelos, a su vez, han servido como las principales plataformas experimentales para el estudio de una amplia gama de funciones o patologías neurológicas, incluyendo muchas que se clasifican dentro del ámbito psiquiátrico.

Por ejemplo, para el estudio de la depresión se han diseñado múltiples modelos en roedores que mimetizan distintos aspectos de la patología humana como la apatía, con la evaluación de la actividad de acicalamiento; la anhedonia, con la prueba de preferencia de sacarosa; la ansiedad, con la prueba de campo abierto; la desesperanza, con la prueba de nado forzado; y la aversión social, con la prueba de

---

**MODELAJE DE FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN ROEDORES**

---

derrota social (Planchez et al., 2019). Estos modelos animales de depresión también han funcionado como una base experimental para entender los mecanismos neurobiológicos de este trastorno del ánimo y como plataforma para evaluar potenciales terapias.

Por otra parte, cuando las funciones neurobiológicas a estudiar no son adecuadamente representadas en los clásicos modelos de roedores, siempre existe la posibilidad de utilizar modelos animales que posean características más cercanas a las del ser humano, como las otras especies de primates (Qiao et al., 2023). Por ejemplo, aspectos del trastorno del espectro autista como disfunciones en comportamiento social y capacidades cognitivas han sido notoriamente difíciles de modelar en roedores, por lo que su estudio ha sido fundamentado o complementado en especies de primates no humanos como los macacos (Bauman & Schumann, 2018; Zhao et al., 2018).

Este análisis histórico y científico ejemplifica cómo los modelos animales desarrollados para las neurociencias han sido basados en una integración del conocimiento teórico en este campo, desde la neurobiología molecular hasta los instintos plasmados en un resultado final como el comportamiento. El efecto de la escopolamina sobre el aprendizaje espacial de roedores en una arena abierta es coherente con el actual conocimiento teórico y experimental de la función central de la neurotransmisión muscarínica en el hipocampo sobre la memoria declarativa a largo plazo (Dannenberg et al., 2017; Laczó et al., 2017a; Malikowska-Racia et al., 2018). Dicho efecto es reproducido nuevamente en este trabajo con dos modelos y dos especies distintas, como ha sido comprobado numerosas veces en el pasado. Adicionalmente, los datos experimentales aquí presentados son una demostración más de que la teoría implícita aplica en distintos paradigmas y especies de mamíferos.

Múltiples fuentes de evidencia clínica como las disfunciones cognitivas en pacientes de la enfermedad de Alzheimer y usuarios crónicos de fármacos anticolinérgicos demuestran que la teoría en la que se basan estos experimentos es cohesiva y coherente con la neurobiología humana y, por tanto, los modelos representan una herramienta útil para evaluar aspectos que no se pueden estudiar directamente en seres humanos. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que todo modelo es una representación simplificada de una realidad compleja y, por tanto, todos poseen limitantes que deben ser entendidas y consideradas.

En el caso de los modelos mostrados de manera ilustrativa en este artículo, se debe tomar en cuenta que las demencias resultantes de una disfunción derivada del hipocampo generalmente incluyen una variedad de otros mecanismos patológicos como neuroinflamación, proteinopatía y neuronopatía (Eskildsen et al., 2015; Rao et al., 2022). Algunos de estos mecanismos fisiopatológicos han sido incorporados en otros modelos animales, especialmente en aquellos diseñados para mimetizar la enfermedad de Alzheimer (Banerjee et al., 2022). Sin embargo, no existe ningún modelo animal utilizado en neurociencias que logre incorporar todas las características de relevancia fisiopatológica o clínica de una neuropatología particular. Por estos motivos, distintos modelos animales diseñados para estudiar una misma patología generalmente se consideran como herramientas complementarias entre sí, y cualquier fenómeno biomédico mimetizado a través de un modelo animal debe ser abarcado mediante múltiples formas de estudio, incluyendo modelos *in vitro* o *ex vivo* y estrategias de investigación que incluyan la clínica.

---

## Referencias

- Akpan, B. (2020). *Classical and Operant Conditioning—Ivan Pavlov; Burrhus Skinner* (pp. 71-84). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-43620-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-43620-9_6)
- Amaral, D. G., Augustinack, J., Barbas, H., Frosch, M., Gabrieli, J., Luebke, J., Rakic, P., Rosene, D., & Rushmore, R. J. (2024). The analysis of H.M.'s brain: A brief review of status and plans for future studies and tissue archive. *Hippocampus*, 34(2), 52-57. <https://doi.org/10.1002/HIPO.23597>
- Arsalidou, M., & Taylor, M. J. (2011). Is 2+2=4? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *NeuroImage*, 54(3), 2382-2393. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.009>
- Attar, A., Liu, T., Chan, W.-T. C., Hayes, J., Nejad, M., Lei, K., & Bitan, G. (2013). A Shortened Barnes Maze Protocol Reveals Memory Deficits at 4-Months of Age in the Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 8(11), e80355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080355>
- Banerjee, R., Rai, A., Iyer, S. M., Narwal, S., & Tare, M. (2022). Animal models in the study of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: A historical perspective. *Animal Models and Experimental Medicine*, 5(1), 27-37. <https://doi.org/10.1002/ame2.12209>
- Baro, F., & Priftis, K. (2023). Islands of memory in Henry Molaison and other patients with global episodic amnesia: A mini review. *OSFPREPRINTS*. <https://doi.org/10.31219/OSF.IO/QAJ4S>
- Bauman, M. D., & Schumann, C. M. (2018). Advances in nonhuman primate models of autism: Integrating neuroscience and behavior. *Experimental Neurology*, 299(Pt A), 252-265. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2017.07.021>
- Bear, M. F. (2020). *Neuroscience: exploring the brain* (B. W. Connors & M. A. Paradiso, Eds.; Enhanced fourth e...) [Book]. Jones & Bartlett Learning.
- Bejar, C., Wang, R. H., & Weinstock, M. (1999). Effect of rivastigmine on scopolamine-induced memory impairment in rats. *European Journal of Pharmacology*, 383(3), 231-240. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00643-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00643-3)
- Bertrand, D., & Wallace, T. L. (2020). A Review of the Cholinergic System and Therapeutic Approaches to Treat Brain Disorders. In M. Shoaib & T. L. Wallace (Eds.), *Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System* (pp. 1-28). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2020\\_141](https://doi.org/10.1007/7854_2020_141)
- Bhuvanendran, S., Kumari, Y., Othman, I., & Shaikh, M. F. (2018). Amelioration of Cognitive Deficit by Embelin in a Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease-Like Condition in a Rat Model. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00665>
- Charité – Universitätsmedizin Berlin. (2022). *Animal Research 2022*. [https://Charite3r.Charite.de/En/Animal\\_research/Animal\\_research/Animal\\_research\\_2022/](https://Charite3r.Charite.de/En/Animal_research/Animal_research/Animal_research_2022/)
- Coupland, C. A. C., Hill, T., Denning, T., Morriss, R., Moore, M., & Hippisley-Cox, J. (2019). Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Internal Medicine*, 179(8), 1084. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2019.0677>
- Curd, N., Schmitt, F. W., Bouter, C., Iseni, T., Weile, H. C., Altunok, B., Beindorff, N., Bayer, T. A., Cooke, M. B., & Bouter, Y. (2022). Search strategy analysis of Tg4-42 Alzheimer Mice in the Morris Water Maze reveals early spatial navigation deficits. *Scientific Reports*, 12(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09270-1>

## MODELAJE DE FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN ROEDORES

- 
- Curtis, H. J., & Cole, K. S. (1940). Membrane action potentials from the squid giant axon. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, *15*(2), 147-157.
- Dannenberg, H., Young, K., & Hasselmo, M. (2017). Modulation of hippocampal circuits by muscarinic and nicotinic receptors. *Frontiers in Neural Circuits*, *11*, 315341. <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2017.00102/BIBTEX>
- de Sousa Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plasticity*, *2020*, 1-21. <https://doi.org/10.1155/2020/8856621>
- Deisseroth, K., Feng, G., Majewska, A. K., Miesenböck, G., Ting, A., & Schnitzer, M. J. (2006). Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(41), 10380-10386. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3863-06.2006>
- D'Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, *36*(1), 60-90. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00067-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00067-4)
- Edwards, S. R., Hamlin, A. S., Marks, N., Coulson, E. J., & Smith, M. T. (2014). Comparative studies using the Morris water maze to assess spatial memory deficits in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *41*(10), 798-806. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12277>
- Eldefrawi, M. E., Britten, A. G., & Eldefrawi, A. T. (1971). Acetylcholine Binding to Torpedo Electoplax: Relationship to Acetylcholine Receptors. *Science*, *173*(3994), 338-340. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.173.3994.338>
- Eldefrawi, M. E., & Eldefrawi, A. T. (1972). Characterization and Partial Purification of the Acetylcholine Receptor from Torpedo Electoplax. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *69*(7), 1776-1780. <https://doi.org/10.1073/PNAS.69.7.1776>
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., Fonov, V. S., Pruessner, J. C., & Collins, D. L. (2015). Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiology of Aging*, *36 Suppl 1*(S1), S23-S31. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.04.034>
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(10), 1476-1488. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2007.07030504>
- Fernández de Sevilla, D., Núñez, A., & Buño, W. (2021). Muscarinic Receptors, from Synaptic Plasticity to its Role in Network Activity. *Neuroscience*, *456*, 60-70. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2020.04.005>
- Gawel, K., Gibula, E., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., & Kotlinska, J. H. (2019). Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents—methodological consideration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *392*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y>
-

- Gulyás, M., Bencsik, N., Pusztai, S., Liliom, H., & Schlett, K. (2016). AnimalTracker: An ImageJ-Based Tracking API to Create a Customized Behaviour Analyser Program. *Neuroinformatics*, *14*(4), 479-481. <https://doi.org/10.1007/S12021-016-9303-Z/FIGURES/1>
- Heimer-McGinn, V. R., Wise, T. B., Hemmer, B. M., Dayaw, J. N. T., & Templer, V. L. (2020). Social housing enhances acquisition of task set independently of environmental enrichment: A longitudinal study in the Barnes maze. *Learning & Behavior*, *48*(3), 322-334. <https://doi.org/10.3758/S13420-020-00418-5>
- Istifó, N. N., AL- Zobaidy, M. A., & Abass, K. S. (2024). Long-Term Effects of Scopolamine on Brain Tissue of Mice. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*, *66*(3), 320-328. <https://doi.org/10.32007/jfacmedbaghdad.6632323>
- Kempermann, G., Song, H., & Gage, F. H. (2015). Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(9), a018812. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A018812>
- Laczó, J., Markova, H., Lobellova, V., Gazova, I., Parizkova, M., Cerman, J., Nekovarova, T., Vales, K., Klovrzova, S., Harrison, J., Windisch, M., Vlcek, K., Svoboda, J., Hort, J., & Stuchlik, A. (2017a). Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans. *Psychopharmacology*, *234*(4), 535-547. <https://doi.org/10.1007/S00213-016-4488-2>
- Laczó, J., Markova, H., Lobellova, V., Gazova, I., Parizkova, M., Cerman, J., Nekovarova, T., Vales, K., Klovrzova, S., Harrison, J., Windisch, M., Vlcek, K., Svoboda, J., Hort, J., & Stuchlik, A. (2017b). Scopolamine disrupts place navigation in rats and humans: a translational validation of the Hidden Goal Task in the Morris water maze and a real maze for humans. *Psychopharmacology*, *234*(4), 535-547. <https://doi.org/10.1007/S00213-016-4488-2>
- Litwińczuk, M. C., Trujillo-Barreto, N., Muhlert, N., Cloutman, L., & Woollams, A. (2023). Relating Cognition to both Brain Structure and Function: A Systematic Review of Methods. *Brain Connectivity*, *13*(3), 120-132. <https://doi.org/10.1089/BRAIN.2022.0036>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(8), 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, *16*(12), 1091-1101. <https://doi.org/10.1002/HIPO.20233>
- Malikowska-Racia, N., Podkowa, A., & Sałat, K. (2018). Phencyclidine and Scopolamine for Modeling Amnesia in Rodents: Direct Comparison with the Use of Barnes Maze Test and Contextual Fear Conditioning Test in Mice. *Neurotoxicity Research*, *34*(3), 431-441. <https://doi.org/10.1007/S12640-018-9901-7>
- Mauguière, F., & Corkin, S. (2015). H.M. never again! An analysis of H.M.'s epilepsy and treatment. *Revue Neurologique*, *171*(3), 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.002>
- Miller, G. (2006). Optogenetics. Shining new light on neural circuits. *Science (New York, N.Y.)*, *314*(5806), 1674-1676. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.314.5806.1674>

## MODELAJE DE FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN ROEDORES

- 
- Minkeviciene, R., Banerjee, P., & Tanila, H. (2004). Memantine Improves Spatial Learning in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *311*(2), 677-682. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.071027>
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., & Llorens-Martín, M. (2021). Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *Journal of Neuroscience*, *41*(12), 2541-2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020>
- Pattanayak, R., Sagar, R., & Shah, B. (2014). The study of patient henry Molaison and what it taught us over past 50 years: Contributions to neuroscience. *Journal of Mental Health and Human Behaviour*, *19*(2), 91-93. <https://doi.org/10.4103/0971-8990.153719>
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission* 2019 126:11, *126*(11), 1383-1408. <https://doi.org/10.1007/S00702-019-02084-Y>
- Qiao, N., Ma, L., Zhang, Y., & Wang, L. (2023). Update on Nonhuman Primate Models of Brain Disease and Related Research Tools. *Biomedicines*, *11*(9), 2516. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092516>
- Rao, Y. L., Ganaraja, B., Murlimanju, B. V., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*, *12*(2), 1-10. <https://doi.org/10.1007/S13205-022-03123-4/FIGURES/2>
- Riedel, G., Kang, S. H., Choi, D. Y., & Platt, B. (2009). Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: Reversal by donepezil. *Behavioural Brain Research*, *204*(1), 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.012>
- Rodríguez, L., Scheuber, M. I., Shan, H., Braun, M., & Schwab, M. E. (2024). Barnes maze test for spatial memory: A new, sensitive scoring system for mouse search strategies. *Behavioural Brain Research*, *458*, 114730. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114730>
- Rost, B. R., Wietek, J., Yizhar, O., & Schmitz, D. (2022). Optogenetics at the presynapse. *Nature Neuroscience* 2022 25:8, *25*(8), 984-998. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01113-6>
- Sandeep Ganesh, G., Konduri, P., Kolusu, A. S., Namburi, S. V., Chunduru, B. T. C., Nemmani, K. V. S., & Samudrala, P. K. (2023). Neuroprotective Effect of Saroglitazar on Scopolamine-Induced Alzheimer's in Rats: Insights into the Underlying Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, *14*(18), 3444-3459. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.3c00320>
- Seifhosseini, S., Jahanshahi, M., Moghimi, A., & Aazami, N.-S. (2011). The Effect of Scopolamine on Avoidance Memory and Hippocampal Neurons in Male Wistar Rats. *Basic and Clinical Neuroscience*, *3*(1), 9-15. <https://bcn.iuums.ac.ir/article-1-190-fa.html>
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Zhang, Z., Kang, G., Pastor-Alonso, O., Biagiotti, S., Page, C. E., Sandoval, K., Knox, A., Connolly, A., Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Oldham, M. C., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2021). Positive Controls in Adults and Children Support That Very Few, If Any, New Neurons Are Born in the Adult Human Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *41*(12), 2554-2565. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0676-20.2020>
-

- 
- Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *The Journal of Neuroscience*, 25(38), 8680-8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>
- Vandam, D., Lenders, G., & Dedeyn, P. (2006). Effect of Morris water maze diameter on visual-spatial learning in different mouse strains. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85(2), 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.09.006>
- Yen, C., Lin, C. L., & Chiang, M. C. (2023). Exploring the Frontiers of Neuroimaging: A Review of Recent Advances in Understanding Brain Functioning and Disorders. *Life*, 13(7), 1472. <https://doi.org/10.3390/LIFE13071472>
- Yermakov, L. M., Griggs, R. B., Drouet, D. E., Sugimoto, C., Williams, M. T., Vorhees, C. V., & Susuki, K. (2019). Impairment of cognitive flexibility in type 2 diabetic db/db mice. *Behavioural Brain Research*, 371, 111978. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2019.111978>
- Yeung, S. T., Martinez-Coria, H., Ager, R. R., Rodriguez-Ortiz, C. J., Baglietto-Vargas, D., & LaFerla, F. M. (2015). Repeated cognitive stimulation alleviates memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Brain Research Bulletin*, 117, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.07.001>
- Zhang, S., Yang, W., Mou, H., Pei, Z., Li, F., & Wu, X. (2024). An Overview of Brain Fingerprint Identification Based on Various Neuroimaging Technologies. *IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems*, 16(1), 151-164. <https://doi.org/10.1109/TCDS.2023.3314155>
- Zhao, H., Jiang, Y. H., & Zhang, Y. Q. (2018). Modeling Autism in Non-Human Primates: Opportunities and Challenges. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(5), 686-694. <https://doi.org/10.1002/AUR.1945>
- Zheng, Y. B., Shi, L., Zhu, X. M., Bao, Y. P., Bai, L. J., Li, J. Q., Liu, J. J., Han, Y., Shi, J., & Lu, L. (2021). Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 296-306. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2021.04.031>

Recibido: 13 de marzo de 2024

Revisado: 5 de julio de 2024

Aceptado: 24 de marzo de 2025

## MODELAJE DE FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN ROEDORES

---

### Sobre el autor:

**Ismael Segura-Ulate**  Profesor de la Facultad de Farmacia e investigador del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) de la Universidad de Costa Rica. Cuenta con un Doctorado académico (Ph.D.) en Farmacología y Neurociencias Traslacionales del Texas Tech University Health Sciences Center (TTUHSC). Su enfoque de investigación es en preclínica en neuroprotección y neurotoxicología de la memoria y otras funciones cognitivas.

Publicado online: 30 de junio de 2025