

PROYECTO FINAL DE BIOTECNOLOGÍA

GENERACIÓN DE UNA BASE DE DATOS ABIERTA SOBRE HITOS DEL NEURODESARROLLO DEL HUMANO Y LA RATA

Iorii, Tomás Agustín – LU1102432

Licenciatura en Biotecnología

Tutor:

Vázquez, Pablo, UBA-CONICET

Co-Tutor:

Martínez Tosar, Leandro, UADE

19/08/2022

UADE

**UNIVERSIDAD ARGENTINA DE LA EMPRESA
FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS**

RESUMEN

Generación de una base de datos abierta sobre hitos del neurodesarrollo del humano y la rata:

Estado del Arte:

La relación entre las edades del humano y de la rata ha sido un tema controversial desde hace más de un siglo. Aún se discute si existe un punto en el desarrollo neural de la rata que pueda ser equiparado al del ser humano. A través de los años, se han propuesto varias equivalencias, mas todos los modelos se encontraron con el mismo problema: los eventos del desarrollo no siguen el mismo orden en todas las especies. Un ejemplo es el nacimiento; un evento clave cuyo acontecimiento respecto a otros hitos del desarrollo es altamente variable.

Metodología:

Se recolectaron datos del neurodesarrollo de la bibliografía y se confeccionó una base de datos. Todos los análisis se realizaron mediante el lenguaje de programación *Python*. Se utilizó la regresión de cuantiles, herramienta no paramétrica y extremadamente robusta, para determinar el modelo, y *Bootstrapping* para validarlo.

Resultados:

Bases de datos de otros autores se analizaron por separado y en conjunto con la base de datos propia. Se observó un comportamiento símil-logarítmico en la distribución de eventos. Se decidió aplicar una regresión no-lineal por cuadrados mínimos ordinarios para ajustar a una curva logarítmica. Se obtuvieron dos parámetros: la constante de expansión $a = 10.64$ y la constante de desplazamiento vertical $b = -26.82$. Ambos fueron validados mediante *Bootstrapping*. Se obtuvo un R^2 de 0.78. También se evaluó la calidad como predictores de parámetros históricamente utilizados para trazar equivalencias a partir de un análisis de datos continuos. Luego, se aplicó la regresión de cuantiles sobre los eventos puntuales y de rango. Con ella se predice el rango de edad de rata en la que su desarrollo incluye el 90% de los eventos humanos a una edad particular.

Conclusiones:

Utilizar rangos no sólo es más preciso y útil que las equivalencias puntuales, sino que también refleja un mejor entendimiento de la relación entre ambos desarrollos. La actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) demostró ser un mal predictor del desarrollo, mientras que, el peso del cerebro, uno moderado.

Palabras clave: desarrollo - cerebro - traducción de edades - base de datos

ABSTRACT

Production of an open data-base about the neuro-development milestones of humans and rats:

Introduction:

The relation between human and rat age has been a controversial subject for over a century. There is still discussion around the existence of a point in the neural development of the rat that could be equalized to humans. Throughout the years, various equivalences have been proposed. However, all of the models stumbled upon the same problem: developmental events don't follow the same order in every species. An example is the birth, a key event whose occurrence in relation to other developmental milestones is highly variable.

Methodology:

Neuro-developmental data were collected from the bibliography. A data-base was created. All the analysis were carried on the programming language *Python*. Quantile regression was utilized to create the model; an extremely robust, non-parametric tool. *Bootstrapping* was employed to validate the model.

Results:

Data-bases from other researchers were analysed individually and with our own. A rather logarithmic behaviour was observed in the distribution of the events. A non-linear ordinary least squares regression was applied to determine a logarithmic equation. Two parameters were obtained: the expansion constant $a = 10.64$ and the vertical displacement constant $b = -26.82$. Both were validated by *Bootstrapping*. An R^2 of 0.78 was obtained. In addition, the quality of parameters historically utilized to determine equivalences was evaluated according to their performance as developmental predictors through analysis of continuous data. Next, the quantile regression was applied on the punctual and intervallic events. It was possible to predict the age range for the rat in which its development includes 90% of the human events at a certain age.

Conclusion:

The utilization of age ranges is not only more precise and useful than punctual equivalences, but it reflects a better understanding of the relation between both developments. The activity of the glutamate decarboxylase (GAD) enzyme proved to be a bad developmental predictor. Brain weight, on the other hand, a moderate one.

CONTENIDOS

1. Estado del Arte.....	Pág. 7
1.1 Medicina Traslacional y Desarrollo Comparado.....	Pág. 7
1.2 Evo-Devo.....	Pág. 11
1.3 Desarrollo Embrionario y Desarrollo Posnatal.....	Pág. 18
1.4 Revisión de Modelos.....	Pág. 23
1.5 El Uso de Nuevas Tecnologías y Bases de Datos.....	Pág. 29
2. Hipótesis y Objetivos.....	Pág. 32
2.1 Hipótesis.....	Pág. 32
2.2 Objetivos.....	Pág. 32
3. Metodología.....	Pág. 34
3.1 Estructura de la Base de Datos.....	Pág. 35
3.2 Criterio de Búsqueda y Consideraciones.....	Pág. 36
4. Resultados.....	Pág. 38
5. Discusión y Perspectivas a Futuro.....	Pág. 54
6. Conclusiones.....	Pág. 57
7. Bibliografía.....	Pág. 59

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 MEDICINA TRASLACIONAL Y DESARROLLO COMPARADO

Érase una vez, un grupo de investigadores que deseaba saber la edad adecuada para su rata destinada a modelar una enfermedad del cerebro humano. Una rata murió por ese propósito; y luego dos. Luego tres y muchas más. Vidas acabaron desperdiándose junto con el dinero, tiempo y esfuerzo de los investigadores. “Bueno sería no tener que hacer esto”, se decían a sí mismos; mas comprendían que hallar la edad de una rata para estudiar un hito del cerebro humano no es sencillo. De hecho, es un tema sujeto a discusión desde hace más de 100 años (Donaldson 1918). ¿Existe un punto en el desarrollo neural de la rata que pueda ser equiparado al del ser humano? ¿Qué edad debe tener mi rata modelo si quiero emular un hito que en humanos ocurre, por ejemplo, cerca del nacimiento? Antes de buscar equivalencias, se debe considerar que los tiempos de gestación y de vida son distintos. El desarrollo embrionario del humano dura 280 días en promedio (Entringer et al. 2011), mientras que el de la rata tan sólo 22 días (Shirley 1984). Al relativizar los tiempos, lo que se observa es que muchos hitos del neurodesarrollo que en el ser humano toman lugar durante o antes de la fecha de parto, como el pico de apoptosis (Sellinger et al. 2021), el comienzo de la mielinización (Downes and Mullins 2014), o el mayor incremento de peso cerebral (Dobbing and Sands 1979), ocurren luego del nacimiento en la rata. Esta observación no se limita al cerebro; otros eventos no relacionados con el desarrollo neural, como la apertura de ojos (Robinson and Dreher 1990), también se ven relativamente desfazados respecto al nacimiento en ratas. Esto llevó a la idea de que la rata nace menos desarrollada (Donaldson 1918); por ello es comúnmente clasificada como “especie de desarrollo cerebral posnatal” (Dobbing and Sands 1979; Romijn, Hofman and Gramsbergen 1991). En verdad, el desfase se explica mejor por las modificaciones en el desarrollo humano que nos alejaron de las ratas en el árbol filogenético. No es que las ratas nacen menos desarrolladas, sino que el humano evolucionó hacia un desarrollo intrauterino más largo. El desarrollo intrauterino se correlaciona con el tamaño del animal, de forma que los animales más grandes requieren de un período mayor de desarrollo intrauterino. En el cerebro, el “único factor responsable” de que una estructura particular en una especie sea mil veces más grande que en otra es la duración de la neurogénesis (Finlay and Darlington 1995). Es decir, para estructuras cerebrales más grandes se necesita mayor tiempo de neurogénesis. “Las diferencias en los fenotipos son mayormente

ocasionadas por diferencias en los períodos de desarrollo” (Ortiz, Loidl and Vázquez-Borsetti 2022). Este es el caso del ser humano en relación a la rata; muchos eventos importantes del desarrollo no se corresponden. Que ciertos eventos acontezcan luego del nacimiento en ratas es una ventaja para el investigador, ya que permite el estudio de procesos normales y patológicos con mayor practicidad. Sin embargo, esto indudablemente complejiza la tarea de traducir la edad de una especie a la otra. Dado que los modelos en rata son de los más utilizados para estudiar procesos y patologías humanas, conocer la relación entre la edad del humano y de la rata es importante para la biomedicina (Sengupta 2013). La medicina traslacional es la parte de la medicina que se enfoca en convertir los descubrimientos de laboratorio en un beneficio en materia de salud (Zerhouni 2005). Esta conversión es un proceso que afecta directamente la calidad de vida humana (Wang and Wang 2021). Un mejor entendimiento de la relación entre la edad de la rata y el humano favorecerá la selección de modelos para la experimentación. Mejores modelos se reflejan en resultados más relevantes, por lo que se espera también provecho para el área de la medicina traslacional.

El uso de animales en investigación está fijado en un marco cultural que data de más de 25 siglos atrás (Morowitz 1988). Hay incluso evidencias de antiguos pensadores como Aristóteles, en su práctica como biólogo experimental, advocating la importancia de los modelos animales en el estudio de la anatomía humana, la fisiología y la enfermedad (Lones 1912; Hajar 2011). Ideas como las que René Descartes expone en su obra *Discurso del Método* acerca de la inhabilidad de los animales de sentir dolor por su falta de entendimiento y carencia de alma (Descartes 1637) sirvieron para justificar las controversiales prácticas que en aquella primera mitad del siglo XVII aparecían de la mano de William Harvey. El acercamiento de Harvey a la investigación fisiológica ponía a la vivisección de animales al centro de su programa de investigación (Frank 1980) y sus descubrimientos acerca del funcionamiento del sistema circulatorio, detallados en *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* de 1628 (Harvey and Leake 1628), atrajeron la atención de la comunidad científica hacia sus métodos. Otros científicos de renombre como Robert Hook, Robert Boyle y Richard Lower adoptaron sus prácticas experimentales y sucedieron su trabajo. Con el sustento de la moral antropocentrista y el racionalismo clásico, la experimentación en animales no tardó en establecerse como práctica habitual (Morowitz 1988). Desde entonces, la utilización de animales significó un progreso extraordinario en

materia de anatomía, fisiología y del entendimiento de los principios de la vida. Además, permite el modelado de enfermedades humanas bajo condiciones controladas (Andersen and Winter 2019). Con ellos es posible conocer de los fenómenos biológicos asociados a enfermedades sin dañar seres humanos. La tasa de concordancia en toxicidad con el humano alcanza el 71% cuando se consideran todas las especies (Leenaars et al. 2019). Incluso de no existir impedimentos éticos, el tipo de experimentación que se lleva a cabo, por ejemplo, en ratas, sería inviable en humanos debido al tiempo que tardan en crecer, en desarrollarse y a la complejidad de su entorno que entorpece el análisis (Dobbing and Sands 1979).

Si se habla de animales para experimentación, las ratas han estado siempre entre los favoritos. Son animales pequeños que no ocupan demasiado espacio ni requieren muchos recursos, tienen un período de gestación de tan sólo 22 días y dan a luz de 8 a 18 crías por vez; crecen rápidamente durante la infancia y alcanzan la madurez sexual para la sexta semana de vida. Esto representa una ventaja económica para los investigadores (Bryda 2013). A su vez, y dado que las ratas también son mamíferos, existe similitud entre la anatomía y fisiología de la rata y la humana. Por ello, son buenos modelos para estudiar los efectos de drogas en desarrollo. El utilizar animales para experimentar en ambientes controlados minimiza la incidencia de factores externos en los resultados. También permite recrear simplificaciones del entorno humano. Los patrones de comportamiento de las ratas en el laboratorio y en el ámbito doméstico se estudian desde hace décadas (Flannelly and Lore 1977; Adams and Boice 1989; 1983). Por ello, y debido a su practicidad, las ratas entre los modelos favoritos para experimentos comportamentales. En cuanto a genética, la rata también tiene la ventaja de que su genoma completo esté a disposición y gran parte del mismo ya haya sido caracterizado. El genoma de la rata y del ser humano son de tamaños comparables, 2,75 gigabases (Gb) (Gibbs et al. 2004) y 2,9 Gb (Lander et al. 2001), respectivamente. Además, casi todos los genes humanos asociados a enfermedades (entre el 89 y 90%) tienen un ortólogo en el genoma de la rata (Gibbs et al. 2004). Las ratas permiten diseñar experimentos genéticos que serían imposibles en humanos: a diferencia de las personas, los roedores pueden ser criados en compañía de una pareja específica para generar una descendencia con el genotipo deseado.

A pesar de su amplia aceptación, aún está en discusión cuánto de lo observado en modelos animales puede ser extrapolado a los seres humanos (Bahadoran et al. 2020; Perrin 2014; Akhtar 2015; Pound et al. 2004; Matthews 2008). A su vez, ocurre que son el

único mecanismo existente para estudiar algunos fenómenos (Ortiz, Loidl and Vázquez-Borsetti 2022). Las ratas no deben ser vistas como una persona miniatura; los 3 años que vive una rata no son una versión a menor escala de la vida humana (Sengupta 2011). Así como tienen sus semejanzas, existen diferencias en su anatomía, fisiología y, más relevante a los fines de este trabajo, en su desarrollo. Sin embargo, “para el estudio de patologías, el mejor modelo animal no necesariamente acaba siendo el más parecido al humano, sino el que prueba ser más útil en generar información relevante y de forma que sea conveniente para los investigadores” (Ortiz, Loidl and Vázquez-Borsetti 2022).

Un estudio reciente que cuestiona los actuales métodos de selección de animales (Veening-Griffioen et al. 2021) acabó concluyendo que, “sin una justificación clara, sistemática y transparente para la selección de un modelo animal específico, la posibilidad de pobre extrapolación en la investigación persiste”. El estudio también destaca que la tradición parece tener más peso que el potencial predictivo en la selección de modelos animales; es decir, que los modelos suelen elegirse en base a confianza y no a evidencia. La magnitud del efecto de una publicación es muy susceptible a la calidad de sus experimentos (Lees et al. 2012); y el diseño pobre de experimentos es, en parte, causal de la mala correspondencia entre los resultados preclínicos y los resultados clínicos que suele acontecer en las ciencias de la salud (Bahadoran et al. 2020). Es crítico elegir el modelo apropiado porque una gran cantidad de dinero se gasta en probar drogas y terapias que terminan fallando (Bryda 2013). Otro autor (Kooijman 2013) describe cómo investigadores se encasillan en el uso de modelos animales particulares para el desarrollo de drogas y se resisten a la innovación. Este tipo de comportamiento también se evidencia en el estudio de patologías asociadas al nacimiento con la estandarización de la rata de 7 días, propuesta por Dobbing y Sands (Dobbing & Sands, 1979), como regla para equiparar el desarrollo neural al del humano en nacimiento. Esta supuesta equivalencia fue muy cuestionada por su falta de fundamentos (Clancy et al. 2007; Romijn, Hofman and Gramsbergen 1991; Semple et al. 2013), sin embargo, sigue siendo popular en el estudio de la hipoxia perinatal (Barkhuizen et al. 2017; Rice, Vannucci and Brierley 1981) y otras patologías.

1.2 EVO-DEVO

La biología evolutiva del desarrollo, también conocida como evo-devo, es una rama de la biología que busca trazar un paralelismo entre el desarrollo embrionario de un individuo y el desarrollo evolutivo de su especie. La idea de que este primero recapitula el segundo tiene sus orígenes incluso antes de la propia teoría de la evolución. En tiempos presocráticos ya aparecían teorías acerca de que el desarrollo embrionario repite lo que se consideraban como jerarquías de la vida (materia → vida sin consciencia → animal consciente → humano racional): el desarrollo humano comienza como materia sin consciencia que progresa a materia viva compleja, luego el feto llega a un punto en el que se asemeja al resto de los animales y acaba por convertirse en un humano racional (Gould 1977). Una vez publicado *El Origen de las Especies* en 1859 (Darwin 1859), se revisitó el concepto con una mirada evolutiva. El pensador Ernest Haeckel presentó su teoría de la recapitulación como ley de la biogenética en el segundo volumen de su obra *Morfología General*. En la misma explica que “la ontogenesis, o el desarrollo del individuo, es una breve y rápida repetición de la filogénesis, o el desarrollo de la especie a la que pertenece, determinada por las leyes de la herencia y adaptación” (Haeckel 1866). A tal conclusión llegó observando las similitudes en los desarrollos embrionarios de varias especies. Todo animal comienza su existencia en una etapa unicelular, transicionando por estadios pre-embrionarios de mórula, blástula/blastocisto, gástrula, y aumenta en complejidad conforme el avance de su desarrollo, emulando la progresión de la vida unicelular hasta las especies de hoy (Fig. 1). En el primer volumen de su siguiente obra, *Historia de la Creación*, agrega que incluso el desarrollo de leguaje articulado, considerando este como el nivel máximo en el desarrollo de un individuo, también es una recapitulación de cómo los hombres prehistóricos evolucionaron a *hombres reales* (Haeckel 1868). La ley biogenética de Haeckel fue criticada tenazmente por más de siglo y medio, en parte por su falta de evidencia, y, además, debido al famoso “fraude” en las figuras de su publicación. Se cree que Haeckel manipuló las representaciones de embriones de varias especies para que se parezcan más entre sí (Richardson and Keuck 2002; Sander 2002). Más allá de aquella controversia, no hay dudas de que la ontogenia está íntimamente relacionada con la filogenia. Sin embargo, todos los argumentos de Haeckel pueden ser explicados por la teoría de la evolución, sin recurrir a la recapitulación. Las etapas más tempranas del desarrollo son ancestrales, conservadas evolutivamente; difíciles de cambiar sin

una presión de selección que así lo requiera. Por el contrario, las etapas siguientes suelen derivar de modificaciones relativamente recientes y son las que tienden a seguir siendo alteradas. La biología moderna abandonó la interpretación literal de la teoría de la recapitulación y la ve sólo como un puente entre ontogenia y filogenia. Como se mencionó, la existencia de una relación entre estas dos es indiscutida. Una clara evidencia de esto es la reducción de la cola en humanos. A pesar de que las personas no tengan cola, el embrión humano desarrolla una cola de la misma forma que ocurre en otros amniotas con cola como la rata, el cocodrilo u otras especies de simios. La diferencia es que la cola humana se reduce por completo antes del nacimiento (Tojima et al. 2018). A su vez, la especie humana perdió la cola a través de la evolución. Según evidencia fósil, el ancestro más cercano con cola, *Aegyptopithecus zeuxi*, vivió hace 33 millones de años (Fleagle 1998); y luego el ancestro más lejano sin cola, *Proconsul heseloni*, data de 18 millones de años atrás (Ward 1991). La evolución hizo desaparecer la cola en el entretanto. Se puede trazar cierta analogía entre la reducción de la cola embrionaria y la evolución humana, mas es difícil afirmar que una recapitula la otra. Lo más correcto es decir que existen evidencias residuales del proceso evolutivo en el desarrollo embrionario. La ciencia reconoce que la evolución humana atravesó, por nombrar algunos, estadios de pez vertebrado, tetrápodo no mamífero como los reptiles y estadios de mamífero primitivo antes de llegar a *Homo sapiens* (Diogo et al. 2009). Sin embargo, es una tarea imposible e inútil tratar de definir estadios de “pez”, “reptil” o “mamífero” en un embrión humano, por más que este tenga cola en algún punto de su desarrollo. De todas formas, la teoría de la recapitulación tiene un problema más grande: existen organismos en los que, en lugar de asemejarse transitoriamente en su desarrollo embrionario a las formas adultas de sus ancestros, sus formas adultas se asemejan a una apariencia temprana de sus ancestros. Un caso de esto son los elefantes: tienen como ancestro al mamut, sin embargo, están casi un metro debajo de la altura del mamut y pesan alrededor de 3 toneladas menos, entre otros rasgos. El elefante, durante su desarrollo embrionario no aumenta hasta el tamaño de un mamut y regresa a su tamaño normal. No recapitula su evolución. Y esto ocurre con casi todos los animales que evolucionaron hacia procesos más cortos de desarrollo.

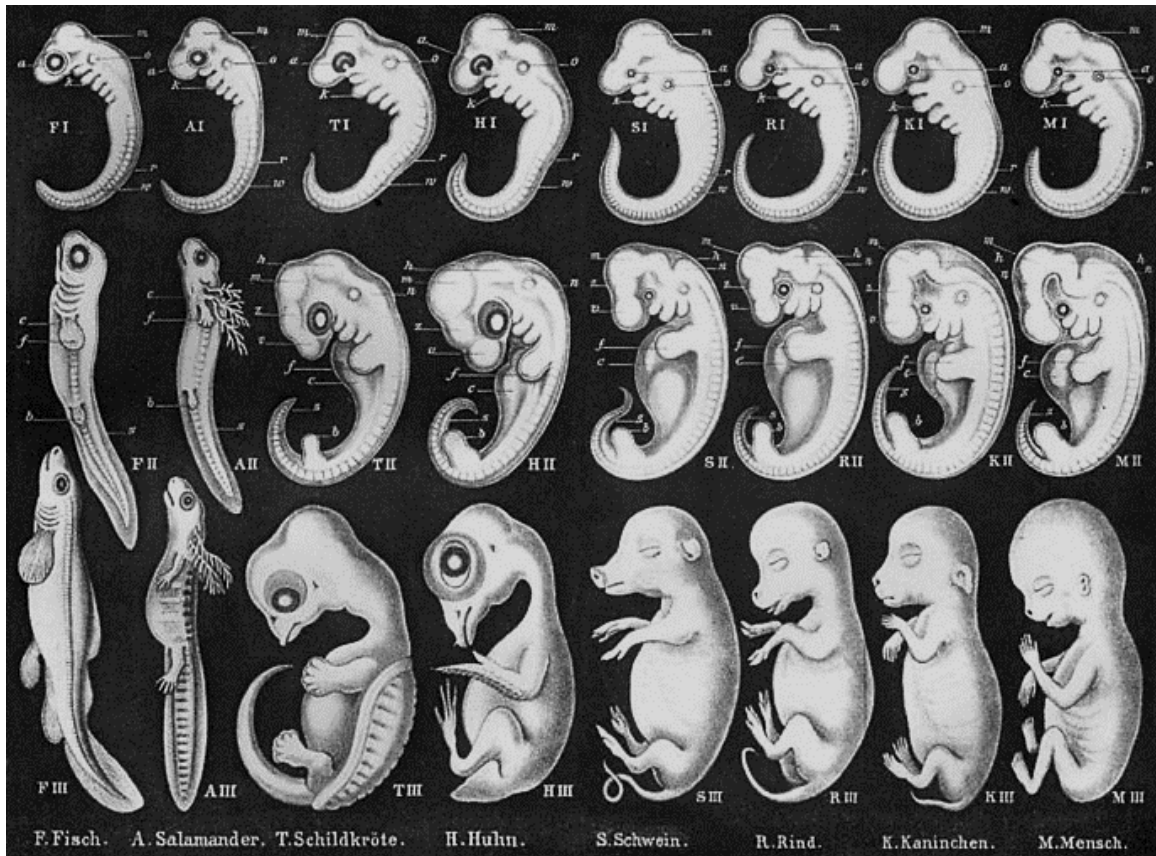


Figura 1: Ilustraciones de embriones presentadas por Haeckel (Haeckel 1874).

Tras el rechazo de la teoría de la recapitulación como tal, se postularon diversas alternativas que aspiraron a dar una respuesta clara a la relación entre ontogenia y filogenia; pero el Evo-Devo sigue sin un consenso (Alberch et al. 1979). (Gould 1977) trató de explicar aquellos casos incompatibles con la recapitulación y propuso que la evolución se puede entender desde la variación en los tiempos y velocidades de desarrollo. Por ejemplo, el tiempo de gestación determina el tamaño de un animal, la duración de la neurogénesis determina el tamaño su cerebro y las distintas estructuras dentro del mismo (Finlay and Darlington 1995), la velocidad de la somitogénesis afecta el largo de la columna vertebral (Keyte and Smith 2014), etc. Según Gould, estos cambios explican el proceso evolutivo. El concepto de “heterocronía” se definió como el cambio en los tiempos de ocurrencia o en la velocidad de un proceso del desarrollo en relación a los mismos eventos en un ancestro (McKinney and Mc Namara 1991; Alberch et al. 1979). En general, las variaciones morfológicas que se observan entre individuos adultos de distintas especies tienen su origen en variaciones del desarrollo. A su vez, son las heterocronías en el desarrollo embrionario las que explicarían el origen de las especies; según Gould, claro.

La heterocronía se abre en dos caminos según cómo afecta un proceso: si la duración y/o velocidad del proceso aumentan o si disminuyen en relación a sus antepasados. Según Kathleen K. Smith, si la velocidad y/o duración del proceso aumentan, se obtiene un individuo relativamente más complejo con patrones de recapitulación en su desarrollo; por el contrario, si disminuyen, se obtiene uno que presentará características juveniles de sus ancestros (Smith 2002). Al primer caso se lo llamó “peramorfosis”, mientras que, al segundo, “pedomorfosis”. Además de la velocidad y la duración de un proceso, el momento en el que ocurre también tiene consecuencias que pueden derivar en peramorfosis o pedomorfosis. Que un proceso comience antes o después respecto a sus antepasados puede tener consecuencias morfológicas por más que su velocidad y duración no hayan cambiado (McNamara 1986). A estos casos se los denomina pre- y pos- desplazamientos, respectivamente. De esta forma, la heterocronía también explica la no correspondencia en el orden de los eventos entre especies.

El nacimiento, como se ha mencionado, tiene un lugar altamente variable en el desarrollo. Y con respecto a esto existen dos grandes grupos. Por un lado, están los individuos altriciales, los cuales nacen con movilidad y percepción reducida, y para alcanzar las características del individuo adulto requieren un proceso de maduración, aprendizaje y adaptación. En entre las especies altriciales se encuentran, por ejemplo, los humanos y las ratas. El otro grupo son las especies precociales; aquellas cuyas crías recién nacidas tienen la percepción lo suficientemente desarrollada como para que sea funcional y, por lo tanto, pueden desenvolverse como un adulto. Estas especies requieren menores cuidados maternos y son capaces de unirse a las actividades de los individuos adultos en pocos días. En esta categoría se encuentran, por ejemplo, el pollo y el caballo (Versace and Vallortigara 2015). Las ratas, los ratones y los pollos están entre las especies más estudiadas en cuanto a ontogenia motora. La rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*) y el ratón espinoso (*Acomys cahirinus*) son ambos mamíferos, roedores, y pertenecen a la misma subfamilia de roedores, *Muridae*. No obstante, la rata es altricial y el ratón espinoso es precocial. Nacen con distintos grados de percepción y maduración. Esto puede deberse a la duración del período gestacional de cada uno: la rata tarda 22 días, mientras que el ratón espinoso tarda 38 días (Tessitore and Brunjes 1988). Pero, ¿qué hay de los pollos? El período embrionario del pollo (*Gallus gallus*) es de 21 días; más que comparable con el de las ratas altriciales; y los pollos son precociales (Versace and Vallortigara 2015). La mayoría de los pollos, pasadas 6 u 8 horas de nacer pueden pararse y desplazarse; para las 24 horas ya corren. La maduración del sistema

locomotor de las ratas, por otro lado, se demora entre 2 y 3 semanas (Altman and Sudarshan 1975). Si bien existen diferencias importantes entre el sistema nervioso de las aves y los mamíferos, el circuito básico para la locomoción está bastante conservado a través de la evolución de los vertebrados. Las bases anatómicas y fisiológicas del sistema de locomoción se desarrollan relativamente temprano tanto en ratas como en pollos: el circuito espinal, sus conexiones aferentes y supra-espinales, y las eferentes a motoneuronas y músculos esqueléticos (Muir 2000). Sin embargo, la maduración del circuito difiere entre las especies. Los patrones espinales generadores de la locomoción se observan por primera vez en el día embrionario 6 en pollos (O'Donovan and Landmesser 1987; Bekoff 1976) y en el día 20 en ratas (Cazalets, Borde and Clarac 1995). Aproximadamente 15 días antes de la primera demostración de soporte del propio peso y de movimiento coordinado en ambas especies. Esto sugiere que la duración y velocidad del proceso madurativo no difiere entre las especies, pero sí existe una diferencia en cuándo comienza este proceso. La heterocronía opera de forma intra (Kallman and Schreibman 1973) e interespecífica (Rosati 2019). Es la causa tanto de la diferencia en tiempos de gestación entre especies cercanas, como del desplazamiento de eventos entre altriciales y precociales. Un estudio que se realizó entre animales altriciales y precociales (Isler and van Schaik 2009) observó que en los mamíferos altriciales existe una relación inversa entre el tamaño del cerebro y la cantidad de crías por parto; y que los animales de mayor cerebro suelen vivir más. Un cerebro más grande es sinérgico con una vida más larga para poder recabar información. Los investigadores postularon que, evolutivamente, los beneficios de un cerebro grande en la supervivencia compensan la reducción en la cantidad de crías por año. Además, los períodos más largos entre partos debido a los tiempos de gestación que tienen estos mamíferos se compensan con un aumento de vida reproductiva.

Los humanos somos un clásico ejemplo de heterocronía disociada: recibimos evolutivamente características peramorficas que compensan por otras pedomorficas. Partes de nuestra anatomía están retardadas respecto a nuestros ancestros, ejemplos son la pérdida de cola o la reducción de la mandíbula; pero otras se desarrollaron más, como nuestros cerebros (McNamara 2012). Incluso la aparición y aprendizaje del lenguaje articulado y la concepción de la cultura, que Haeckel llamaba el nivel máximo de desarrollo (Haeckel 1868), se pueden explicar como heterocronías paramórficas, debido a la extensión en el período de la niñez y el tamaño del cerebro respecto a otros primates (Schuppli, Isler and van Schaik 2012; Bjorklund and Green 1992).

El concepto de heterocronía también se aplica a nivel celular y genético para explicar las variaciones fenotípicas a través de la evolución. Se sabe que la forma en la que crece y se desarrolla un individuo lo determina su genoma. Además, los genes sufren las mutaciones sobre las que opera la selección natural. La mutación de genes relacionados a procesos del desarrollo son la base de las transformaciones heterocrónicas y, por lo tanto, la fuerza tras la diversificación de la vida (Hanken 2015; Martik et al. 2019). Es decir, la aparición de las especies se puede explicar por la aparición de mutaciones genéticas que afectan procesos centrales del desarrollo. Con la genética en cuenta, se redefinieron viejos términos de la biología evolutiva del desarrollo para incorporar modificaciones del genoma que pueden indirectamente resultar en heterocronías. El mismo Haeckel definió la “heterotopía” como los “cambios evolucionarios” en la disposición espacial del desarrollo (Haeckel 1866). Este concepto ahora incluye las modificaciones en el sitio de expresión de un gen, lo que conlleva a un cambio en la distribución espacial de una proteína; que, a su vez, puede afectar la ubicación del proceso del desarrollo asociado a dicho gen/proteína (Zelditch and Fink 1996). “Heterometría” se utilizaba de forma general para definir los cambios evolutivos que afectan la velocidad de crecimiento. Hoy se utiliza para las mutaciones que alteran el nivel de expresión de un gen; lo cual impacta indirectamente en la velocidad del proceso asociado al gen (Baker 2014). Dónde y cuánto se expresan factores de transcripción, receptores de factores de crecimiento y otros genes reguladores es crítico para la diferenciación de tejidos (Gregoire, Smas and Sul 1998). Por ejemplo, el largo de la columna vertebral de un individuo está asociado a la expresión cíclica de genes de la vía de señalización de factores de crecimiento fibroblástico (*FGF*), *Wnt* y *notch* en el mesodermo pre-somático (Scaal 2016). Modificaciones evolutivas de este proceso resultarán en individuos de morfologías distintas. A su vez, la expresión génica es responsable de la heterogeneidad de tejidos dentro de un mismo órgano. En el cerebro, por ejemplo, cada tipo celular tiene su propio calendario de diferenciación y migración para formar estructuras complejas como el neocórtex del mamífero (Ohtsuka et al. 2011). Los períodos de neurogénesis son distintos en la corteza, en el cerebelo y en el hipocampo (Bayer et al. 1993). Incluso dentro de una misma estructura, las subpoblaciones de células tienen tiempos distintos de desarrollo. Un término famoso en el área de la biología evolutiva del desarrollo es “alometría ontogenética”: el crecimiento diferencial de las partes del cuerpo de un individuo (Huxley and Teissier 1936). Las relaciones alométricas entre caracteres morfológicos, fisiológicos y/o reproductivos son

una de las fuentes más importantes de diversificación. La evolución puede llevar a que ciertas partes del cerebro se desarrollen más que otras. Los delfines, por ejemplo, presentan un desarrollo descomunal del neocórtex respecto al resto del cerebro. Particularmente, de los centros auditivos y otras estructuras sensoriales; lo que se correlaciona con su capacidad de ecolocación (Oelschläger 2008; Morgane, Jacobs and Galaburda 1985; Breathnach 1960). En relación, el delfín tiene 40% más corteza que el ser humano; sin embargo, su hipocampo es relativamente más chico. Cada especie evolucionó con sus propias relaciones anatómicas.

Se descubrieron más de 5400 especies de mamíferos a la fecha y la mitad son roedores (Wilson and Reeder 2005). Los humanos y los roedores pertenecen al mismo súper-orden denominado *Euarchontoglires* (Javadirad 2013) (Fig. 2). Con la rata, en particular, compartimos un ancestro común que data de 87 millones de años atrás (Springer et al. 2003; Bourque, Pevzner and Tesler 2004). El ser humano evolucionó hacia un desarrollo embrionario más largo que el de los roedores, en parte por su mayor tamaño. Sus tiempos son distintos y también lo son sus calendarios de desarrollo. Dado que entre humanos y ratas e, incluso entre distintas estructuras de un mismo cerebro, hay heterogeneidad en la ocurrencia de eventos, establecer una equivalencia puntual entre ambos desarrollos no parece correcto.

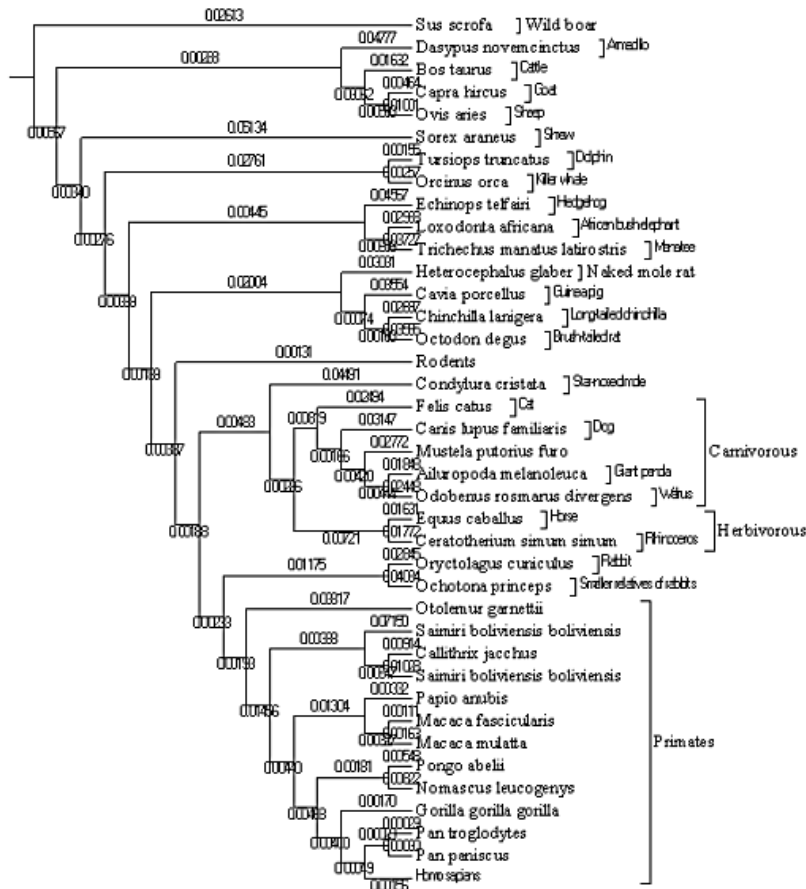


Figura 2: Rama de Euarchontoglires como se enseña en (Javadirad 2013)

1.3 DESARROLLO EMBRIONARIO Y DESARROLLO POSNATAL

Los animales vertebrados se caracterizan por tener columna vertebral: una serie de vértebras de morfología variable que se disponen en correspondencia con músculos, elementos del sistema circulatorio e inervaciones de neuronas periféricas encargadas de enviar información sensorial (Piatkowska, Evans and Stern 2021). Las vértebras se desarrollan durante el período embrionario a partir de estructuras llamadas “somitas” (Balfour 1880). En amniotas, los somitas aparecen de a pares como esferas epiteliales que proporcionan la base sobre la que se establecerá el patrón de segmentación del cuerpo (Hirsinger et al. 2000). En humanos, el primer par de somitas se observa relativamente temprano, durante el noveno estadio de Carnegie, que equivale al día 20 pos-concepción (O’Rahilly and Müller 2003; Schoenwolf et al. 2009). En ratas, la somitogénesis comienza a mitad del noveno día pos-concepción (Brown and Fabro 1981; Christie 1964). Los somitas continúan apareciendo secuencialmente y bordeando el tubo neural en dirección caudal. El número de somitas

presentes en un embrión suele ser el mejor indicador del progreso del desarrollo, dado que no varía significativamente entre individuos de la misma especie, como sí ocurre, por ejemplo, con el peso o el tamaño. A su vez, el número total de somitas formados es una característica propia de cada especie: 50 en pollos, 65 en ratones, alrededor de 500 en algunas especies de serpientes (Gilbert 2000). Las ratas llegan hasta 48 somitas (Christie 1964); los humanos, en cambio, llegan a un pico de 40-41 somitas para el decimosexto estadio de Carnegie, que sería alrededor de los 37 días pos-concepción, y luego el número se reduce a aproximadamente 35 (Tojima et al. 2018). Este cambio se debe a la reducción de la cola discutida en la sección anterior y, según otros autores (Sensenig 1951; Gasser 1975; O’Rahilly and Meyer 1979), también a la pérdida y fusión de somitas occipitales. La naturaleza periódica y sincrónica de la somitogénesis se presume que está dictada por un reloj biológico del desarrollo. El llamado “reloj somita” es un mecanismo oscilatorio de las células del mesodermo pre-somítico que genera la periodicidad temporal que se traduce en la periodicidad espacial de los somitas (Stern et al. 1988). La expresión cíclica y alternada de genes asociados a las vías de señalización de *Notch*, *FGF* y *Wnt* determinan cuántos somitas se forman, cuándo, y a qué ritmo (Scaal 2016). El mecanismo molecular de la oscilación involucra ciclos de retroalimentación negativa entre señales *Notch* y *Wnt*; y es esta relación la que define el ritmo de la somitogénesis (Naoki and Matsui 2020). La ubicación espacial de los somitas lo define un gradiente del factor de crecimiento fibroblástico 8 (*FGF8*), el cual se sintetiza en el extremo caudal durante la elongación del embrión. La expresión del *FGF8* se detiene en las células que migran en dirección craneal, y su degradación progresiva en el tiempo resulta en un gradiente de concentración: alta en el extremo caudal y baja en el extremo craneal. Opuesto a esto, un caudal de ácido retinoico se extiende en sentido caudal. El ácido retinoico obstruye la señalización del *FGF8*, inicialmente en el extremo craneal del mesodermo pre-somítico, y activa la expresión de genes somáticos. Al cumplirse el primer ciclo de retroalimentación entre los genes oscilatorios, las células avanzan en su diferenciación y se delimita el sitio del primer par de somitas (Schoenwolf et al. 2009). La ubicación del siguiente par de somitas la determina la región ingeniosamente llamada “determinación”, que es la frontera caudal del último somita formado. Esta región se establece donde la concentración del *FGF8* está debajo del umbral, se corre a medida que el gradiente del mismo se diluye y el ácido retinoico avanza en dirección caudal (Piatkowska, Evans and Stern 2021). La velocidad de este reloj y la duración del proceso son características que varían entre especies. Las

serpientes (*Lamprophis fuliginosus*), por ejemplo, evolucionaron hacia un mayor número de somitas de menor tamaño a través de la aceleración de la frecuencia del reloj somítico en relación a la velocidad del desarrollo general. La frecuencia de formación somítica es de, en promedio, un nuevo par somítico cada 60 minutos (Gomez et al. 2008). En ratas, por otro lado, la segmentación es de un par cada 112 minutos (Vickers 1983).

En 1983, un estudio acerca de los somitas en ratas (Vickers 1983) demostró que la edad cronológica y la edad de desarrollo (es decir, el progreso del desarrollo) no suelen coincidir. La somitogénesis es un buen parámetro para determinar la edad de desarrollo; sin embargo, como ocurre con muchos otros eventos, existe una considerable variabilidad en la edad cronológica en la que ocurre el evento entre individuos. Esto es indicio de la poca fidelidad al traducir edades de desarrollo de una especie a otra basándose en equivalencias cronológicas puntuales. Incidentemente, así es cómo funcionan la mayoría de los modelos existentes hasta la fecha para traducir la edad humana a la rata; a tratar en la siguiente sección (1.4: Revisión de Modelos).

Otro aspecto de suma importancia en el desarrollo es el crecimiento. En el estudio del crecimiento, el volumen, el peso y, en consecuencia, la densidad, son parámetros primordiales. Esto también permite buscar relaciones entre especies. El crecimiento posnatal se describió en, al menos, tres etapas distintas: la infancia, la niñez y la pubertad (Karlberg 1987). Este crecimiento es una continuación del crecimiento intrauterino, mas es afectado en distinta medida por factores como la nutrición, hormonas de crecimiento y demás (Mehta et al. 2005). El cerebro humano aumenta rápidamente de peso hasta los 5 años; para cuando se alcanza el 90% del peso del cerebro adulto. A partir de allí, durante la niñez, el aumento es más moderado hasta alcanzar valores adultos alrededor de los 11 años (Dekaban and Sadowsky 1978), cuando comienza la pubertad. De igual forma, en la rata, el incremento de peso cerebral es rápido hasta alcanzar cerca del 90% del peso adulto a los 2 meses posparto. De allí, el cerebro continúa creciendo más lentamente hasta la adultez (Patterson et al. 2016). El punto en el que el aumento de peso cerebral es máximo es alrededor del nacimiento en humanos y a los 7 días posnatales en la rata (Dobbing and Sands 1979). En cuanto a densidad, luego del período de aumento rápido de peso, esta comienza a decrecer. El cerebro continúa aumentando de volumen, pero los aumentos de peso son ínfimos. Esto se debe a que, durante este período, la materia blanca continúa en alza, mientras que la materia gris comienza a

decrecer en volumen (Mills et al. 2016; Groeschel et al. 2010). La materia blanca es menos densa que la materia gris, y eso explica la caída en densidad del cerebro.

La materia gris comprende los cuerpos celulares de las neuronas, y sus axones mielinizados son lo que componen la materia blanca. Caracterizaciones mediante imágenes de resonancia magnética develaron que la apariencia de la materia blanca y la materia gris varía durante el desarrollo humano (Barkovich et al. 1988). Durante los primeros 6 meses de vida, el patrón de intensidad está invertida respecto al adulto: la materia gris se observa más clara que la materia blanca. Entre los 6 meses y el año se da una transición gradual al patrón adulto, por lo que es difícil diferenciarlas en este período. Esto se le atribuyó al progreso de la mielinización y a la pérdida de agua tanto en la materia blanca como en la gris (Paus et al. 2001; Inder and Huppi 2000). El aumento de materia blanca y gris, como se ha mencionado, difiere. La materia blanca aumenta su volumen de forma estable desde antes del nacimiento hasta los 20 años en la mayoría de las regiones del cerebro; por el contrario, la materia gris, se desarrolla siguiendo una curva de “U invertida” que no coincide cronológicamente en todo el cerebro. Por ejemplo, en el lóbulo frontal se alcanza el máximo a los 11 años en mujeres y a los 12,1 años en hombres; y en el lóbulo temporal esto ocurre a los 16,7 años en mujeres y a los 16,2 años en hombres (Giedd, Vaituzis, et al. 1996; Giedd et al. 1999; Giedd, Snell, et al. 1996). En ratas, (Bockhorst et al. 2008) observó mediante tractografía por tensor de difusión que el desarrollo de la materia gris y la materia blanca en la corteza es consistente con lo observado en fetos humanos. Se encontraron períodos bien definidos por la velocidad de los cambios y las curvas coincidieron con las humanas. Todas las métricas se equilibraron para el día posnatal 56 en rata.

Es complicado hacer comparaciones entre especies porque, como fue mencionado, cada región del cerebro tiene su propio calendario de desarrollo. En la rata, la corteza somatosensorial, por ejemplo, aumenta de volumen unas 5 veces entre la primera semana y los 2 meses de vida (Micheva and Beaulieu 1995), mientras que el volumen de la corteza prefrontal aumenta menos de 2 veces en ese tiempo (van Eden and Uylings 1985). Sumado a esto, el cerebro de una especie y sus estructuras también difieren entre sexos. En humanos, se han encontrado diferencias anatómicas entre los cerebros masculinos y femeninos. Los cerebros de hombre son, en promedio, un 9% más grandes en tamaño (Lenroot and Giedd 2006). Sin embargo, están en discusión las implicancias funcionales de esta diferencia; dado que se observó, entre niños saludables de la misma edad, que puede

haber una diferencia de hasta el 50% en el tamaño absoluto del cerebro sin que haya efectos evidentes en el funcionamiento. Otros investigadores (Reiss et al. 1996) encontraron una “modesta correlación positiva” entre el volumen cerebral de los niños y el coeficiente intelectual; pero reconocen que el principal motor de esta asociación no es tanto el volumen total, sino el volumen de materia gris, y, particularmente, en la corteza prefrontal. Durante el desarrollo, los niños favorecen ciertas estructuras respecto a las niñas. Los fetos masculinos presentan un aumento en el crecimiento de la región frontal derecha y la occipital izquierda. Se postuló la exposición a la testosterona durante la gestación como la causa de estas asimetrías (de Lacoste, Horvath and Woodward 1991; Bear 1986). A pesar de ello, no se hallaron diferencias en las curvas de crecimiento. Tanto niñas como niños aumentan el tamaño de su cerebro rápidamente hasta los 5 años y luego presentan cambios cada vez más graduales hasta alcanzar el cerebro adulto. Estas asimetrías mencionadas son otra evidencia de que traducir edades entre especies basándose en equivalencias puntuales, en este caso, de crecimiento, no sería acertado. La edad en la que se alcanza un cierto peso es altamente variable y sería mejor comprendida como un rango, no como un punto en el desarrollo.

Dónde termina el desarrollo embrionario y dónde comienza el posnatal está dictado por cuándo acontece el nacimiento. En las especies altriciales, los procesos de maduración neuronal y mielinización de axones suelen tomar lugar en el desarrollo posnatal; mientras que en precociales comienzan durante el desarrollo embrionario. Así también, la mayor parte del crecimiento del cerebro altricial está dentro del desarrollo posnatal (Kalusa et al. 2021). Es sabido que el nacimiento afecta procesos fisiológicos y del desarrollo. La respiración es uno de los procesos más notablemente afectados. Antes de nacer, el feto se encuentra en un estado relativo de hipoxia, (Badurdeen et al. 2019; Ortiz, Loidl and Vázquez-Borsetti 2022). El nacimiento conlleva a un cambio abrupto en la exposición al oxígeno, que está acompañado por mecanismos, como el cambio de la hemoglobina fetal de alta afinidad al oxígeno por la hemoglobina adulta de menor afinidad, que contrarrestan la mayor exposición. La hemoglobina adulta aparece por primera vez, aunque en cantidades mínimas, durante la semana 13 de gestación en humanos (Beaven, Hoch and Holiday 1951), mientras que la transición comienza en el día pos-concepción 14 para las ratas (Iwahara, Abe and Okazaki 1996). Estudios discuten que las velocidades de desarrollo y crecimiento no son constantes a través de la vida (Quinn 2005; Sengupta 2011; 2013; Andreollo et al. 2012). Se distinguen varias velocidades en períodos distintos. Sin embargo, no está estudiado el rol del nacimiento

en esta variación. ¿Puede el nacimiento ser un punto de inflexión? Un estudio (Kalusa et al. 2021) comparó el desarrollo del neocórtex en una especie altricial (el conejo enano) y en una precocial (el cobayo). Como se esperaba, se observó que el neocórtex de la especie altricial se desarrolla principalmente en el período posnatal. Pero, además, se descubrió que para el día posnatal 60 ambas especies tenían el mismo nivel de maduración neuronal, mielinización de axones y de astrocitos. Esto sugiere que las velocidades de maduración son distintas entre las especies. Otro trabajo (Xu et al. 2011) estudió distintos parámetros del sistema GABAérgico en la corteza cerebral; cuantificó la migración de neuronas GABAérgicas, la expresión del receptor GABA_A y la de la enzima *glutamato decarboxilasa* (GAD) a través del desarrollo humano. GAD es la enzima que cataliza la descarboxilación del glutamato a *ácido gamma aminobutírico* (GABA). Todas las curvas variarían en su pendiente antes y después del nacimiento. Estos procesos asociados al nacimiento no pueden ser replicados en otras edades. Si se utiliza una rata de 7 días para el modelado de, por ejemplo, la hipoxia perinatal, se están desestimando los mecanismos de protección a la asfixia de los individuos durante el nacimiento (Ortiz, Loidl and Vázquez-Borsetti 2022). Habría más resultados positivos y mayor daño; pero de nada sirve si los descubrimientos no pueden ser exitosamente extrapolados al ser humano.

1.4 REVISIÓN DE MODELOS

Henry H. Donaldson fue de los primeros en dar una respuesta acerca de la relación entre las edades de las ratas y los seres humanos (Donaldson 1918). Él llegó a la conclusión de que un 1 día en la vida de una rata son equiparables a 30 días humanos. Su análisis se basó en dos factores. Primero, que las ratas tardan 6 días en doblar su peso de nacimiento, mientras que los humanos tardan 180 días; lo que resulta en una relación de 1 a 30. En segundo lugar, Donaldson consideró que, dado que las ratas ya están en vejez avanzada para los 3 años, son comparables a los humanos de 90 años; lo que resulta, otra vez, en que las ratas viven 30 veces más rápido que los humanos. Si bien esta conclusión tiene sentido matemáticamente, no tiene sentido biológico: el tiempo no pasa más rápido para la rata que para el humano, los procesos fisiológicos a nivel celular tienen tiempos comparables. Todas las observaciones de Donaldson se realizaron sobre el crecimiento en peso, “ya que el peso de un animal está en función de su edad”. Sin embargo, se sabe que “crecimiento” no es sinónimo de “desarrollo”. Si bien el crecimiento forma parte del desarrollo; este no puede

reducirse simplemente al aumento de peso. Por otro lado, para que el modelo coincida con sus observaciones, Donaldson asumió una equivalencia entre el humano recién nacido y la rata de 5 días de edad; lo cual concordaba con el paradigma de que la rata nace con un grado menor de madurez cerebral. Más allá de esta asunción arbitraria, el problema del modelo es que propone una relación lineal entre los desarrollos de la rata y del humano. Y a pesar de que otros investigadores en el futuro compartan esta presunción, un modelo lineal no parece explicar con suficiente fidelidad lo observado en la realidad.

Tiempo más tarde, los investigadores John Dobbing y Jean Sands propusieron su hipótesis del “aceleramiento” (o *spurting*) (Dobbing and Sands 1979). Lo que los investigadores llaman *spurting* es el período en el que la tasa de crecimiento cerebral en peso alcanza el máximo. En el trabajo se explica que el *spurting* está relacionado con el período de mayor vulnerabilidad al daño neuronal. Incidentemente, esto ocurre en humanos alrededor del día de nacimiento y en ratas a los 7 días de edad. ¿Es esto suficiente para establecer una equivalencia entre el humano recién nacido y la rata de una semana? No, y varios autores se expresaron al respecto. Clancy y colaboradores remarcaron que todo el estudio está hecho sobre el marco de los efectos teratológicos por restricción de alimento (Clancy et al. 2007). Romijn y colaboradores dijeron que el equiparar a las ratas de 7 días con el humano neonato surge de una “mala interpretación del trabajo de Dobbing y Sands” (Romijn, Hofman and Gramsbergen 1991). Sin embargo, se popularizó el modelado de patologías humanas asociadas al nacimiento en ratas de 7 días. La equivalencia de Dobbing y Sands deja cuestiones desatendidas que van desde asunciones injustificadas hasta metodologías cuestionables. En primer lugar, la elección del crecimiento como parámetro definitorio de una equivalencia es totalmente arbitrario. Cómo en el caso de Donaldson, Dobbing y Sands simplifican el desarrollo a únicamente crecimiento en peso. Luego, los individuos de muestra se asumen “normales” habiendo incluso entre ellos fetos abortados e infantes muertos por diversas causas. Se asumió, también, que las curvas de crecimiento cerebral de humanos y ratas tienen formas similares. De hecho, el cerebro de la rata incrementa su peso unas 5-8 veces entre el nacimiento y la edad adulta (Bandeira, Lent and Herculano-Houzel 2009), mientras que el humano lo hace 4-5 veces (Dekaban and Sadowsky 1978). La rata lo hace en unos meses, mientras que el humano tarda 15 años. Como se mencionó antes, las ratas tienen un período de gestación de 3 semanas, mientras que los humanos demoran alrededor de 40

semanas. Aún así, la hipótesis del aceleramiento asume una curva sigmoide para ambos incrementos de peso y concluye que la rata “está una semana retrasada en su desarrollo”. Años después de esta conclusión, se sigue utilizando la rata de 7 días en ensayos de daño perinatal a pesar de que los mismos Dobbing y Sands admitieron en su trabajo que no se puede asegurar que esta sea la edad de mayor vulnerabilidad en casos distintos al estrés por restricción de nutrientes.

Clancy y colaboradores desarrollaron un modelo matemático no lineal para predecir la edad de distintos hitos del neurodesarrollo en varias especies (Workman et al. 2013; Clancy, Darlington and Finlay 2001; Clancy et al. 2007). A diferencia de otras equivalencias repasadas en este trabajo, el modelo de Clancy y colaboradores no está basado en un proceso particular, sino que tiene en cuenta múltiples aspectos del neurodesarrollo. Se creó un sistema de puntajes y a cada factor se le indicó un valor de incidencia. Incluso dentro de un mismo proceso se asignaron puntajes distintos a, por ejemplo, el comienzo del proceso, la finalización, los picos, etc. El modelo se ajustó con una regresión de cuadrados mínimos y se llegó a la expresión (1). Los cálculos se realizan sobre el sistema de puntaje y se predice un valor Y . Ese valor es traducido a días pos-concepción mediante la ecuación mencionada. Finalmente, concluyeron que, si bien los humanos son una especie altricial, su nivel de desarrollo neural al nacimiento es más avanzado que el de las otras especies estudiadas (hámster, ratón, conejo, gato, macaco y demás); e incluso que el de una rata que supera las dos semanas de vida extrauterina.

$$Y = \ln(PCdays - 4.42). \quad (1)$$

Se consideraron 51 eventos neurales para diseñar el modelo, que se extendieron a 95 eventos para el 2001. Si bien declaran ofrecer un modelo basado en evidencia empírica, ese no es el caso para muchas especies. De hecho, sólo hay 11 datos empíricos para comparar humanos con ratas. El trabajo de Clancy y colaboradores (Clancy et al. 2007) critica un estudio sobre el desarrollo humano por “llenar los vacíos con datos de otras especies”. Entre los 95 eventos que alimentan el modelo de Clancy y colaboradores, 80 de los eventos humanos fueron llenados con predicciones que el modelo realizó en base a datos de otras especies. Se predijeron, también, eventos cuyas edades ya conocían de forma empírica. El modelo falló en predecir el orden de los eventos. Por ejemplo, se sabe por evidencia empírica que, en la rata, el pico de neurogénesis en los núcleos reticulares (Altman and Bayer 1980)

ocurre antes que el pico de neurogénesis en la subplaca (Bayer and Altman 1990), sin embargo, su modelo lo predijo al revés, y con un día de diferencia del valor empírico. La publicación de Clancy y colaboradores (Clancy, Darlington and Finlay 2001) cita en muchos de sus datos una publicación de Finlay y Darlington de 1995 (Finlay and Darlington 1995), quien a su vez cita las fuentes originales; sin embargo, algunos de los datos que aparecen en el trabajo de Finlay y Darlington no coinciden con los que se mencionan en la tabla de Clancy y colaboradores. Incluso ignorando esto, el mayor problema sigue siendo que, para que el modelo funcione, se asume que el orden de ocurrencia de hitos del desarrollo neural está conservado entre mamíferos; lo cual no ocurre en la naturaleza. En consecuencia, se tuvo que descartar el evento del nacimiento por ser “demasiado variable” (Clancy et al. 2007). La concepción, el nacimiento y la muerte son potencialmente los hitos más importantes de la vida. Como se mencionó anteriormente, existen eventos que están desfasados al comparar órdenes de ocurrencia entre especies; el nacimiento es uno de ellos. Si es necesario descartarlos para que el modelo tenga sentido, es porque este no es eficaz en reflejar la realidad. Los mismos autores admiten errores de estandarización al compilar la información. Por ejemplo, al definir el inicio, el pico y el final de cada proceso. Algunos de los autores citados mencionan explícitamente el comienzo y final de los procesos estudiados (Robinson and Dreher 1990), mientras que otros presentan gráficos (Altman and Bayer 1980; Bayer and Altman 1990). En estos segundos, se utilizó el criterio de llamar como “inicio”, por ejemplo, de la neurogénesis, al punto en el cual aparecen el 5% de las neuronas. Se restó otro 5% para determinar el final. Para los picos poco claros se tomó el valor medio; sin embargo, este criterio parece haber cambiado con los años, dado que, como fue mencionado, valores citados de una misma fuente varían entre publicaciones (Clancy, Darlington and Finlay 2001; Finlay and Darlington 1995). Estos criterios son imposibles de aplicar sin sacrificar información, como bien se admite en el trabajo.

El modelo se usó de base para montar la herramienta online *Translating Time*: <http://www.translatingtime.net/> (Clancy et al. 2007). Se actualizó por última vez en 2013 (Workman et al. 2013): se extendió el número de especies comparadas a 18 y en consecuencia se incorporaron nuevos eventos al modelo. A pesar de ello, las cuestiones discutidas en el párrafo anterior permanecen desatendidas. Sólo el 21% de las salidas totales de la herramienta tienen un trabajo científico que los respalde; y el rango de hitos estudiados fue truncado en

156 días pos-concepción para que el nacimiento humano no perjudique el ajuste del resto de las especies con el modelo.

Yoshiyuki Ohmura & Yasuo Kuniyoshi desafiaron el trabajo de Clancy y colaboradores y propusieron su propio modelo en 2017 (Ohmura and Kuniyoshi 2017). El modelo de Ohmura y Kuniyoshi revive la idea de una relación lineal entre los neurodesarrollos de la rata y del humano propuesta inicialmente por Donaldson (Donaldson 1918). Al igual que el modelo de Clancy y colaboradores, este se fundó sobre la recolección de información y la creación de una base de datos comparativa. Se reunieron datos de 94 eventos del desarrollo, más que en cualquier trabajo previo. Los datos se organizaron en grupos según región del cerebro o tipo celular y se analizaron con algoritmos y estadística compleja para obtener un modelo lineal mixto que pueda atender las diferencias en el ritmo de desarrollo que existen entre las distintas regiones del cerebro. Es el primer modelo en contemplar esta heterogeneidad discutida en la sección 1.2 del presente trabajo. Sin embargo, se excluyó toda información del desarrollo relacionada de cambios morfológicos, como el crecimiento del cerebro o la formación de sinapsis, que no pudo ser encasillada en alguno de los grupos definidos. También se omitieron otro tipo de datos: “Decidimos no usar eventos del desarrollo relacionados al nacimiento para el análisis ya que no pudimos descartar la posibilidad de que estos eventos sean datos atípicos” (o *outliers*) (Ohmura and Kuniyoshi 2017). Como en el caso Clancy y colaboradores (Clancy et al. 2007), el nacimiento parece ser problemático para la compatibilidad del modelo. “El nacimiento es un paso crucial, crítico y complejo de la vida que introdujo una intensa presión selectiva en los mamíferos placentarios” (Ortiz, Loidl and Vázquez-Borsetti 2022). Claro que no es un “dato atípico”; la transición a la vida extrauterina es de los hitos más relevantes del desarrollo. El modelo de Ohmura y Kuniyoshi se restringe entre la concepción y el nacimiento, sin incluirlo porque, de otra forma, el desarrollo comparado nunca habría ajustado satisfactoriamente a un modelo lineal. Los mismos investigadores admiten que los eventos que acontecen durante la gestación tardía son más difíciles de traducir con su modelo. Otro problema mayor que tiene el modelo es que considera el desarrollo de la rata y del ratón como equivalente. Se utilizaron datos de ratón en la confección de su base de datos para aquellos eventos en los que no se encontró el dato correspondiente a la rata. No sólo eso, sino que los “datos de ratón” que usaron para llenar los vacíos son predicciones del modelo de Clancy y colaboradores: “cuando eventos

comparables del desarrollo no pudieron ser identificados para ratas, usamos los datos de ratón correspondientes traducidos por Clancy *et al.*” (Ohmura and Kuniyoshi 2017). Dichas traducciones se tradujeron una vez más con una regresión lineal que calcula el equivalente en rata. Luego se realizaron en ellos operaciones matemáticas de corrección y al final Ohmura y Kuniyoshi aseguran que no se pudieron haber equivocado por más de 3 días en ratas y 3 semanas en humanos. Este trabajo propone una alternativa a *Translating Time*, mientras utiliza sus predicciones para llenar los vacíos de su modelo.

Una colega del Laboratorio de Neuropatología Experimental, UBA-CONICET, la Lic. Wanda Campos, trabajó previamente en esta línea de investigación para su tesis de grado. Ambos creamos una base de datos comparada y empírica con hitos del neurodesarrollo de la rata y el ser humano con el fin de unificarlas luego. Su base de datos constó de 65 eventos puntuales y de rango para comparar al humano con la rata, con un adicional de 35 eventos de ratón también comparables. Esta base de datos sirvió para el desarrollo de una herramienta que fue capaz de extrapolar el desarrollo humano a un rango dentro del desarrollo de la rata. Cabe destacar que los datos de ratón no se utilizaron para comparar rata y humano como se hizo en (Ohmura and Kuniyoshi 2017), sino para un análisis separado. Se llegó a la expresión (2). En dicha ecuación, X representa la edad humana e Y representa la edad de la rata, ambas en días pos-concepción. a y b son parámetros que se establecieron como 9.94 y -24.04, respectivamente.

$$Y = a * np.log(X) + b. \tag{2}$$

Aplicando una regresión de cuantiles fue posible predecir el rango en el que el 90% de los eventos humano coinciden con el desarrollo de la rata. El modelo atiende la cuestión de heterogeneidad de desarrollo en el cerebro y es el primero en no buscar equivalencias cronológicas puntuales entre las especies. Si bien su desarrollo siguió un camino similar al de otros modelos previos (Ohmura and Kuniyoshi 2017; Clancy, Darlington and Finlay 2001), este modelo encara la problemática con un paradigma distinto: las equivalencias puntuales asumen la existencia de una relación unívoca entre los desarrollos y desprecian la dispersión en la ocurrencia de eventos; dar un rango de edades no sólo es más preciso y útil, sino que explica mejor las relaciones de desarrollo desde un punto de vista teórico. Sin embargo, este es un modelo preliminar que requiere validación y perfeccionamiento.

1.5 EL USO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS Y BASES DE DATOS

Desde mediados del siglo pasado, la tecnología avanzó siguiendo el más optimista de los pronósticos. La ley de Moore establece que cada dos años el desempeño y la funcionalidad del microchip se duplica (Moore 1965); y si bien esta ley parece estar sus últimos años de vigencia (Shalf 2020), ha funcionado sin mayores inconvenientes hasta la fecha. Moore hablaba exclusivamente de la evolución de los circuitos integrados, sin embargo, estos inevitablemente repercuten en el avance de otras áreas. “El campo de la biología se ha beneficiado por el poder de los avances en la ciencia de la computación” (Gefen and Balaban 2008). Secuenciar el genoma humano por primera vez costó cerca de 2.700 millones de dólares y demoró 13 años (Lander et al. 2001); hoy es posible hacerlo con menos de 1000 dólares y teniendo los resultados en pocos días (National Human Genome Research Institute (NHGRI) 2021). El avance en materia de bioinformática sobrepasa lo esperado si se aplica a esta la ley de Moore. Es importante, entonces, no perder el ritmo. La gestión de los conocimientos surge de la necesidad de no perderse en un mundo dominado por la innovación (Figueiredo and Pereira 2017). Todo investigador debe necesariamente mantenerse actualizado para ser relevante: es importante que conozca sobre los últimos descubrimientos en su área antes de comenzar con una nueva investigación. Así también, debe saber qué están investigando sus colegas en el resto del mundo. Este proceso de instrucción constante se ha agilizado con el pasar de los años. Robert Marshak fue un físico nacido en Nueva York que dedicó su vida al estudio de los mesones y los productos de su desintegración. En 1952 publicó un libro en el que expone todo su trabajo y discute su nueva hipótesis acerca de la existencia de distintos tipos de mesones (Marshak 1952). Resulta que la misma hipótesis había surgido de tres colegas del reconocido físico Hideki Yukawa, casi 10 años antes; sólo que como los estudios se publicaron en japonés nunca llegaron a los ojos de Marshak (Krauss 2017). Como este caso existieron muchos, más aún antes del consenso del inglés en las publicaciones científicas. La comunicación es fundamental para el progreso. “Las tecnologías de información y comunicación permiten el intercambio de conocimientos entre individuos geográficamente dispersos; el estar conectados es favorable para la producción de calidad científica” (Figueiredo and Pereira 2017). La colaboración entre instituciones y países promueve la creación de nuevos conocimientos y tiene un impacto positivo en la productividad de los investigadores (Gonzalez-Brambila, Veloso and

Krackhardt 2013). Se ha probado mediante el estudio de las citas en patentes que las colaboraciones científicas son beneficiosas tanto para el flujo de conocimientos como para la capacidad de invención (Singh 2005; Singh and Fleming 2010). Los investigadores que invierten recursos en relacionarse con otros científicos pueden mejorar la calidad de sus investigaciones y generar un mayor impacto. Así mismo, se demostró que los científicos más productivos y colaboradores en redes interdisciplinarias son más propensos a publicar estudios individuales.

Las bases de datos son el principal medio de colaboración entre investigadores en la actualidad. “Los repositorios de datos de libre acceso juegan un rol cada vez más importante en la comunidad científica”, dice El Mendili y colaboradores (el Mendili et al. 2019). En dicha publicación se presenta una base de datos abierta con información cristalográfica obtenida por difracción de rayos X e información molecular proveniente de espectroscopía Raman. Es un área de estudio distinta a la que comprende el presente; sin embargo, hay obstáculos comunes. Desde la aparición del internet, el mundo está conectado como nunca antes; la información viaja de una punta del mapa a la otra a velocidades inconcebibles. Se puede acceder a todo tipo de contenidos en la red, muchas veces de forma gratuita, y difundir contenidos propios. Pero esta es también la raíz de un obstáculo importante. A la hora de confeccionar una base de datos, es necesario poder discriminar qué información es auténtica. Todo el mundo puede compartir contenidos, mas no todos los contenidos merecen atención. La red está inundada de información no verificada y desinformación. Esto no se restringe a Wikipedia o a la “información” en redes sociales. La publicación de El Mendili y colaboradores (el Mendili et al. 2019) dice que, con pocas excepciones, no pudieron rastrear las publicaciones originales de la información citada en otras bases de datos. Durante el desarrollo de este proyecto, se han encontrado decenas de publicaciones científicas que citan datos intrazables, es decir, la fuente del dato citada en la publicación no es ni cita a la original y esta no se pudo rastrear en menos de 5 saltos. Además, muchas otras publicaciones citan datos de libros, usualmente con décadas de antigüedad, que no tienen ningún tipo de sustento empírico. Otro obstáculo común es el mismo acto de encontrar la información. Suena como una paradoja, pero el que haya más información disponible hace que sea más difícil localizar datos específicos. Esto se debe a la limitada capacidad de filtro de los buscadores web.

Por otra parte, Karim y colaboradores (Karim et al. 2018) destacan la importancia de que la anotación de datos sea legible y comprensible por humanos y no únicamente en código. Dicen que “anotar la proveniencia de los datos en un lenguaje vocabulario asegura la interpretación de los datos de una forma inequívoca de acuerdo al contexto semántico original”. Esto también evita el depender de las máquinas para encontrar los datos e interpretarlos. El conocimiento en sí ya es difícil de aprehender, y esto se complica en las áreas donde el conocimiento está encriptado en una variedad de formatos, escalas y sistemas intrincados. Muchas bases de datos, conforme el avance de tecnologías de inteligencia artificial para la gestión de conocimientos y otros sistemas complejos, están dispensado de la interpretación humana (Martinez-Gil 2015). En la base de datos adjunta al presente trabajo, todos los parámetros han sido anotados de forma manual y expresados en el idioma inglés. De la misma forma, se anotó como observación todo aquello que ayude a contextualizar mejor el parámetro. Consideramos importante el ojo humano para curar la información; la base de datos generada se dispondrá de forma comprensible una vez publicada para que otros investigadores puedan interpretar la información y adaptarla a sus necesidades, por más que estas sean fuera del marco de este trabajo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

No es correcto establecer una equivalencia cronológica puntual para equiparar el desarrollo neural del ser humano neonato con el de la rata; por el contrario, aspectos del desarrollo perinatal humano se pueden modelar en ratas que van desde recién nacidas hasta un par de semanas posparto. La elección de una edad para el modelo depende estrictamente del proceso a estudiar y de la existencia de los factores necesarios para su replicación; no es posible establecer reglas de conversión universales para una edad particular. De todas formas, es posible, con el uso de herramientas estadísticas y de neuro-informática, predecir un rango etario en el que el 90% de los hitos del desarrollo humano en una edad determinada coinciden con el de la rata.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es la generación de una base de datos abierta y colaborativa sobre hitos del neurodesarrollo del humano y la rata; y la utilización de la misma para el estudio de la relación entre ambas especies en cuanto a edad cronológica y desarrollo.

Los objetivos específicos se listan a continuación:

- Búsqueda de información empírica acerca hitos clave en el desarrollo humano y de rata.
- Producción de una base de datos abierta y colaborativa.
- Análisis de gráficos de los datos recolectados con herramientas computacionales y softwares específicos.
- Clasificación de los datos según órgano y/o proceso fisiológico.
- Incorporación de datos puntuales, cuantitativos y de rango.
- Análisis y discusión las equivalencias entre el desarrollo de la rata y el humano propuestas por otros investigadores.
- Diseño de un modelo matemático para comparar el desarrollo de la rata y el humano.

- Estudiar las bases de datos que alimentan otros modelos de similares características.
- Estudiar el desarrollo embrionario y el desarrollo posnatal a partir del modelo formulado.

3. METODOLOGÍA

El trabajo se realizó de forma remota para el Laboratorio de Neuropatología Experimental del Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (IBCN), UBA-CONICET, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. El proyecto se ideó para continuar con la generación de conocimientos científicos de forma ininterrumpida incluso durante la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2.

Para la realización del presente se trabajó en computadoras con acceso a Internet. Se buscó material bibliográfico en las páginas web de *PubMed*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, *Google Scholar*, *Research Gate*, *Elsevier* y *ScienceDirect*. La revisión sistemática de la bibliografía se realizó según lo descrito por Del Pino Casado y Martínez Riera (del Pino Casado and Martínez Riera 2016). Se emplearon las planillas de cálculo de *Google*, para la confección de la base de datos, y las planillas *Excel* del paquete *Microsoft Office* para el análisis preliminar datos. Además, se utilizó la aplicación *Mendeley* como gestor de citas y su extensión *web*. Los programas para el análisis de datos y la generación de gráficos fueron desarrollados por el director de este proyecto, el Dr. Pablo Vázquez, utilizando el lenguaje de programación *Python* (*Python, Wilmington, DE: Python Software Foundation*). Se utilizó la distribución *Anaconda*, la cual incluye todas las librerías utilizadas en este proyecto (*NumPy, Pandas, Scipy, Statsmodels, Scikit-learn, Matplotlib* y *Seaborn*).

Para la confección de la herramienta predictora del 90% de los eventos humanos en la rata se utilizó una regresión de cuantiles. Esta es una regresión no paramétrica introducida por Koenker y Bassett en 1978 que guarda información posicional y es extremadamente robusta (Koenker and Bassett 1978). En lugar de calcular una media como lo hacen, por ejemplo, las regresiones por mínimos cuadrados, esta calcula estadísticos de posición para la variable dependiente, condicionados por los valores de la variable explicativa (Hao and Naiman 2007; Fávero and Belfiore 2019). Para el presente, además del cuantil 0.5 (cuantil medio o mediana), se determinaron los cuantiles 0.05 y 0.95. De esta forma se habilita la comprensión de las equivalencias en rangos que comprenden el 90% de los eventos. En esta instancia, la regresión de cuantiles es superior a la regresión por cuadrados mínimos debido a que es tolerante a datos atípicos y con ella se puede extender el análisis a datos que se alejen de la tendencia central. Además, con esta regresión se evitan los

problemas de supuestos que surgirían de utilizar regresiones paramétricas (Staffa, Kohane and Zurakowski 2019). El supuesto de independencia, sin embargo, también es requisito de la regresión de cuantiles. Por ello, para hacer inferencias se utiliza *Bootstrapping*, una herramienta no paramétrica sin supuestos.

El código generado para el análisis se encuentra disponible a través del enlace de la página web *Github* reservado para la publicación de la base de datos: <https://github.com/Vazquez-Borsetti/rat-and-human-comparative-development>.

3.1 ESTRUCTURA DE LA BASE DE DATOS

La base de datos se estructuró como un dato por fila y en 11 columnas:

- **Species:** allí se indicó si el dato corresponde a rata (*Rat*) o a humano (*Human*).
- **Parameter:** allí se especificó el hito del neurodesarrollo o la característica a comparar; por ej. *Establishment of the blood-brain barrier*.
- **Value:** allí se indicó si el dato corresponde a un día específico del neurodesarrollo, en cual caso se anotó “*Puntual*”; si se trata de un rango, es decir, que el hito abarca más de un día, en cual caso se anotó “*Start*” o “*End*” según corresponda al primer o al último día del rango; o de tratarse de un dato contiguo (que en lugar de ser puntuales o de rango son puntos de una curva; por ejemplo, la variación de la actividad enzimática de una enzima X con el tiempo en rata), se indicó el valor numérico del mismo.
- **Pcdays:** allí se indicó los días que transcurren desde la concepción hasta el momento del hito a citar.
- **PCGP:** allí se presentó una relación matemática entre la edad en la cual acontece el hito y el período de gestación de la especie. El propósito de esta columna es tener un punto de comparación que permita evaluar los eventos de forma relativa al nacimiento.
- **%:** en caso de datos contiguos, allí se indicó el porcentaje del valor medio de adulto que representa el dato.
- **Citation:** allí se mencionó la fuente de la cual se obtuvo el dato de forma abreviada.

- **Ovs.:** allí se mencionó todo aquello que se consideró relevante y complementario al dato. Por ejemplo, detallado de la técnica empleada, unidades de medida, condiciones particulares del experimento, etc.
- **Quote:** esta columna tiene el fin de simplificar la búsqueda en la fuente original del dato, enseñando la cita textual, figura o tabla en la cual se menciona.
- **DOI:** allí se adjuntó el código *Digital Object Identifier* (o *DOI*) de cada publicación citada.
- **tag:** esta última columna sirvió para clasificar los datos y organizarlos en categorías como “*brain*”, “*behaviour*”, “*cortex*”, etc., con el fin de facilitar su búsqueda y posibilitar el análisis de datos región-específico.

3.2 CRITERIO DE BÚSQUEDA Y CONSIDERACIONES

A continuación, se detallan las consideraciones que se tuvieron al componer la base de datos:

- La edad debe ser comparable entre las especies. Es poco habitual en publicaciones, más en aquellas sobre el desarrollo de animales con ciclos de vida relativamente extensos, como el caso del humano, que los datos se publiquen en días. Dado esto, se deben convertir a días pos-concepción (*post-conceptional days* o *PCD*) todos aquellos datos presentados en semanas (multiplicando por 7), en meses (multiplicando por 30), en años (multiplicando por 365,25, en consideración de años bisiestos) y demás. De esta forma se independizan los datos del período de gestación.
- Dado que la concepción no siempre es un punto claro, menos fuera del laboratorio, y a que existe variabilidad en la duración de los períodos de gestación entre publicaciones, se ha promediado la ocurrencia del nacimiento de la rata a 22 días pos-concepción y en el humano a 280 días pos-concepción.
- A menos que se especifique en la publicación, se consideraron equivalentes los días embrionarios (ED), los días gestacionales (GD) y los días pos-concepción (PCD).
- Se consideró el día del nacimiento como el día posnatal 0 (PND0).

- Como criterio de calidad para asegurar la fidelidad de la base de datos, sólo se han tenido en cuenta los datos encontrados en la fuente original con un fundamento experimental y empírico. Datos en revisiones de bibliografía (o *reviews*), introducciones de otros estudios o en cualquier cita que no sea de primera mano se utilizaron únicamente para llegar a la fuente original del dato.
- No se consideraron datos provenientes de libros, ya que se buscó que todos los datos sean empíricos y puedan trazarse a su fuente experimental y verificable.
- Se llamó “datos intrazables” a todos aquellos datos que fueron citados en algún trabajo pero que no fue posible llegar a la cita original en menos de 5 saltos, o que al encontrar el trabajo original el dato no coincide. También se llamaron intrazables aquellos cuya cita original se encuentra en un trabajo de idioma distinto al inglés; es decir, lo suficientemente antiguo como para que preceda el consenso del inglés en las publicaciones.
- Se llamó “datos huérfanos” a todos los datos hallados para una sola de las especies estudiadas.

4. RESULTADOS

Se analizaron los datos recolectados durante este trabajo, los recolectados por la Lic. Campos y los datos citados en las bases de Clancy y colaboradores (Clancy, Darlington and Finlay 2001) y Ohmura y Kuniyoshi (Ohmura and Kuniyoshi 2017). En primer lugar, se buscó caracterizar y comparar cada grupo. Se realizaron mapas de dispersión para todos los conjuntos de datos (Fig. 3). Al comparar entre conjuntos de datos, se observa que el set de Ohmura y Kuniyoshi es el que tiene mayor cantidad de eventos (Fig. 3a). Por el contrario, el conjunto de Clancy y colaboradores es el que tiene menos datos (Fig. 3b). Además, siempre y cuando no se considere el nacimiento ni ningún evento relacionado, los datos de Ohmura y Kuniyoshi parecen efectivamente seguir un comportamiento símil-lineal. Puede verse que ningún punto toma lugar luego del nacimiento humano; como se mencionó, estos eventos fueron excluidos del modelo para cuidar la linealidad. Esto a su vez es cierto para los datos de Clancy y colaboradores; no consideraron ningún evento que tome lugar pasado el día 156 pos-concepción en humanos. Estas observaciones evidencian un grave problema de concepto, y es que tanto Ohmura y Kuniyoshi como Clancy y colaboradores seleccionaron datos que concuerden con un modelo en lugar de buscar un modelo que se adapte a los datos. El conjunto de datos recolectado por la Lic. Campos es el que abarca el mayor rango de edades (Fig. 3c); y allí se evidencia un comportamiento no lineal de la dispersión de eventos. En este conjunto, la dispersión se asemeja a una curva logarítmica. Por otro lado, en todos los casos, en mayor o menor medida, se observa que los eventos que ocurren relativamente más tarde tienen mayor dispersión. Ohmura y Kuniyoshi reconocieron este hecho en su trabajo (Ohmura and Kuniyoshi 2017), y es una de las razones por las cuales los eventos más tardíos son más difíciles de predecir con el modelo lineal. Inversamente, se puede decir que los eventos más tempranos tienden a variar menos. Los puntos se aglomeran durante el desarrollo embrionario temprano, también sugiriendo que los eventos asociados a este período están relativamente más conservados entre las especies en cuanto a tiempo de ocurrencia.

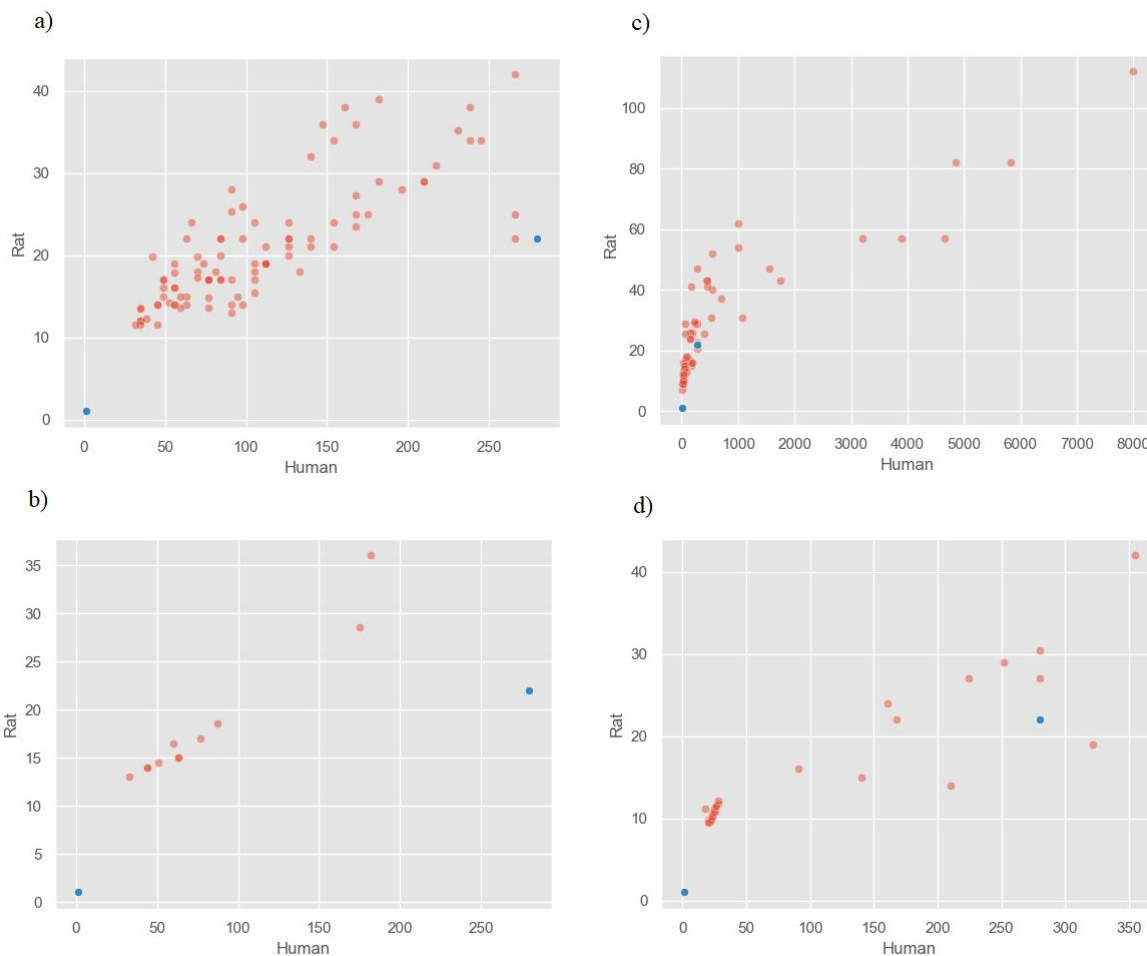


Figura 3: Gráficos de dispersión de datos puntuales y de rango, siendo el eje X = edad del humano y el eje Y = edad de la rata, ambas en días pos-concepción. Los puntos azules representan la concepción y el nacimiento. **a)** Base de datos de (Ohmura and Kuniyoshi 2017). **b)** Base de datos de (Clancy, Darlington and Finlay 2001). **c)** Datos recolectados por la Lic. Wanda Campos. **d)** Datos recolectados durante este trabajo.

Para cada set de datos también se realizaron gráficos de frecuencia acumulada (Fig. 4-5). Los histogramas se elaboraron para los datos de rata y de humano de forma independiente. Esto permite hacer comparaciones acerca de la ocurrencia relativa de los eventos al nacimiento de cada especie. En los datos recolectados durante este trabajo se observa que la mayoría de los eventos estudiados ocurren antes del nacimiento en ambas especies; sin embargo, en humanos hay más eventos prenatales que en ratas (Fig. 4a-b). En el conjunto de la Lic. Campos, cerca de la mitad de los eventos ocurren antes del nacimiento en ratas, y 44 de 65 eventos ocurren antes del nacimiento en humanos (Fig. 4c-d). Ambos

coinciden en que el nacimiento humano está relativamente desfasado a la derecha; es decir, en que el humano dedica más tiempo al desarrollo intrauterino que la rata.

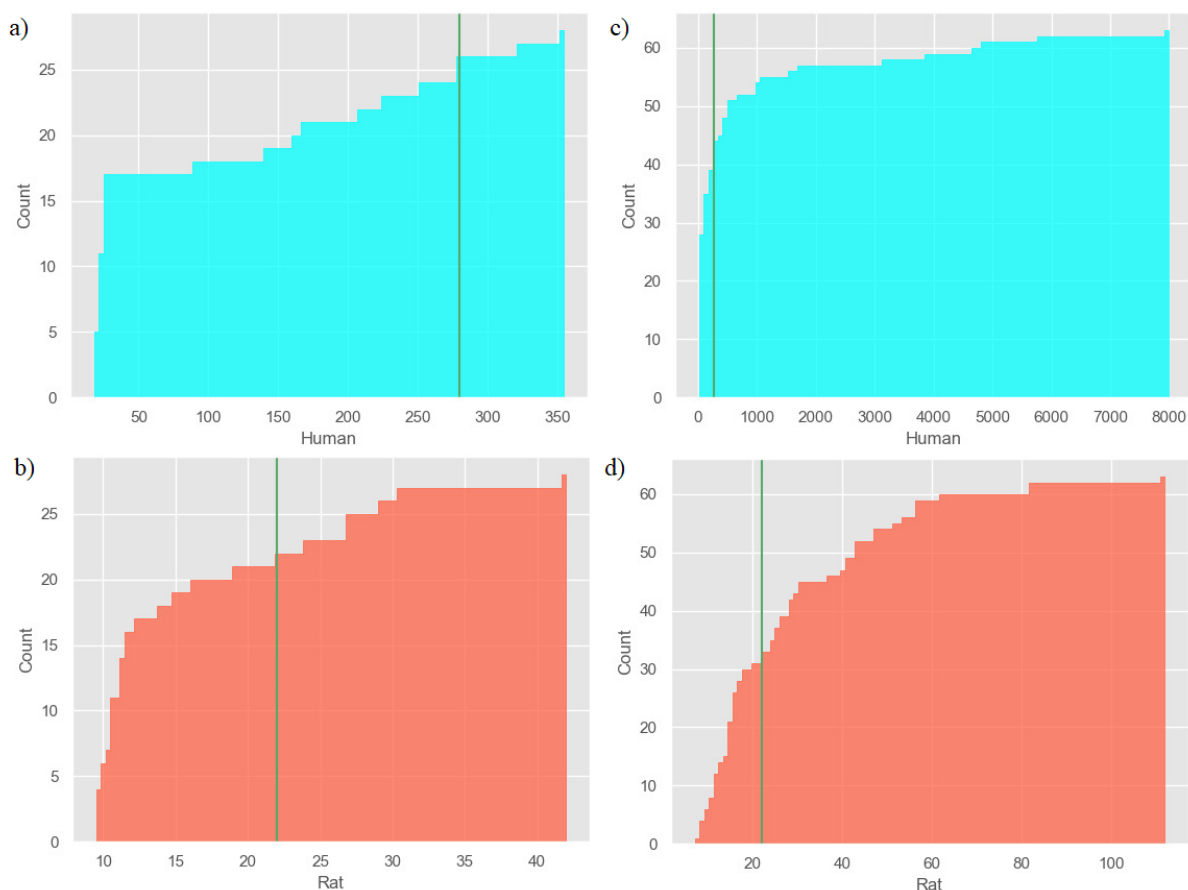


Figura 4: Gráficos de frecuencia acumulada de eventos para humanos (en celeste) y ratas (en rojo). La línea vertical verde señala el momento del nacimiento. **a)** y **b)** Datos recolectados en esta investigación. **c)** y **d)** Datos recolectados por la Lic. Wanda Campos.

Tanto en los datos de Ohmura y Kuniyoshi como en los de Clancy y colaboradores, los histogramas evidencian la restricción en el rango de edades estudiadas (Fig. 5a-d). Dicho esto, se observa de igual forma que eventos prenatales del humano toman lugar luego del nacimiento en la rata. En los datos de Clancy y colaboradores se observa que 2 de los 11 eventos que ocurren de forma intrauterina en humano, ocurren durante el desarrollo posnatal de la rata. En el conjunto de Ohmura y Kuniyoshi, poco más de la mitad de los eventos ocurren durante el desarrollo prenatal de la rata, el resto está relativamente desplazado a la derecha (Fig. 5c-d). En este último conjunto, la acumulación de eventos

respecto al tiempo presenta menos variabilidad, particularmente para humanos (Fig. 5c). Puede observarse que la ocurrencia de estos eventos sigue un comportamiento símil-lineal, lo cual es coincidente con el modelo que propusieron; aunque también muestra cierta tendencia a la concavidad. Este comportamiento, sin embargo, desaparece al considerar la totalidad de los eventos.

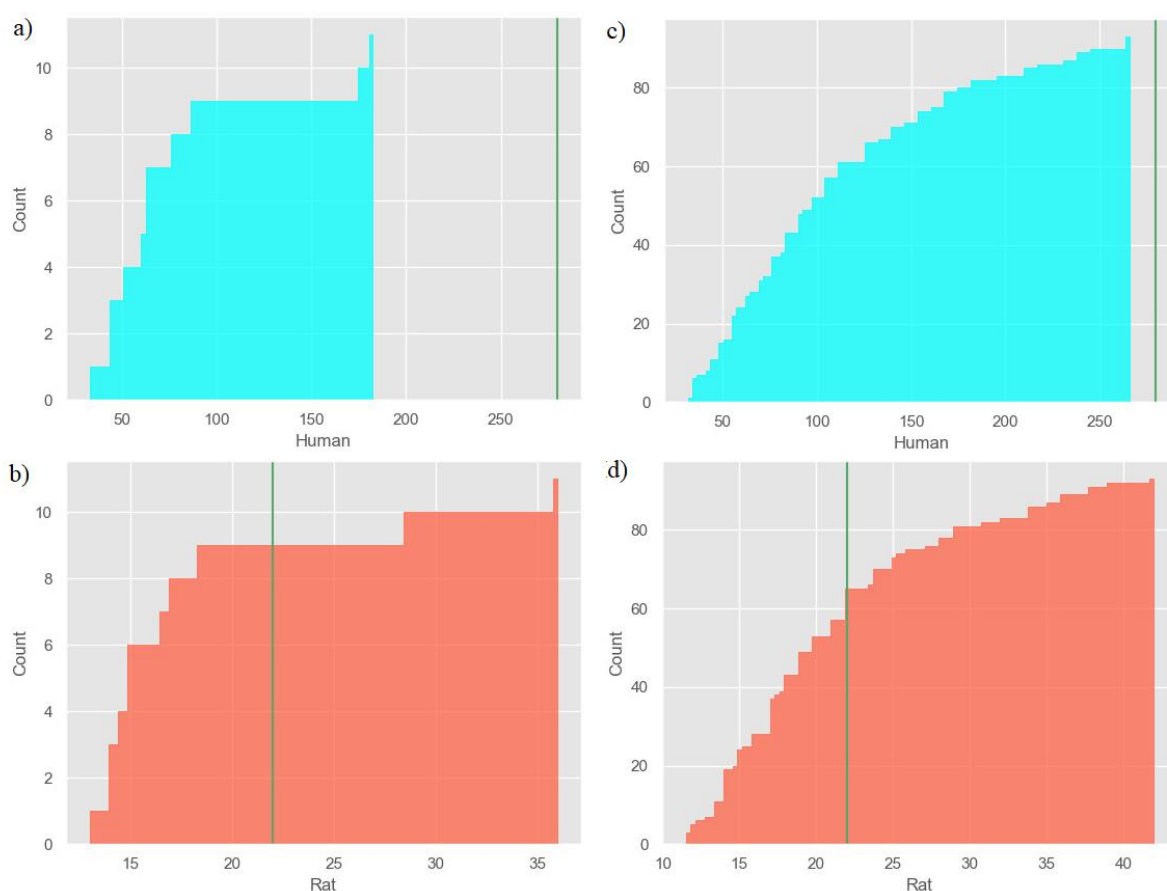


Figura 5: Gráficos de frecuencia acumulada de eventos para humanos (en celeste) y ratas (en rojo). La línea vertical verde señala el momento del nacimiento. **a)** y **b)** Base de datos de (Clancy, Darlington and Finlay 2001). **c)** y **d)** Base de datos de (Ohmura and Kuniyoshi 2017).

Para continuar, se tomaron todos los sets de datos y se graficó su dispersión en conjunto (Fig. 6). Se obtuvo un mapa con 193 puntos, representativos del total de eventos puntuales y de rango. También se muestra una ampliación de la dispersión para descomprimir los datos tempranos (Fig. 7). Al unificar los cuatro conjuntos de datos se acentuó la no-

linealidad; la dispersión parece seguir un comportamiento logarítmico. Aquí también los eventos más tardíos presentan mayor dispersión. Se realizaron los gráficos de frecuencia acumulada para el total de eventos, otra vez de forma independiente para humano y rata (Fig. 8a-b). Se observa que la gran mayoría de los eventos estudiados toman lugar antes del nacimiento en humanos, mientras que poco más de la mitad lo hace en ratas. Esta observación coincide con lo esperado y vuelve a manifestar el pos-desplazamiento relativo del nacimiento en el humano en contraste a la rata. La acumulación de frecuencias está lejos de mostrar un incremento constante con respecto a la edad, a diferencia de lo que se observa al considerar únicamente los datos de Ohmura y Kuniyoshi (Fig. 5c-d).

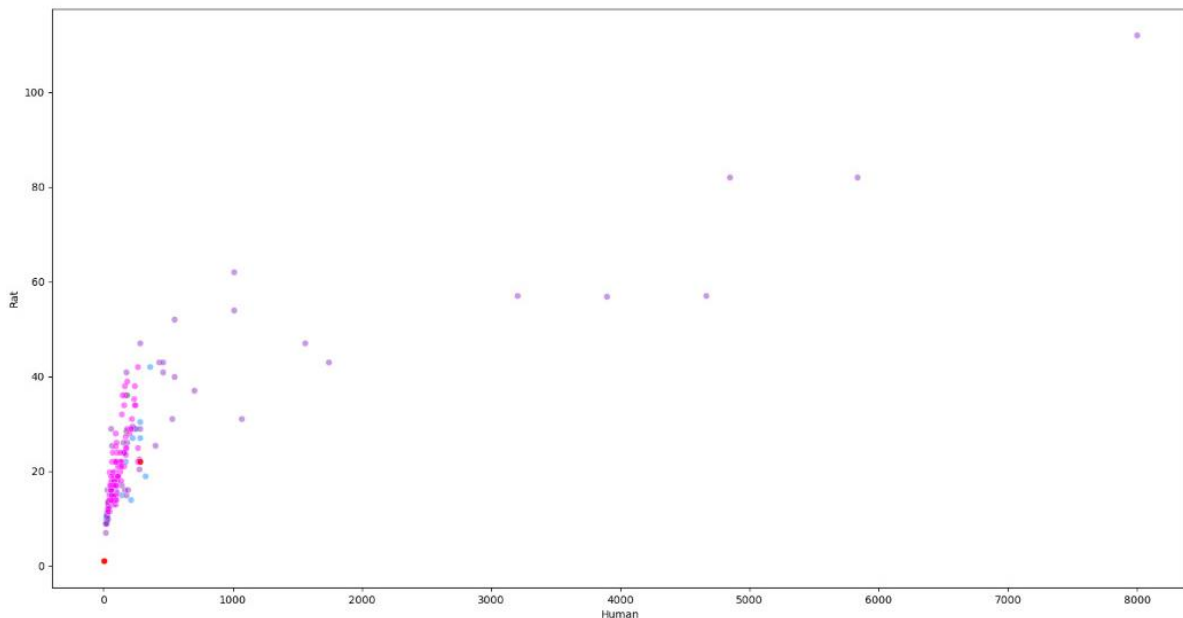


Figura 6: Gráficos de dispersión del total de datos puntuales y de rango, siendo el eje X = edad del humano y el eje Y = edad de la rata, ambas en días pos-concepción. Puntos violetas: datos de la Lic. Wanda Campos. Puntos celestes: datos recolectados durante este trabajo. Puntos magenta: Datos de Ohmura y Kuniyoshi. Puntos verdes: Datos de Clancy y colaboradores. Puntos rojos: La concepción y el nacimiento.

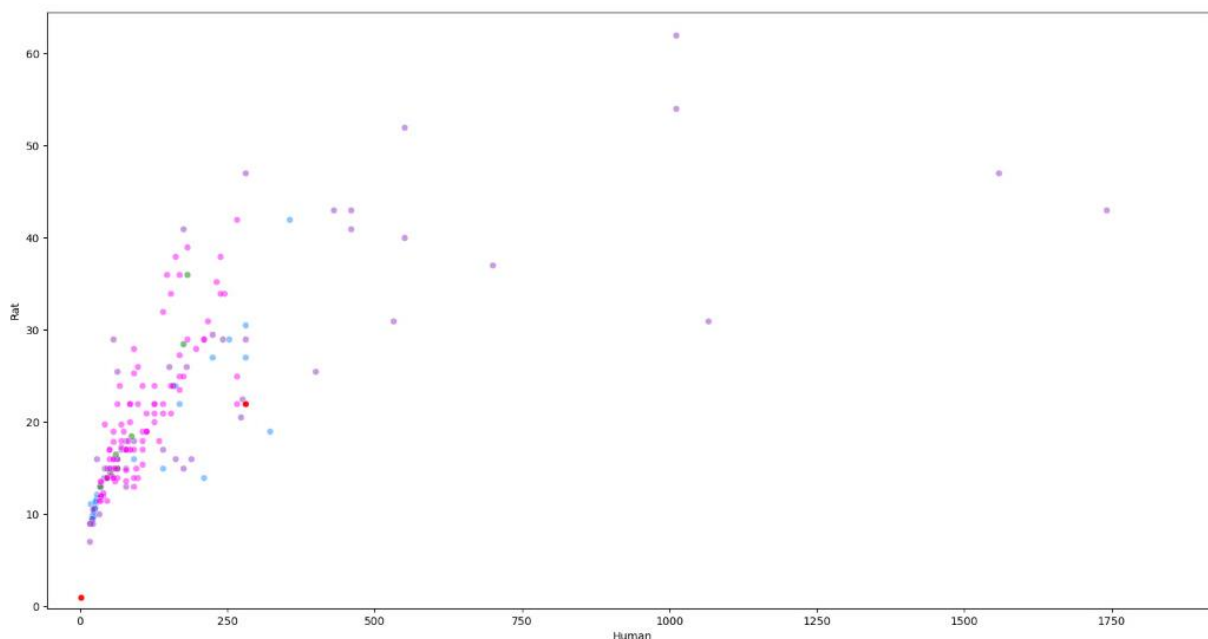


Figura 7: Ampliación de la Figura 6

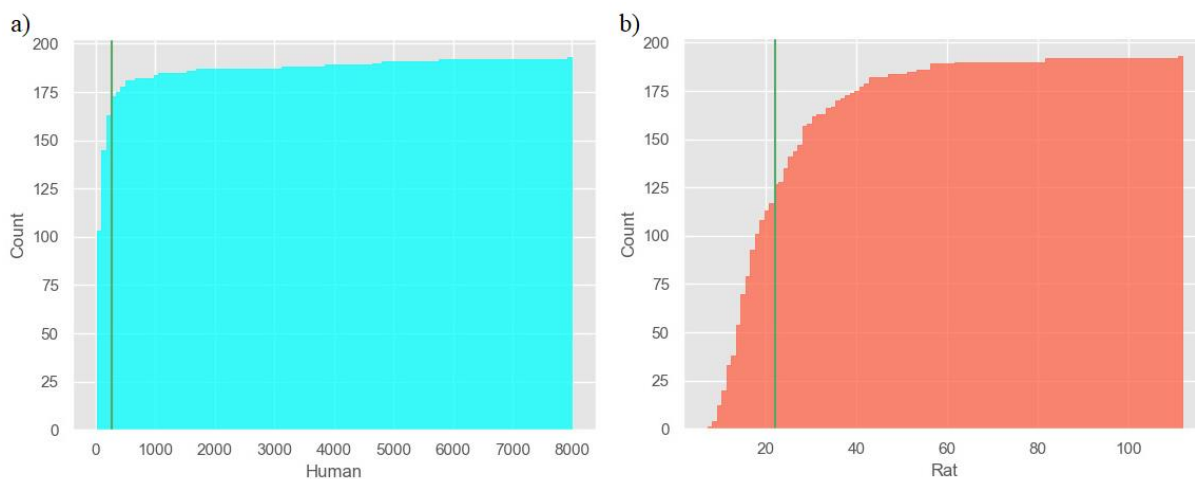


Figura 8: Gráficos de frecuencia acumulada del total de eventos puntuales y de rango **a)** para humanos y **b)** para ratas. La línea vertical verde señala el momento del nacimiento.

Para modelar la relación entre la edad humana y la de rata se comenzó con una relación no lineal del tipo logarítmica. Se observó que la transformación logarítmica en la edad humana no lograba un buen ajuste por sí misma. Se decidió incorporar dos parámetros, a y b ; y así se llegó a la expresión (3). Se realizó una regresión no lineal por cuadrados mínimos (Fig. 9). La Figura 9 se amplió para observar mejor los eventos tempranos (Fig. 10)

$$Y = a * \ln(X) + b. \quad (3)$$

El agregado de parámetros mejora el ajuste; sin embargo, existe una limitación, dado que agregar más parámetros incrementa el riesgo de sobreajuste. El sobreajuste es una gran amenaza a la integridad y confiabilidad de un modelo predictivo (Cook and Ranstam 2016), y es de los errores más serios que se pueden cometer (Demšar and Zupan 2021). Cuando hay sobreajuste, el modelo pierde generalidad: un modelo con ajuste perfecto describe la muestra en lugar de modelar la población. Un modelo de estas características debe ser capaz de predecir una salida en base a una muestra inicial; pero, si presenta un sobreajuste, este es incapaz de reconocer características en datos externos. Por ello se decidió no utilizar más de dos parámetros para el modelado. a y b se definieron como 10.64 y -26.82, respectivamente. Estos valores surgen de la regresión de mínimos cuadrados. Los datos en cuestión no cumplen los requisitos de la estadística paramétrica. En primer lugar, no hay homogeneidad de varianzas dentro de la muestra; como se observó, los eventos más tardíos presentan mayor dispersión. Tampoco los datos son independientes; cuando se habla de desarrollo, el acontecimiento de un evento depende del acontecimiento de eventos previos: por ejemplo, no habría comienzo de la mielinización en la corteza sin que antes se haya formado la corteza. Por otro lado, tampoco se puede decir que las muestras fueron tomadas al azar. La selección de eventos para el estudio está en función del criterio de los investigadores y de la existencia de publicaciones al respecto. Por todo ello, los parámetros de la regresión debieron ser validados de forma no paramétrica. *Bootstrapping* es una herramienta de la estadística no paramétrica que no asume ningún supuesto. Los métodos de *Bootstrap* simulan el proceso de repetir varias veces un estudio y así evaluar la distribución de un estimador. Se emplean los datos del estudio original y se re-muestran cientos o miles de veces repitiendo valores al azar (Comets et al. 2021). Este proceso compensa por la falta de azar en la selección de eventos. Los estadísticos se calcularon en cada repetición. Tras 5000 repeticiones se elaboraron los histogramas de la Figura 11. Como se observa, los valores propuestos para los parámetros son concordantes con los histogramas obtenidos y ninguna de las distribuciones presenta curtosis. Para el parámetro a , se obtuvo que el intervalo de confianza del 95% abarca de 8.91 a 12.38 (Fig. 11a). Para el parámetro b , el intervalo de confianza del 95% estuvo entre -34.48 y -19.43 (Fig. 11b). Los intervalos de confianza en el trabajo de la Lic. Campos habían sido de [8.32, 11.42] y [-31.05, -16.98] para a y b ,

respectivamente. Con el agregado de datos, los intervalos de los parámetros presentaron una leve variación: para a disminuyó y para b aumentó. Dado que el 0 no forma parte del intervalo de confianza de la pendiente, el parámetro a , es posible afirmar que el modelo explica una parte de la variación de los eventos con la edad. Con estos parámetros, el ajuste de la curva obtuvo un R^2 de 0.78 (Fig. 9-10). Los eventos que se encuentran debajo de la curva son aquellos que acontecen relativamente más tarde en humanos. Por el contrario, los que están por arriba acontecen relativamente más tarde en ratas. Entre otros datos, el nacimiento se observa debajo de la curva.

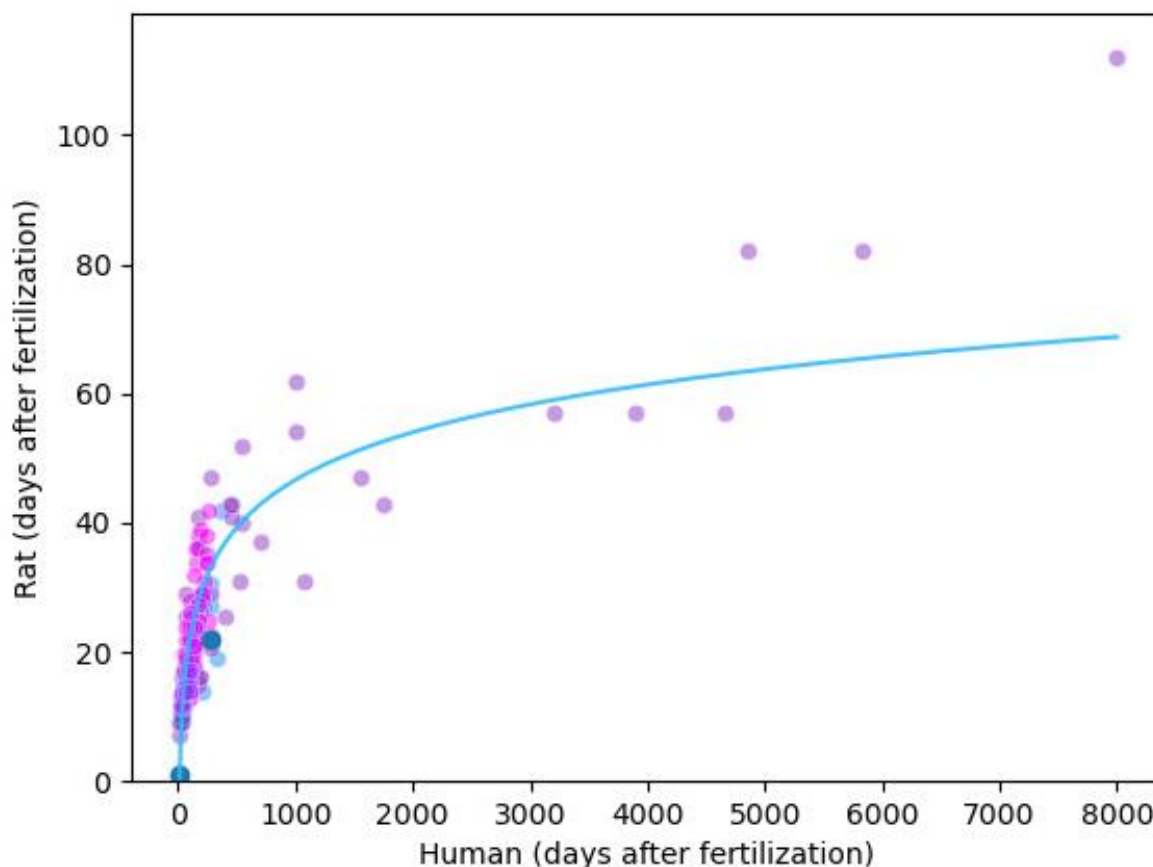


Figura 9: Regresión no lineal de los eventos puntuales totales utilizando la ecuación (3), siendo $a = 10.64$ y $b = -26.82$. El eje X representa la edad humana; el eje Y, la edad de rata. Ambas en días pos-concepción. Puntos violetas: datos de la Lic. Wanda Campos. Puntos celestes: datos recolectados durante este trabajo. Puntos magenta: Datos de Ohmura y Kuniyoshi. Puntos verdes: Datos de Clancy y colaboradores. En azul se muestran el momento de la concepción y el nacimiento

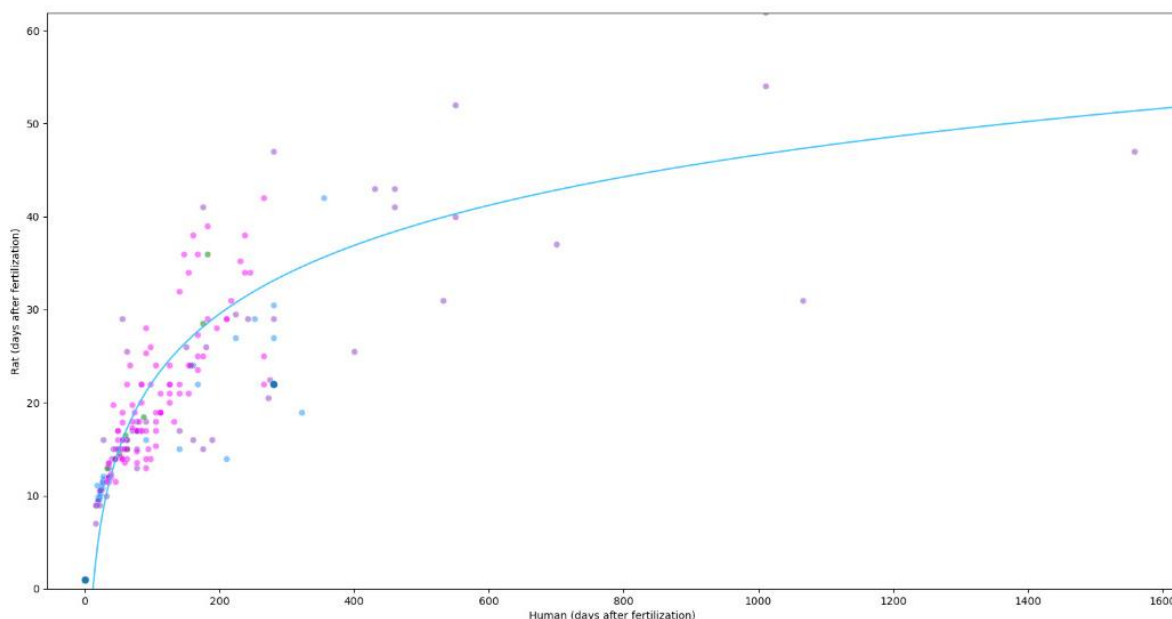


Figura 10: Ampliación de la Figura 8.

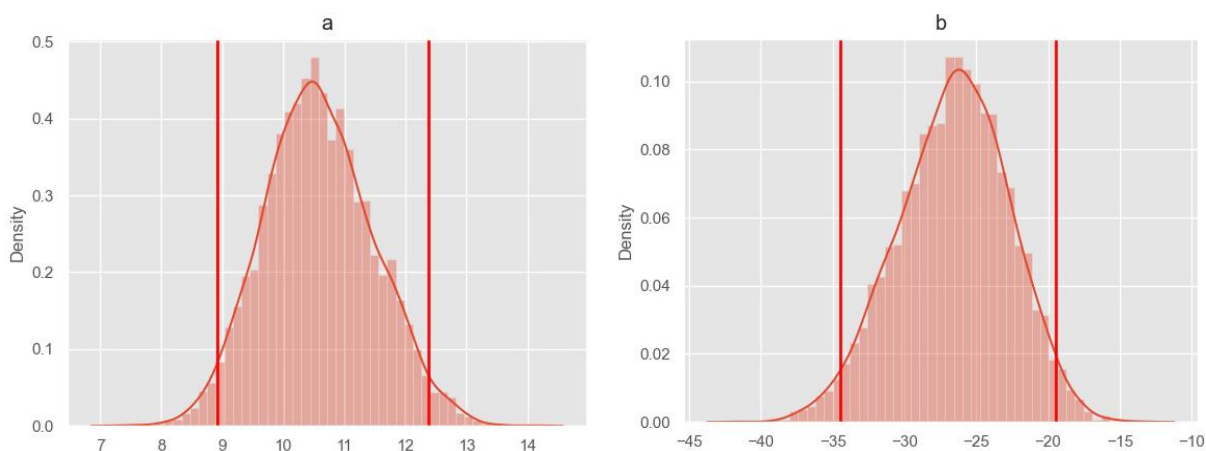


Figura 11: Histogramas realizados mediante Bootstrapping para los parámetros a y b , respectivamente.

Para continuar, se analizaron los datos contiguos recolectados durante la elaboración del presente. Se comenzó con datos cuantitativos acerca del peso cerebral. Los mismos se extrajeron de distintas publicaciones (Dekaban and Sadowsky 1978; Vannucci and Vannucci 2019; Patterson et al. 2016; Weichenthal, Hancock and Raffaele 2010) y se expresaron como una proporción del peso medio adulto. Se graficaron de forma independiente para rata (Fig. 12a) y para humano (Fig. 12b). En ambos casos se presenta en violeta la curva promedio de las distintas publicaciones.

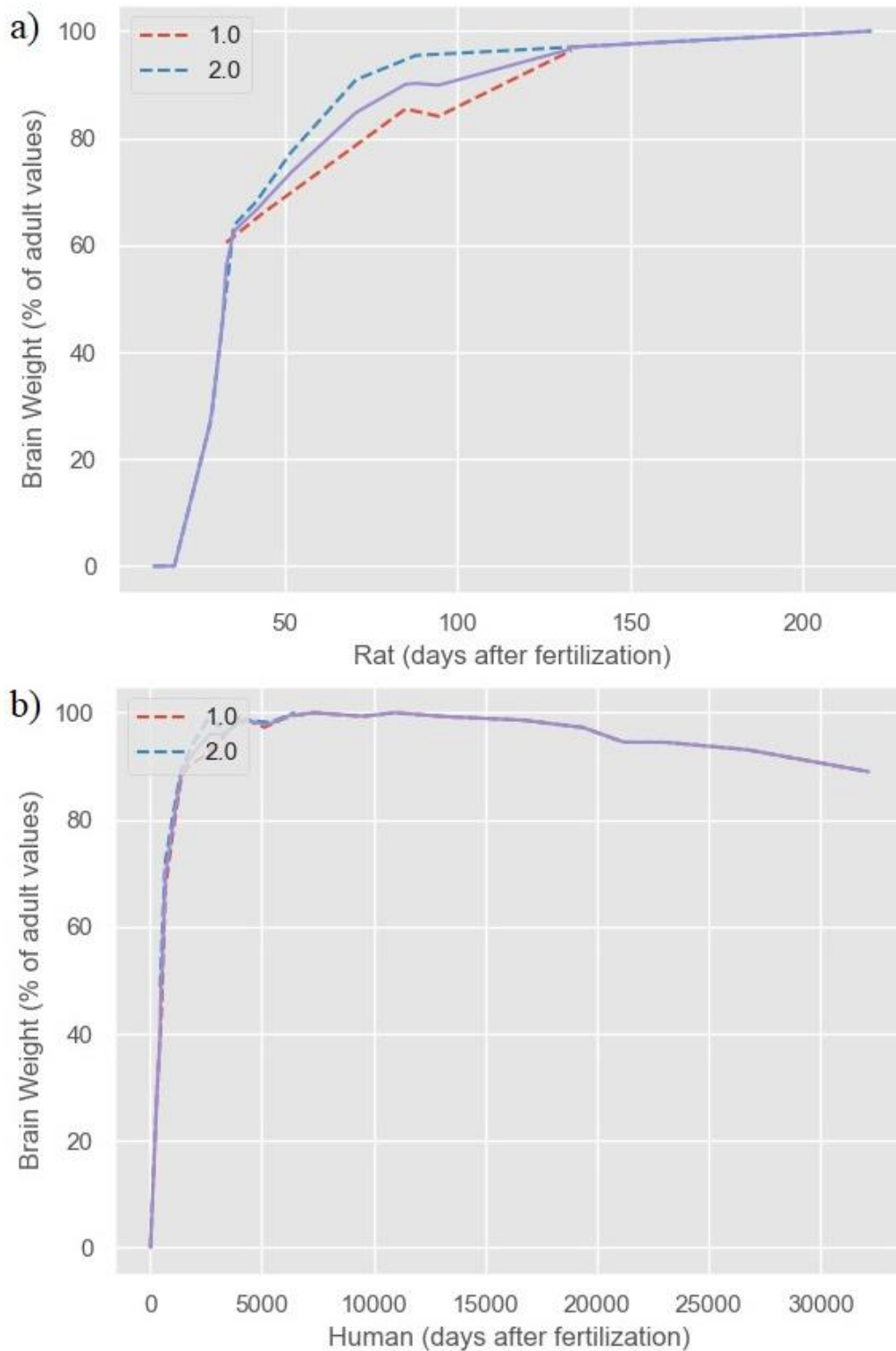


Figura 12: Evolución del peso del cerebro respecto a la edad (en días pos-concepción), **a)** para ratas (Weichenthal, Hancock and Raffaele 2010; Patterson et al. 2016) y **b)** para humanos (Dekaban and Sadowsky 1978; Vannucci and Vannucci 2019). Las curvas promedio se distinguen en violeta.

Estos datos se utilizaron para confeccionar una extrapolación entre ratas y humanos (Fig. 13). La misma compara las edades de humanos y ratas, en días pos-concepción, respecto a las proporciones del peso medio adulto. En la figura 13 se señalan los puntos en los cuales ambas especies alcanzan el 10%, 20%, 30% y demás.

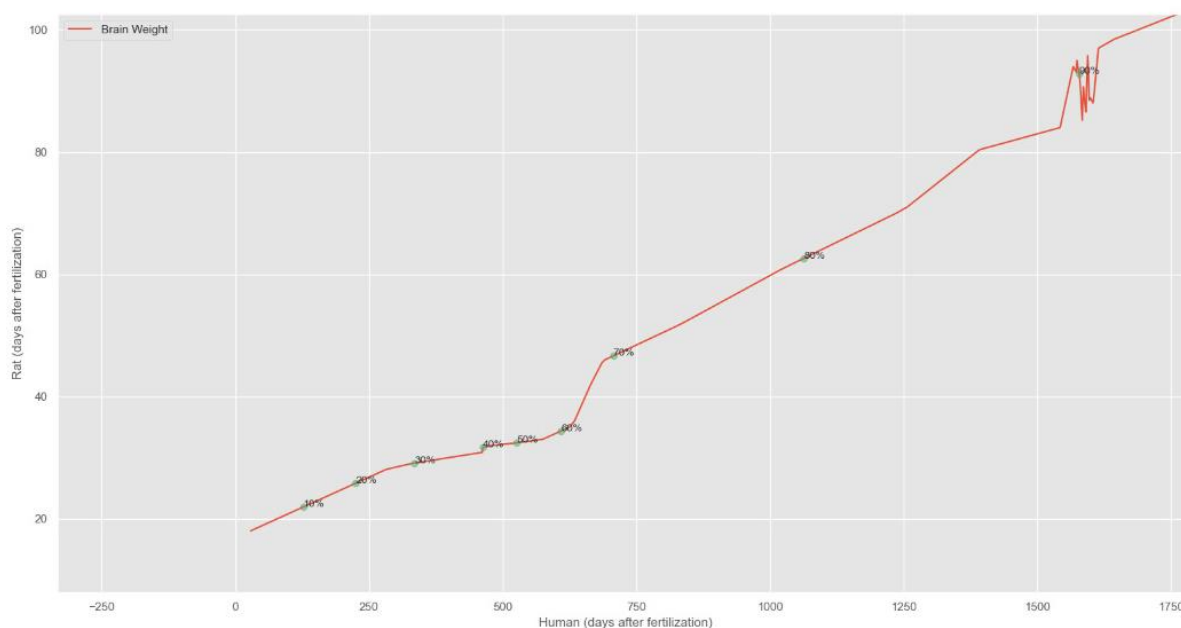


Figura 13: Relación entre el aumento de peso cerebral de la rata y el humano.

También se estudiaron datos continuos acerca de la actividad de la enzima GAD. Como se mencionó, GAD es una de las enzimas más importantes para el desarrollo del sistema GABAérgico, dado que es responsable de la síntesis del neurotransmisor GABA. Los valores se extrajeron y se relativizaron al valor medio para adultos (Brooksbank, Atkinson and Balázs 1981; Coyle and Enna 1976), al igual que como se hizo con los datos de peso del cerebro. Los gráficos muestran la actividad para humano (Fig. 14a-b) y para rata (Fig. 14c-d), en la corteza y el cerebelo, respectivamente. En estos gráficos se puede ver lo que Xu y colaboradores expusieron en su trabajo (Xu et al. 2011). Tanto en humanos como en ratas, las curvas cambian de pendiente antes y después del nacimiento. En el caso del cerebelo humano (Fig. 14b), el pico que se observa coincide con el nacimiento. Sin embargo, lo interesante es que, en ratas, la actividad de GAD aumenta moderadamente hasta el nacimiento, y luego de tal punto la pendiente se vuelve más empinada. Contrariamente, la actividad enzimática en humanos aumenta rápidamente hasta el nacimiento, tras el cual la pendiente comienza a decrecer.

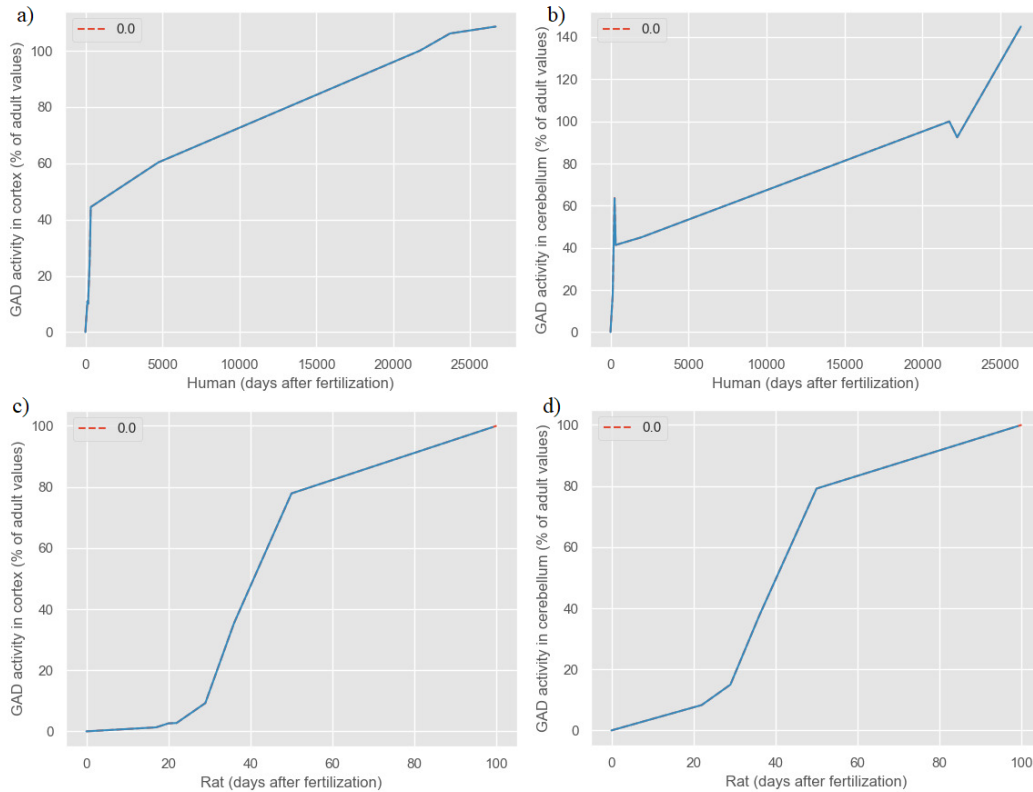


Figura 14: Evolución de la actividad de GAD respecto a la edad (en días pos-concepción) **a)** en la corteza humana, **b)** en el cerebelo humano (Brooksbank, Atkinson and Balázs 1981), **c)** en la corteza de rata y **d)** en el cerebelo de rata (Coyle and Enna 1976).

De igual forma, los datos de la actividad de GAD se utilizaron para construir una extrapolación entre ratas y humanos (Fig. 15). Se extrapolaron por separado la actividad en la corteza (Fig. 15a) y la actividad en el cerebelo (Fig. 15b).

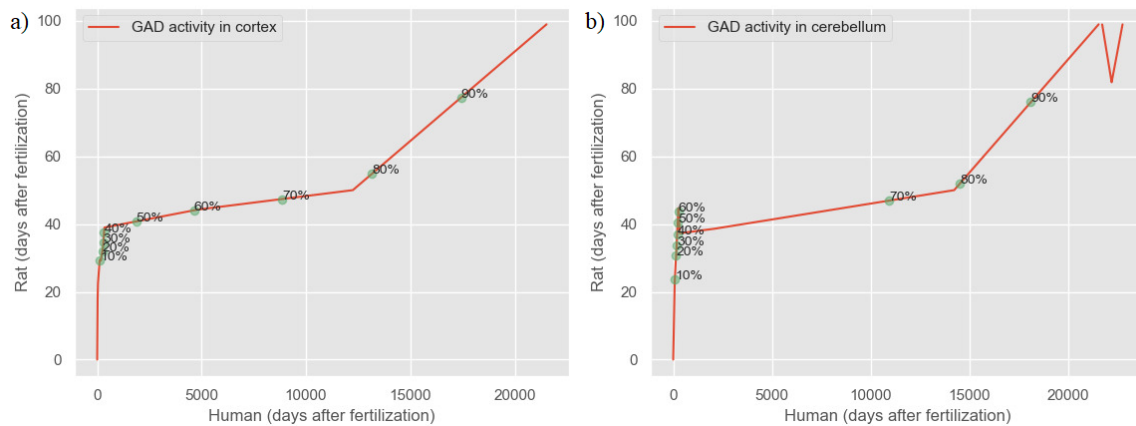


Figura 15: Relación entre ratas y humanos de la actividad de la enzima GAD **a)** en la corteza y **b)** en el cerebelo.

Lo siguiente que se realizó fue analizar la relación de los datos contiguos recolectados con la ocurrencia de eventos puntuales y de rango. Para ello se estudió el potencial predictivo de las curvas de extrapolación obtenidas (Fig. 13 y Fig. 15) respecto al desarrollo. La curva de incremento del peso cerebral no logró un buen ajuste a los eventos del desarrollo; obtuvo un R^2 de 0.48 (Fig. 16). En cuanto a las curvas de actividad de GAD, el valor predictivo fue aún menor. Con la actividad en la corteza se obtuvo un R^2 de 0.13 (Fig. 17a); en cerebelo, el R^2 fue de 0.10 (Fig. 17b). En definitiva, ninguno de los parámetros contiguos ajustó satisfactoriamente a los hitos del desarrollo: la actividad de la enzima GAD es un mal predictor del desarrollo y el peso del cerebro es un predictor moderado, a diferencia de lo que otros autores han planteado (Dobbing and Sands 1979; Romijn, Hofman and Gramsbergen 1991).

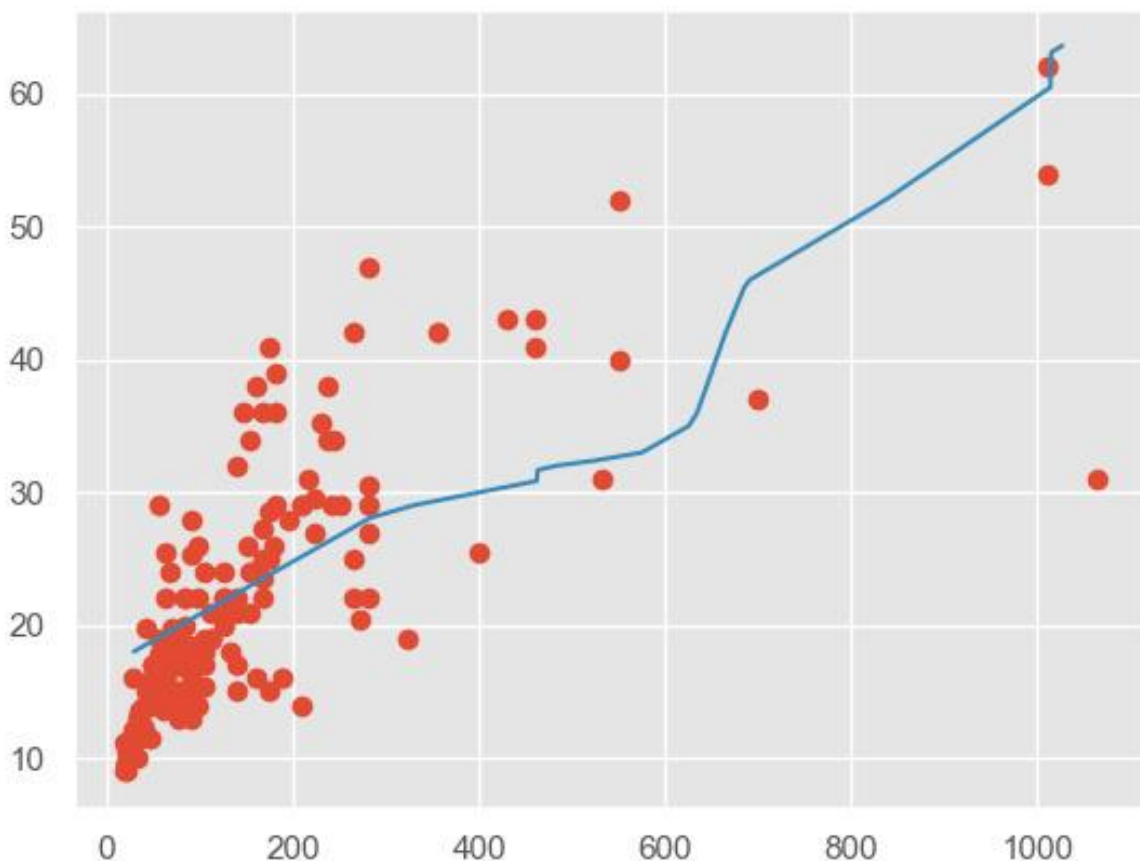


Figura 16: Ajuste del aumento de peso en el cerebro a los eventos puntuales y de rango totales.

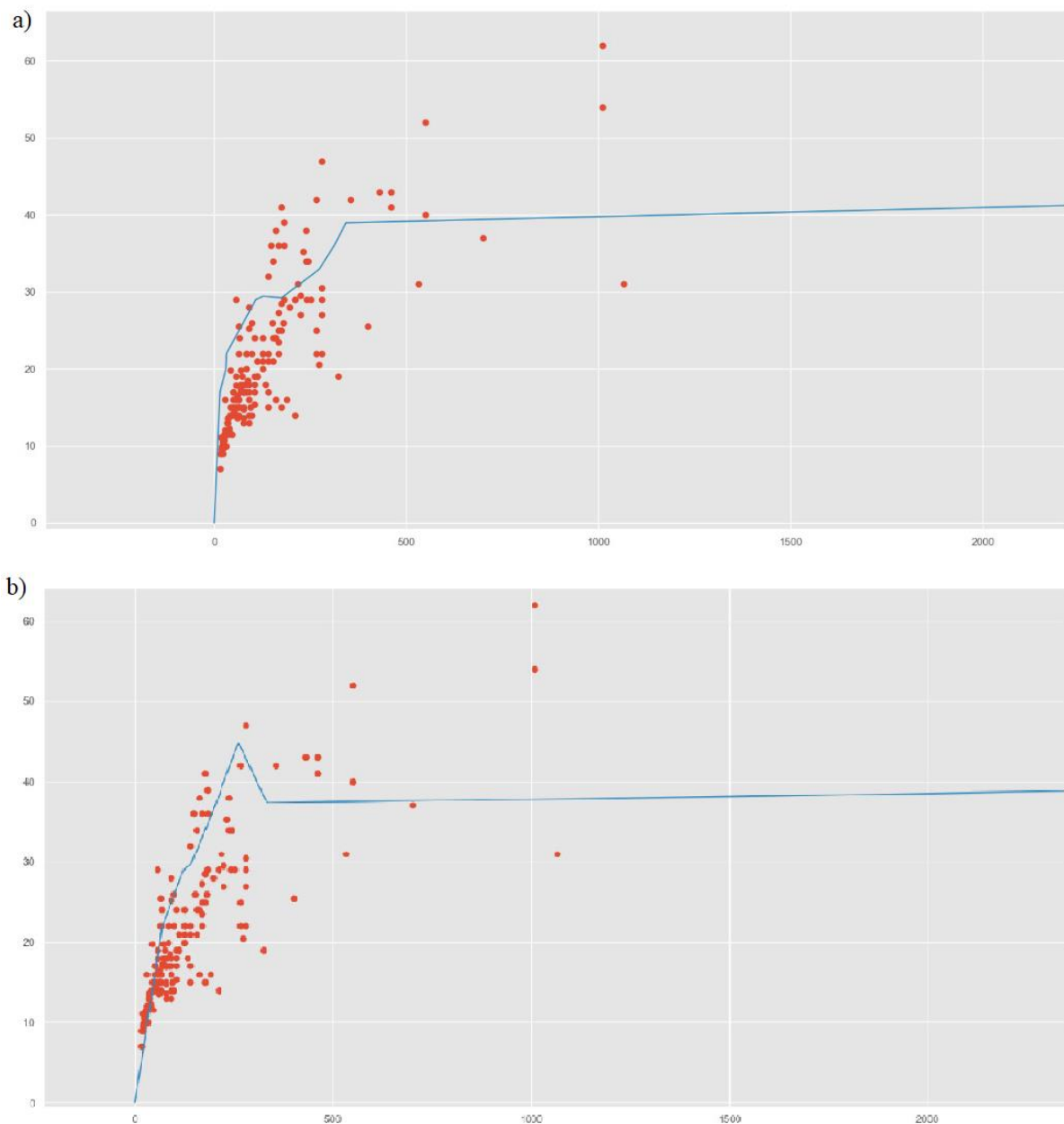


Figura 17: Ajuste de la actividad de GAD respecto a la edad a los eventos puntuales y de rango totales. **a)** Actividad en la corteza. **b)** Actividad en el cerebelo. Siendo el eje X = edad humana, y el eje Y = edad de rata; ambas en días pos-concepción.

Finalmente, dado el incumplimiento de supuestos en la muestra y al entendimiento de la relación entre los desarrollos de ratas y humanos como más que una serie de equivalencias puntuales, se avanzó con una regresión no paramétrica del tipo cuantílica. La regresión de cuantiles, en lugar de buscar una curva media, calcula una serie de curvas que

separan cierta fracción de los eventos. Para aplicar la regresión de cuantiles, primero fue necesario linealizar los datos. Para ello, el eje X de la dispersión, es decir, la edad humana, transformó con la ecuación (3), utilizando los parámetros anteriormente mencionados ($a = 10.64$ y $b = -26.82$). La regresión se aplicó para calcular los cuantiles del 50% (cuantil medio), del 5% y del 95% (Fig. 18). En esta figura, la línea superior deja un 5% de los datos por arriba y la línea inferior un 5% de los datos por debajo. Estos cuantiles proporcionan un rango de predicción del 90% de los eventos entre el cuantil 5% y el 95%. El cuantil medio permite señalar en términos relativos qué eventos ocurren antes en el humano (aquellos que están por arriba), y cuáles antes en la rata (aquellos que están por debajo). El nacimiento se encuentra entre los cuantiles del 5% y el 50%, lo que significa que tarda relativamente más en acontecer en humanos y, más importante, que está dentro del rango de predicción del modelo propuesto.

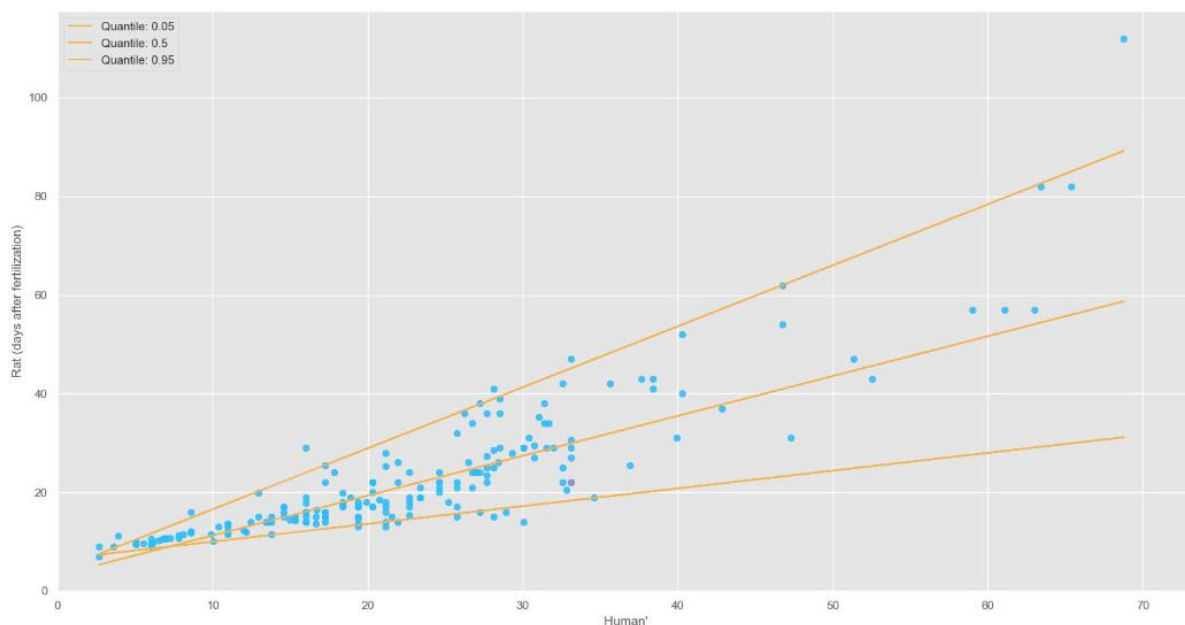


Figura 18: Regresión de cuantiles realizada sobre los datos linealizados. Eje X : edad humana transformada con la ecuación (3). Eje Y : edad de la rata (en días pos-concepción). El punto gris representa el nacimiento.

El eje X se restituyó a días pos-concepción tras aplicar la regresión de cuantiles (Fig. 19). En dicha figura se mantuvo a modo de comparación la curva generada por mínimos cuadrados. Dado que la pendiente de la regresión de cuantiles también es significativamente distinta de 0, es posible afirmar que el modelo explica la variabilidad observada.

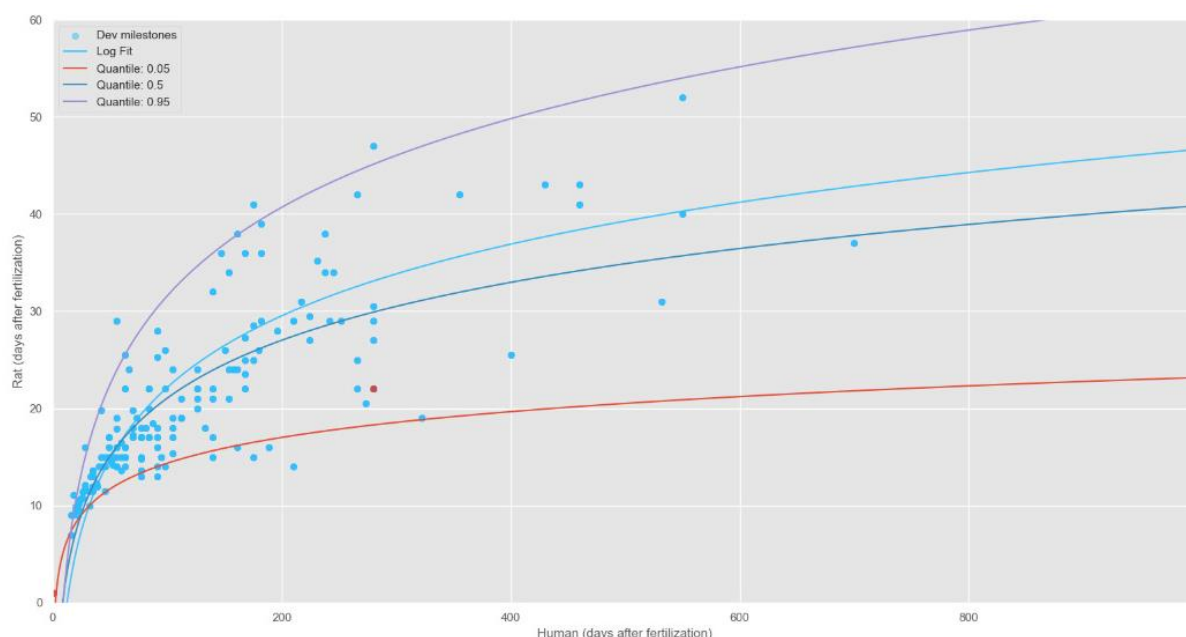


Figura 19: Regresión de cuantiles. Eje x: edad humana. Eje y: edad de rata. Ambas en días pos-concepción. Curva roja: cuantil del 0.05. Curva violeta: cuantil del 0.95. Curva azul: cuantil del 0.5. Curva celeste: curva obtenida por mínimos cuadrados. Los puntos rojos representan la concepción y el nacimiento.

Esta herramienta inicialmente propuesta por la Lic. Campos permite extrapolar el desarrollo humano a un rango dentro del desarrollo de la rata, el cual predice el 90% de los valores. El incremento de los hitos de estudio de 65 a 193 no sólo aumentan la precisión del modelo, sino que expande sobre la magnitud de la base de datos abierta que se dispondrá para el beneficio de futuros investigadores. Según nuestro conocimiento, este es el modelo más preciso que se ha producido del desarrollo comparado del humano y de la rata hasta la fecha, es el único en contemplar datos puntuales, de rango y continuos, y es la primero en lidiar exitosamente con la variación entre especies de la ocurrencia del nacimiento.

5. DISCUSIÓN Y PERSPECTIVAS A FUTURO

La relación entre el desarrollo de dos especies es compleja. Cualquier tipo de equivalencia puntual temporal es una simplificación excesiva. Si bien la relación entre las edades de la rata y el ser humano se estudia desde hace más de un siglo, ninguno de los modelos propuestos hasta el momento pudo realizar buenas predicciones y a la vez abarcar el nacimiento. Plantear equivalencias meramente temporales sin tener consideración del avance del desarrollo, como ocurre en el trabajo de Donaldson, es un error. Pero también lo es la exclusión total del nacimiento como evento del desarrollo, como ocurre en los trabajos de Ohmura y Kuniyoshi y de Clancy y colaboradores. Ambos lo consideraron como dato atípico, y esto puede únicamente ser cierto en el contexto del modelado. Biológicamente, por otro lado, no es posible dispensar del nacimiento como uno de los más importantes hitos del desarrollo. En el caso de Ohmura y Kuniyoshi, incluirlo arruinaba la linealidad. En el caso de Clancy y colaboradores, su modelo es incapaz de lidiar con alteraciones en el orden de ocurrencia de los eventos, y dado el relativo desplazamiento del nacimiento entre humanos y ratas respecto al resto de los eventos, decidieron quitarlo. Ambas son concepciones erróneas de cómo la relación entre dos especies debe ser entendida; no como una línea, tampoco como una secuencia arreglada de eventos. Es importante mantener dimensión de cuánto de la aproximación tiene valor biológico real y cuánto es sólo efecto de un artefacto matemático. Un caso de esto es el orden de las predicciones del modelo de Clancy y colaboradores: las predicciones se ordenan en base a la ocurrencia de los eventos en otras especies, por lo que en muchos casos estas disientían del valor empírico. Estas predicciones son consecuencia de la confección del modelo matemático y no tienen realmente un fundamento biológico detrás. No existen relaciones unívocas entre ambos desarrollos, ni puntos exactos en los que puedan ser equiparados. Es cierto que todos los modelos son aproximaciones; sin embargo, el modelo propuesto en el presente es el primero en no buscar relaciones unívocas y en cambio efectuar la aproximación sobre un rango etario. Cómo se mencionó, esto no sólo es más preciso, sino que denota un mejor entendimiento del desarrollo comparado.

Por otro lado, aquello que Vickers describe con los somitas (Vickers 1983), se encontró cierto para otros parámetros anteriormente utilizados para predecir el avance del desarrollo. Vickers menciona en su trabajo que la edad cronológica no suele coincidir con el desarrollo de los somitas. En este trabajo se demostró que el incremento del peso cerebral y la

evolución actividad enzimática de GAD en el tiempo no son buenos predictores del desarrollo. Dobbing y Sands se basaron en los incrementos de peso en el cerebro, o el llamado *spurting*, para fundar su equivalencia de los 7 días de rata al humano en nacimiento (Dobbing and Sands 1979). Romijn utilizó la actividad de GAD como argumento a favor de que la rata nace menos desarrollada (Romijn, Hofman and Gramsbergen 1991). En su trabajo, describe que, basándose en la evolución de la actividad de la enzima GAD, existe una equivalencia entre la rata de 7,4 días y el humano en nacimiento. Ambos estudios concluyeron que la rata nace menos desarrollada. En el presente se señala que ninguno de estos dos parámetros es un buen predictor del desarrollo. O, al menos, no del desarrollo general. Un análisis que quedó pendiente es el de grupos, (o *clusters*). Si bien todos los datos de la base de datos fueron etiquetados para ser destinados a uno o más grupos según órgano/estructura, tipo de proceso o sistema del que forma parte, aún no se estudió la relación entre, por ejemplo, el desarrollo de las distintas partes del cerebro; o entre el desarrollo del cerebro y el desarrollo general. Ambos análisis pueden resultar en información importante para la continuación de esta línea de investigación. El análisis de grupos puede habilitar incluso el uso de herramientas estadísticas complejas para predecir el acontecimiento de eventos específicos de los cuales aún no se tiene información.

Por otro lado, también se observó al nacimiento como punto de inflexión al estudiar los parámetros contiguos. Sería interesante expandir sobre este tema y analizar más a profundidad los cambios de pendiente en las velocidades de desarrollo. Durante el desarrollo de este trabajo se han encontrado sets de datos de libre acceso de *microarrays* correspondientes a varias edades y a distintas regiones del cerebro tanto humano como de rata; principalmente, en el repositorio *Gene Expression Omnibus* (GEO) de NCBI. Sería útil poder, por ejemplo, realizar un estudio como el que Wang y colaboradores realizaron entre los desarrollos del humano y el perro respecto a la evolución del metiloma (Wang et al. 2020). La incorporación de datos de expresión génica puede mejorar el modelo propuesto y ayudar a desarrollar mejores predicciones área-específicas. También pueden ser de interés para el análisis comparado del desarrollo embrionario y el posnatal, dado que la mayoría de los cambios fisiológicos relacionados al nacimiento son consecuencia de una modificación en la frecuencia, lugar o magnitud en la expresión de genes específicos.

Otro análisis que no fue posible realizar por cuestiones de tiempo es el de datos intrazables. Como se mencionó, cuando la fuente original de un dato no pudo ser encontrada o

se encontró y el dato es inconsistente con la cita, se categorizó al dato como “intrazable”. Es importante a futuro continuar con esto y hacer un análisis acerca de cuántos datos intrazables aparecen durante una búsqueda respecto a los trazables y las causas de la no-trazabilidad, sea fuente inexistente, mala interpretación de la información, cita de trabajos en idiomas distintos al inglés, citas a revisiones o libros sin fundamento empírico, etc. Este análisis sería útil para compartir la importancia de la trazabilidad de los datos y la divulgación de información verídica y verificable.

La base de datos será cargada en la plataforma de *Github*, luego de que los resultados de este análisis sean publicados en una revista científica. Esta se dispondrá de forma abierta y colaborativa; será accesible desde cualquier dispositivo y para cualquier investigador. Se tendrá la libertad para utilizar los datos recolectados en investigaciones propias y realizar todo tipo de nuevos análisis. En la misma página los investigadores podrán cargar sus resultados y colaborar con el crecimiento de la base de datos. También dispondrán del código de todos los análisis realizados para cualquiera que guste de repetirlos, y de esa forma contribuir con la reproducibilidad de los resultados presentados aquí y en el trabajo de la Lic. Campos. Si bien la base de datos cuenta con 193 eventos puntuales y de rango, se espera poder ampliar este número a futuro. A su vez, sería útil expandir el estudio a otras especies de común empleo en el laboratorio, como los ratones. Si bien en la base de datos preliminar de la Lic. Campos hay alrededor de 30 eventos puntuales de ratón, y hay una cantidad similar en la base de Clancy y colaboradores, esto no es suficiente para realizar un análisis de las características del realizado para ratas en el presente trabajo. Se espera poder ampliar sobre los datos de ratón y alcanzar una comparativa similar en futuro cercano.

6. CONCLUSIONES

Los animales, y en particular, las ratas, fueron y son de máxima importancia para el avance de las biociencias y la medicina. Y si bien la relación entre los desarrollos de la rata y el humano siguen bajo constante estudio, modelos en ratas para enfermedades humanas son desarrollados todos los días. Esta investigación permitió el desarrollo de una herramienta que predice de forma confiable y precisa el 90% de los eventos humanos a un rango dentro del desarrollo de la rata, siendo el primero en contemplar la variabilidad en la ocurrencia del nacimiento. Además, es el primer modelo que considera eventos puntuales, de rango y continuos. El peso del cerebro, que tanto se empleó en el pasado para definir equivalencias entre ambos desarrollos, demostró no ser un buen predictor del avance del desarrollo. Lo mismo ocurrió con la actividad de GAD. Se pretende que esta herramienta sea de utilidad para determinar la edad adecuada de un modelo para el estudio de un fenómeno particular. Las reglas de equivalencias puntuales tienen la limitación de que al estudiar un proceso pueden estar perdiéndose factores relacionados que son propios de la edad, como ocurre en el estudio de la asfixia perinatal en ratas de una semana de vida. Conocer el rango de edades de rata en el que hay un 90% de equivalencia con el humano a una cierta edad permite al investigador tener conocimiento de estos factores y decidir de acuerdo a lo que tenga mayor impacto en su investigación, invirtiendo menos tiempo y recursos en la selección de modelos. De esta forma también se busca optimizar la cantidad de animales empleados en pruebas de modelos que acaban por descartarse. Los rangos son más útiles que las equivalencias puntuales y, sobre todo, no asumen la existencia de una relación unívoca entre los desarrollos. Los desarrollos de dos especies, cuáles sea, son distintos; como también lo son los desarrollos de dos individuos de la misma especie de distinto sexo; e incluso como lo son en dos estructuras del mismo órgano en un mismo individuo. Es importante mantener en consideración que cualquier intento de equiparar los desarrollos de la rata y el humano es una aproximación y no una equivalencia unívoca real. Dicho esto, las relaciones de los desarrollos se entienden mejor como rangos de equivalencia que como equivalencias puntuales. Estos avances sobre el entendimiento de la relación entre el desarrollo de la rata y el humano, junto con la disposición de la base de datos de forma abierta y colaborativa, son importantes aportes de este trabajo a la comunidad científica. También se demostró la importancia de la gestión de datos en la ciencia y cómo es posible generar avances en una línea de investigación

empleando únicamente herramientas de bioinformática y sin necesidad de equipamiento específico de laboratorio. La base de datos confeccionada para el presente estará disponible en <https://github.com/Vazquez-Borsetti/rat-and-human-comparative-development>, junto con el código de cada uno de los análisis realizados.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS, N. and BOICE, R., 1983. A longitudinal study of dominance in an outdoor colony of domestic rats. *Journal of Comparative Psychology*, vol. 97, no. 1, pp. 24–33. ISSN 1939-2087. DOI 10.1037/0735-7036.97.1.24.
- ADAMS, N. and BOICE, R., 1989. Development of dominance in domestic rats in laboratory and seminatural environments. *Behavioural Processes*, vol. 19, no. 1–3, pp. 127–142. ISSN 03766357. DOI 10.1016/0376-6357(89)90036-3.
- AKHTAR, A., 2015. The Flaws and Human Harms of Animal Experimentation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, vol. 24, no. 4, pp. 407–419. ISSN 0963-1801. DOI 10.1017/S0963180115000079.
- ALBERCH, P., GOULD, S.J., OSTER, G.F. and WAKE, D.B., 1979. Size and shape in ontogeny and phylogeny. *Paleobiology*, vol. 5, no. 3, pp. 296–317. ISSN 0094-8373. DOI 10.1017/S0094837300006588.
- ALTMAN, J. and BAYER, S.A., 1980. Development of the brain stem in the rat. I. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons of the lower medulla. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 194, no. 1, pp. 1–35. ISSN 0021-9967. DOI 10.1002/cne.901940102.
- ALTMAN, J. and SUDARSHAN, K., 1975. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Animal Behaviour*, vol. 23, pp. 896–920. ISSN 00033472. DOI 10.1016/0003-3472(75)90114-1.
- ANDERSEN, M.L. and WINTER, L.M.F., 2019. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* [en línea], vol. 91, no. suppl 1, pp. e20170238. ISSN 1678-2690. DOI 10.1590/0001-3765201720170238. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876358>.
- ANDREOLLO, N.A., SANTOS, E.F. dos, ARAÚJO, M.R. and LOPES, L.R., 2012. Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* [en línea], vol. 25, no. 1, pp. 49–51. ISSN 0102-6720. DOI 10.1590/S0102-67202012000100011. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202012000100011&lng=pt&tlng=pt.
- BADURDEEN, S., ROBERTS, C., BLANK, D., MILLER, S., STOJANOVSKA, V., DAVIS, P., HOOPER, S. and POLGLASE, G., 2019. Haemodynamic Instability and Brain Injury in Neonates Exposed to Hypoxia–Ischaemia. *Brain Sciences*, vol. 9, no. 3, pp. 49. ISSN 2076-3425. DOI 10.3390/brainsci9030049.
- BAHADORAN, Z., MIRMIRAN, P., KASHFI, K. and GHASEMI, A., 2020. Importance of Systematic Reviews and Meta-analyses of Animal Studies: Challenges for Animal-to-Human Translation. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, vol. 59, no. 5, pp. 469–477. ISSN 1559-6109. DOI 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000139.
- BAKER, S., 2014. Comparative Analysis of Biologically Relevant Response Curves in Gene Expression Experiments: Heteromorphy, Heterochrony, and Heterometry. *Microarrays*, vol. 3, no. 1, pp. 39–51. ISSN 2076-3905. DOI 10.3390/microarrays3010039.

- BALFOUR, F.M., 1880. *A treatise on comparative embryology, by Francis M. Balfour.* London,: Macmillan and Co.,.
- BANDEIRA, F., LENT, R. and HERCULANO-HOUZEL, S., 2009. Changing numbers of neuronal and non-neuronal cells underlie postnatal brain growth in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 33, pp. 14108–14113. ISSN 0027-8424. DOI 10.1073/pnas.0804650106.
- BARKHUIZEN, M., VAN DEN HOVE, D.L.A., VLES, J.S.H., STEINBUSCH, H.W.M., KRAMER, B.W. and GAVILANES, A.W.D., 2017. 25 years of research on global asphyxia in the immature rat brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 75, pp. 166–182. ISSN 01497634. DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.01.042.
- BARKOVICH, A.J., KJOS, B.O., JACKSON, D.E. and NORMAN, D., 1988. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*, vol. 166, no. 1, pp. 173–180. ISSN 0033-8419. DOI 10.1148/radiology.166.1.3336675.
- BAYER, S.A. and ALTMAN, J., 1990. Development of layer I and the subplate in the rat neocortex. *Experimental Neurology*, vol. 107, no. 1, pp. 48–62. ISSN 00144886. DOI 10.1016/0014-4886(90)90062-W.
- BAYER, S.A., ALTMAN, J., RUSSO, R.J. and ZHANG, X., 1993. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, vol. 14, no. 1, pp. 83–144. ISSN 0161-813X.
- BEAR, D., 1986. Quantitative Analysis of Cerebral Asymmetries. *Archives of Neurology*, vol. 43, no. 6, pp. 598. ISSN 0003-9942. DOI 10.1001/archneur.1986.00520060060019.
- BEAVEN, G.H., HOCH, H. and HOLIDAY, E.R., 1951. The haemoglobins of the human foetus and infant. Electrophoretic and spectroscopic differentiation of adult and foetal types. *Biochemical Journal*, vol. 49, no. 3, pp. 374–381. ISSN 0306-3283. DOI 10.1042/bj0490374.
- BEKOFF, A., 1976. Ontogeny of leg motor output in the chick embryo: A neural analysis. *Brain Research*, vol. 106, no. 2, pp. 271–291. ISSN 00068993. DOI 10.1016/0006-8993(76)91025-8.
- BJORKLUND, D.F. and GREEN, B.L., 1992. The adaptive nature of cognitive immaturity. *American Psychologist*, vol. 47, no. 1, pp. 46–54. ISSN 1935-990X. DOI 10.1037/0003-066X.47.1.46.
- BOCKHORST, K.H., NARAYANA, P.A., LIU, R., AHOBILA-VIJJULA, P., RAMU, J., KAMEL, M., WOSIK, J., BOCKHORST, T., HAHN, K., HASAN, K.M. and PEREZ-POLO, J.R., 2008. Early postnatal development of rat brain: In vivo diffusion tensor imaging. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 86, no. 7, pp. 1520–1528. ISSN 03604012. DOI 10.1002/jnr.21607.
- BOURQUE, G., PEVZNER, P.A. and TESLER, G., 2004. Reconstructing the Genomic Architecture of Ancestral Mammals: Lessons From Human, Mouse, and Rat Genomes. *Genome Research*, vol. 14, no. 4, pp. 507–516. ISSN 1088-9051. DOI 10.1101/gr.1975204.
- BREATHNACH, A.S., 1960. The cetacean central nervous system. *Biological Reviews*, vol. 35, no. 2, pp. 187–230. ISSN 1464-7931. DOI 10.1111/j.1469-185X.1960.tb01414.x.

- BROOKSBANK, B.W.L., ATKINSON, D.J. and BALÁZS, R., 1981. Biochemical Development of the Human Brain. *Developmental Neuroscience*, vol. 4, no. 3, pp. 188–200. ISSN 0378-5866. DOI 10.1159/000112756.
- BROWN, N.A. and FABRO, S., 1981. Quantitation of rat embryonic development in vitro: A morphological scoring system. *Teratology*, vol. 24, no. 1, pp. 65–78. ISSN 0040-3709. DOI 10.1002/tera.1420240108.
- BRYDA, E.C., 2013. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Missouri medicine*, vol. 110, no. 3, pp. 207–11. ISSN 0026-6620.
- CAZALETS, J., BORDE, M. and CLARAC, F., 1995. Localization and organization of the central pattern generator for hindlimb locomotion in newborn rat. *The Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 7, pp. 4943–4951. ISSN 0270-6474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.15-07-04943.1995.
- CHRISTIE, G.A., 1964. Developmental stages in somite and post-somite rat embryos, based on external appearance, and including some features of the macroscopic development of the oral cavity. *Journal of Morphology* [en línea], vol. 114, no. 2, pp. 263–286. ISSN 0362-2525. DOI 10.1002/jmor.1051140207. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmor.1051140207>.
- CLANCY, B., DARLINGTON, R.B. and FINLAY, B.L., 2001. Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* [en línea], vol. 105, no. 1, pp. 7–17. ISSN 03064522. DOI 10.1016/S0306-4522(01)00171-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452201001713>.
- CLANCY, B., FINLAY, B.L., DARLINGTON, R.B. and ANAND, K.J.S., 2007. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *NeuroToxicology* [en línea], vol. 28, no. 5, pp. 931–937. ISSN 0161813X. DOI 10.1016/j.neuro.2007.01.014. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X07000332>.
- COMETS, E., RODRIGUES, C., JULLIEN, V. and URSINO, M., 2021. Conditional Non-parametric Bootstrap for Non-linear Mixed Effect Models. *Pharmaceutical Research*, vol. 38, no. 6, pp. 1057–1066. ISSN 0724-8741. DOI 10.1007/s11095-021-03052-6.
- COOK, J.A. and RANSTAM, J., 2016. Overfitting. *British Journal of Surgery*, vol. 103, no. 13, pp. 1814–1814. ISSN 0007-1323. DOI 10.1002/bjs.10244.
- COYLE, J.T. and ENNA, S.J., 1976. Neurochemical aspects of the ontogenesis of gabanergic neurons in the rat brain. *Brain Research*, vol. 111, no. 1, pp. 119–133. ISSN 00068993. DOI 10.1016/0006-8993(76)91053-2.
- DARWIN, C., 1859. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation Of Favoured Races in the Struggle for Life*. S.l.: Cambridge University Press. ISBN 9781108005487.
- DE LACOSTE, M.C., HORVATH, D.S. and WOODWARD, D.J., 1991. Possible Sex Differences in the Developing Human Fetal Brain. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 13, no. 6, pp. 831–846. ISSN 0168-8634. DOI 10.1080/01688639108405101.

- DEKABAN, A.S. and SADOWSKY, D., 1978. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology*, vol. 4, no. 4, pp. 345–356. ISSN 0364-5134. DOI 10.1002/ana.410040410.
- DEL PINO CASADO, R. and MARTÍNEZ RIERA, J.R., 2016. El trabajo de fin de grado de revisión de la literatura. *Manual para la elaboración y defensa del trabajo de fin de grado en ciencias de la salud*. First Edition. S.l.: Elsevier,
- DEMŠAR, J. and ZUPAN, B., 2021. Hands-on training about overfitting. *PLoS computational biology*, vol. 17, no. 3, pp. e1008671. ISSN 1553-7358. DOI 10.1371/journal.pcbi.1008671.
- DESCARTES, R., 1637. *Discourse on Method*. Third Edition, 1998. S.l.: Hackett Publishing Company, Inc. ISBN 0872204227.
- DIOGO, R., ABDALA, V., AZIZ, M.A., LONERGAN, N. and WOOD, B.A., 2009. From fish to modern humans - comparative anatomy, homologies and evolution of the pectoral and forelimb musculature. *Journal of Anatomy*, vol. 214, no. 5, pp. 694–716. ISSN 00218782. DOI 10.1111/j.1469-7580.2009.01067.x.
- DOBBING, J. and SANDS, J., 1979. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Human Development* [en línea], vol. 3, no. 1, pp. 79–83. ISSN 03783782. DOI 10.1016/0378-3782(79)90022-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378378279900227>.
- DONALDSON, H.H., 1918. A Comparison of Growth Changes in the Nervous System of the Rat with Corresponding Changes in the Nervous System of Man. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [en línea], vol. 4, no. 9, pp. 280–283. ISSN 0027-8424. DOI 10.1073/pnas.4.9.280. Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.4.9.280>.
- DOWNES, N. and MULLINS, P., 2014. The Development of Myelin in the Brain of the Juvenile Rat. *Toxicologic Pathology*, vol. 42, no. 5, pp. 913–922. ISSN 0192-6233. DOI 10.1177/0192623313503518.
- EL MENDILI, Y., VAITKUS, A., MERKYS, A., GRAŽULIS, S., CHATEIGNER, D., MATHEVET, F., GASCOIN, S., PETIT, S., BARDEAU, J.-F., ZANATTA, M., SECCHI, M., MARIOTTO, G., KUMAR, A., CASSETTA, M., LUTTEROTTI, L., BOROVIN, E., ORBERGER, B., SIMON, P., HEHLEN, B. and LE GUEN, M., 2019. Raman Open Database: first interconnected Raman–X-ray diffraction open-access resource for material identification. *Journal of Applied Crystallography*, vol. 52, no. 3, pp. 618–625. ISSN 1600-5767. DOI 10.1107/S1600576719004229.
- ENTRINGER, S., BUSS, C., ANDERSEN, J., CHICZ-DEMET, A. and WADHWA, P.D., 2011. Ecological Momentary Assessment of Maternal Cortisol Profiles Over a Multiple-Day Period Predicts the Length of Human Gestation. *Psychosomatic Medicine*, vol. 73, no. 6, pp. 469–474. ISSN 0033-3174. DOI 10.1097/PSY.0b013e31821fbf9a.
- FÁVERO, L.P. and BELFIORE, P., 2019. Simple and Multiple Regression Models. *Data Science for Business and Decision Making*. 1st Edition. S.l.: Elsevier, pp. 443–538.

- FIGUEIREDO, M.S.N. and PEREIRA, A.M., 2017. Managing Knowledge – The Importance of Databases in the Scientific Production. *Procedia Manufacturing*, vol. 12, pp. 166–173. ISSN 23519789. DOI 10.1016/j.promfg.2017.08.021.
- FINLAY, B.L. and DARLINGTON, R.B., 1995. Linked Regularities in the Development and Evolution of Mammalian Brains. *Science* [en línea], vol. 268, no. 5217, pp. 1578–1584. ISSN 0036-8075. DOI 10.1126/science.7777856. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.7777856>.
- FLANNELLY, K. and LORE, R., 1977. Observations of the Subterranean Activity of Domesticated and Wild Rats (*Rattus Norvegicus*): A Descriptive Study. *The Psychological Record*, vol. 27, no. 1, pp. 315–329. ISSN 0033-2933. DOI 10.1007/BF03394448.
- FLEAGLE, J., 1998. *Primate Adaptation and Evolution*. 2nd Edition. S.I.: Elsevier. ISBN 9780080492131.
- FRANK, R.G. (jr.), 1980. *Harvey and the Oxford Physiologists: A Study of Scientific Ideas [and Social Interaction]*. S.I.: University of California P. ISBN 0520039068.
- GASSER, R.F., 1975. *Atlas of Human Embryos*. New York: Harper & Row Publishers.
- GEFEN, O. and BALABAN, N.Q., 2008. The Moore’s Law of microbiology – towards bacterial culture miniaturization with the micro-Petri chip. *Trends in Biotechnology*, vol. 26, no. 7, pp. 345–347. ISSN 01677799. DOI 10.1016/j.tibtech.2008.03.007.
- GIBBS, R.A., WEINSTOCK, G.M., METZKER, M.L., MUZNY, D.M., SODERGREN, E.J., SCHERER, S., SCOTT, G., STEFFEN, D., WORLEY, K.C., BURCH, P.E., OKWUONU, G., HINES, S., LEWIS, L., DERAMO, C., DELGADO, O., DUGAN-ROCHA, S., MINER, G., MORGAN, M., HAWES, A., GILL, R., HOLT, C.R.A., ADAMS, M.D., AMANATIDES, P.G., BADEN-TILLSON, H., BARNSTEAD, M., CHIN, S., EVANS, C.A., FERRIERA, S., FOSLER, C., GLODEK, A., GU, Z., JENNINGS, D., KRAFT, C.L., NGUYEN, T., PFANNKOCH, C.M., SITTE, C., SUTTON, G.G., VENTER, J.C., WOODAGE, T., SMITH, D., LEE, H.-M., GUSTAFSON, E., CAHILL, P., KANA, A., DOUCETTE-STAMM, L., WEINSTOCK, K., FECHTEL, K., WEISS, R.B., DUNN, D.M., GREEN, E.D., BLAKESLEY, R.W., BOUFFARD, G.G., DE JONG, P.J., OSOEGAWA, K., ZHU, B., MARRA, M., SCHEIN, J., BOSDET, I., FJELL, C., JONES, S., KRZYWINSKI, M., MATHEWSON, C., SIDDIQUI, A., WYE, N., MCPHERSON, J., ZHAO, S., FRASER, C.M., SHETTY, J., SHATSMAN, S., GEER, K., CHEN, Y., ABRAMZON, S., NIERMAN, W.C., GIBBS, R.A., WEINSTOCK, G.M., HAVLAK, P.H., CHEN, R., JAMES DURBIN, K., EGAN, A., REN, Y., SONG, X.-Z., LI, B., LIU, Y., QIN, X., CAWLEY, S., WEINSTOCK, G.M., WORLEY, K.C., COONEY, A.J., GIBBS, R.A., D’SOUZA, L.M., MARTIN, K., QIAN WU, J., GONZALEZ-GARAY, M.L., JACKSON, A.R., KALAFUS, K.J., MCLEOD, M.P., MILOSAVLJEVIC, A., VIRK, D., VOLKOV, A., WHEELER, D.A., ZHANG, Z., BAILEY, J.A., EICHLER, E.E., TUZUN, E., BIRNEY, E., MONGIN, E., URETA-VIDAL, A., WOODWARK, C., ZDOBNOV, E., BORK, P., SUYAMA, M., TORRENTS, D., ALEXANDERSSON, M., TRASK, B.J., YOUNG, J.M., SMITH, D., HUANG, H., FECHTEL, K., WANG, H., XING, H., WEINSTOCK, K., DANIELS, S., GIETZEN, D., SCHMIDT, J., STEVENS, K., VITT, U., WINGROVE, J., CAMARA, F., MAR ALBÀ, M., ABRIL, J.F., GUIGO, R., SMIT, A.,

- DUBCHAK, I., RUBIN, E.M., COURONNE, O., POLIAKOV, A., HÜBNER, N., GANTEN, D., GOESELE, C., HUMMEL, O., KREITLER, T., LEE, Y.-A., MONTI, J., SCHULZ, H., ZIMDAHL, H., HIMMELBAUER, H., LEHRACH, H., JACOB, H.J., BROMBERG, S., GULLINGS-HANDLEY, J., JENSEN-SEAMAN, M.I., KWITEK, A.E., LAZAR, J., PASKO, D., TONELLATO, P.J., TWIGGER, S., PONTING, C.P., DUARTE, J.M., RICE, S., GOODSTADT, L., BEATSON, S.A., EMES, R.D., WINTER, E.E., WEBBER, C., BRANDT, P., NYAKATURA, G., ADETOBI, M., CHIAROMONTE, F., ELNITSKI, L., ESWARA, P., HARDISON, R.C., HOU, M., KOLBE, D., MAKOVA, K., MILLER, W., NEKRUTENKO, A., RIEMER, C., SCHWARTZ, S., TAYLOR, J., YANG, S., ZHANG, Y., LINDPAINTNER, K., ANDREWS, T.D., CACCAMO, M., CLAMP, M., CLARKE, L., CURWEN, V., DURBIN, R., EYRAS, E., SEARLE, S.M., COOPER, G.M., BATZOGLOU, S., BRUDNO, M., SIDOW, A., STONE, E.A., CRAIG VENTER, J., PAYSEUR, B.A., BOURQUE, G., LÓPEZ-OTÍN, C., PUENTE, X.S., CHAKRABARTI, K., CHATTERJI, S., DEWEY, C., PACHTER, L., BRAY, N., YAP, V.B., CASPI, A., TESLER, G., PEVZNER, P.A., HAUSSLER, D., ROSKIN, K.M., BAERTSCH, R., CLAWSON, H., FUREY, T.S., HINRICHS, A.S., KAROLCHIK, D., KENT, W.J., ROSENBLUM, K.R., TRUMBOWER, H., WEIRAUCH, M., COOPER, D.N., STENSON, P.D., MA, B., BRENT, M., ARUMUGAM, M., SHTEYNBERG, D., COPLEY, R.R., TAYLOR, M.S., RIETHMAN, H., MUDUNURI, U., PETERSON, J., GUYER, M., FELSENFELD, A., OLD, S., MOCKRIN, S. and COLLINS, F., 2004. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*, vol. 428, no. 6982, pp. 493–521. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/nature02426.
- GIEDD, J.N., BLUMENTHAL, J., JEFFRIES, N.O., CASTELLANOS, F.X., LIU, H., ZIJDENBOS, A., PAUS, T., EVANS, A.C. and RAPOPORT, J.L., 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, vol. 2, no. 10, pp. 861–863. ISSN 1097-6256. DOI 10.1038/13158.
- GIEDD, J.N., SNELL, J.W., LANGE, N., RAJAPAKSE, J.C., CASEY, B.J., KOZUCH, P.L., VAITUZIS, A.C., VAUSS, Y.C., HAMBURGER, S.D., KAYSEN, D. and RAPOPORT, J.L., 1996. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18. *Cerebral Cortex*, vol. 6, no. 4, pp. 551–559. ISSN 1047-3211. DOI 10.1093/cercor/6.4.551.
- GIEDD, J.N., VAITUZIS, A.C., HAMBURGER, S.D., LANGE, N., RAJAPAKSE, J.C., KAYSEN, D., VAUSS, Y.C. and RAPOPORT, J.L., 1996. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: Ages 4-18 years. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 366, no. 2, pp. 223–230. ISSN 0021-9967. DOI 10.1002/(SICI)1096-9861(19960304)366:2<223::AID-CNE3>3.0.CO;2-7.
- GILBERT, S.F., 2000. Paraxial and intermediate mesoderm: Paraxial Mesoderm: The Somites and Their Derivatives. *Developmental Biology*. Sixth Edition. S.I.: Sinauer Associates,
- GOMEZ, C., ÖZBUDAK, E.M., WUNDERLICH, J., BAUMANN, D., LEWIS, J. and POURQUIÉ, O., 2008. Control of segment number in vertebrate embryos. *Nature*, vol. 454, no. 7202, pp. 335–339. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/nature07020.

- GONZALEZ-BRAMBILA, C.N., VELOSO, F.M. and KRACKHARDT, D., 2013. The impact of network embeddedness on research output. *Research Policy*, vol. 42, no. 9, pp. 1555–1567. ISSN 00487333. DOI 10.1016/j.respol.2013.07.008.
- GOULD, S.J., 1977. Ontogeny and Phylogeny. *Systematic Zoology*, vol. 27, no. 1, pp. 125. ISSN 00397989. DOI 10.2307/2412825.
- GREGOIRE, F.M., SMAS, C.M. and SUL, H.S., 1998. Understanding adipocyte differentiation. *Physiological reviews* [en línea], vol. 78, no. 3, pp. 783–809. ISSN 0031-9333. DOI 10.1152/physrev.1998.78.3.783. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674695>.
- GROESCHEL, S., VOLLMER, B., KING, M.D. and CONNELLY, A., 2010. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 28, no. 6, pp. 481–489. ISSN 0736-5748. DOI 10.1016/j.ijdevneu.2010.06.004.
- HAECKEL, E., 1866. *Generelle Morphologie der Organismen : allgemeine Grundzuge der organischen Formen-Wissenschaft, mechanisch begrundet durch die von Charles Darwin reformirte Descendenz-Theorie* /. Berlin : Georg Reimer.
- HAECKEL, E., 1868. *The History of Creation, Vol. I (of 2): The Development of the Earth and its Inhabitants by the Action of Natural Causes*. 2012 edition. S.l.: Project Gutenberg.
- HAECKEL, E., 1874. *Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen*. 2nd Edition. S.l.: Engelmann, Leipzig.
- HAJAR, R., 2011. Animal testing and medicine. *Heart Views*, vol. 12, no. 1, pp. 42. ISSN 1995-705X. DOI 10.4103/1995-705X.81548.
- HANKEN, J., 2015. Is Heterochrony Still an Effective Paradigm for Contemporary Studies of Evo-devo? . S.l.: s.n., pp. 97–110.
- HAO, L. and NAIMAN, D., 2007. *Quantile Regression*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States of America : SAGE Publications, Inc. ISBN 9781412926287.
- HARVEY, W. and LEAKE, C.D., 1628. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus / by William Harvey ; with an English translation and annotations by Chauncey D. Leake*. [en línea]. 1941 translation. Springfield, Ill. : Thomas,. Disponible en: <http://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/6405>.
- HIRSINGER, E., JOUVE, C., DUBRULLE, J. and POURQUIÉ, O., 2000. Somite formation and patterning. . S.l.: s.n., pp. 1–65.
- HUXLEY, J.S. and TEISSIER, G., 1936. Terminology of Relative Growth. *Nature*, vol. 137, no. 3471, pp. 780–781. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/137780b0.
- INDER, T.E. and HUPPI, P.S., 2000. In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, vol. 6, no. 1, pp. 59–67. ISSN 1080-4013. DOI 10.1002/(SICI)1098-2779(2000)6:1<59::AID-MRDD8>3.0.CO;2-E.

- ISLER, K. and VAN SCHAİK, C.P., 2009. The Expensive Brain: A framework for explaining evolutionary changes in brain size. *Journal of Human Evolution*, vol. 57, no. 4, pp. 392–400. ISSN 00472484. DOI 10.1016/j.jhevol.2009.04.009.
- IWAHARA, S. -i., ABE, Y. and OKAZAKI, T., 1996. Identification of Five Embryonic Hemoglobins of Rat and Ontogeny of Their Constituent Globins during Fetal Development. *Journal of Biochemistry*, vol. 119, no. 2, pp. 360–366. ISSN 0021-924X. DOI 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021248.
- JAVADIRAD, S.M., 2013. Phylogenic Analysis of Cellular Life Forms Using U5 Snrnp Components. *Journal of Applied Bioinformatics & Computational Biology*, vol. 2, no. 1. ISSN 23299533. DOI 10.4172/2329-9533.1000104.
- KALLMAN, K.D. and SCHREIBMAN, M.P., 1973. A sex-linked gene controlling gonadotrop differentiation and its significance in determining the age of sexual maturation and size of the platyfish, *Xiphophorus maculatus*. *General and Comparative Endocrinology*, vol. 21, no. 2, pp. 287–304. ISSN 00166480. DOI 10.1016/0016-6480(73)90061-0.
- KALUSA, M., HEINRICH, M.D., SAUERLAND, C., MORAWSKI, M. and FIETZ, S.A., 2021. Developmental Differences in Neocortex Neurogenesis and Maturation Between the Altricial Dwarf Rabbit and Precocial Guinea Pig. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 15. ISSN 1662-5129. DOI 10.3389/fnana.2021.678385.
- KARIM, M.R., MICHEL, A., ZAPPA, A., BARANOV, P., SAHAY, R. and REBHOLZ-SCHUHMAN, D., 2018. Improving data workflow systems with cloud services and use of open data for bioinformatics research. *Briefings in Bioinformatics*, vol. 19, no. 5, pp. 1035–1050. ISSN 1467-5463. DOI 10.1093/bib/bbx039.
- KARLBERG, J., 1987. On the modelling of human growth. *Statistics in Medicine*, vol. 6, no. 2, pp. 185–192. ISSN 02776715. DOI 10.1002/sim.4780060210.
- KEYTE, A.L. and SMITH, K.K., 2014. Heterochrony and developmental timing mechanisms: Changing ontogenies in evolution. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 34, pp. 99–107. ISSN 10849521. DOI 10.1016/j.semcd.2014.06.015.
- KOENKER, R. and BASSETT, G., 1978. Regression Quantiles. *Econometrica*, vol. 46, no. 1, pp. 33. ISSN 00129682. DOI 10.2307/1913643.
- KOOIJMAN, M., 2013. Why Animal Studies are Still Being Used in Drug Development. *Alternatives to Laboratory Animals* [en línea], vol. 41, no. 6, pp. P79–P81. ISSN 0261-1929. DOI 10.1177/026119291304100627. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/026119291304100627>.
- KRAUSS, L.M., 2017. *The Greatest Story Ever Told... So Far: Why Are We Here?* First Edition. S.l.: Simon & Schuster UK Ltd.
- LANDER, E.S., LINTON, L.M., BIRREN, B., NUSBAUM, C., ZODY, M.C., BALDWIN, J., DEVON, K., DEWAR, K., DOYLE, M., FITZHUGH, W., FUNKE, R., GAGE, D., HARRIS, K., HEAFORD, A., HOWLAND, J., KANN, L., LEHOCZKY, J., LEVINE, R., MCEWAN, P., MCKERNAN, K., MELDRIM, J., MESIROV, J.P., MIRANDA, C., MORRIS, W., NAYLOR, J., RAYMOND, Christina, ROSETTI, M., SANTOS, R., SHERIDAN, A., SOUGNEZ, C., STANGE-THOMANN, N., STOJANOVIC, N.,

SUBRAMANIAN, A., WYMAN, D., ROGERS, J., SULSTON, J., AINSCOUGH, R., BECK, S., BENTLEY, D., BURTON, J., CLEE, C., CARTER, N., COULSON, A., DEADMAN, R., DELOUKAS, P., DUNHAM, A., DUNHAM, I., DURBIN, R., FRENCH, L., GRAFHAM, D., GREGORY, S., HUBBARD, T., HUMPHRAY, S., HUNT, A., JONES, M., LLOYD, C., MCMURRAY, A., MATTHEWS, L., MERCER, S., MILNE, S., MULLIKIN, J.C., MUNGALL, A., PLUMB, R., ROSS, M., SHOWNKEEN, R., SIMS, S., WATERSTON, R.H., WILSON, R.K., HILLIER, L.W., MCPHERSON, J.D., MARRA, M.A., MARDIS, E.R., FULTON, L.A., CHINWALLA, A.T., PEPIN, K.H., GISH, W.R., CHISSOE, S.L., WENDL, M.C., DELEHAUNTY, K.D., MINER, T.L., DELEHAUNTY, A., KRAMER, J.B., COOK, L.L., FULTON, R.S., JOHNSON, D.L., MINX, P.J., CLIFTON, S.W., HAWKINS, T., BRANSCOMB, E., PREDKI, P., RICHARDSON, P., WENNING, S., SLEZAK, T., DOGGETT, N., CHENG, J.-F., OLSEN, A., LUCAS, S., ELKIN, C., UBERBACHER, E., FRAZIER, M., GIBBS, R.A., MUZNY, D.M., SCHERER, S.E., BOUCK, J.B., SODERGREN, E.J., WORLEY, K.C., RIVES, C.M., GORRELL, J.H., METZKER, M.L., NAYLOR, S.L., KUCHERLAPATI, R.S., NELSON, D.L., WEINSTOCK, G.M., SAKAKI, Y., FUJIYAMA, A., HATTORI, M., YADA, T., TOYODA, A., ITOH, T., KAWAGOE, C., WATANABE, H., TOTOKI, Y., TAYLOR, T., WEISSENBAACH, J., HEILIG, R., SAURIN, W., ARTIGUENAVE, F., BROTTIER, P., BRULS, T., PELLETIER, E., ROBERT, C., WINCKER, P., ROSENTHAL, A., PLATZER, M., NYAKATURA, G., TAUDIEN, S., RUMP, A., SMITH, D.R., DOUCETTE-STAMM, L., RUBENFIELD, M., WEINSTOCK, K., LEE, H.M., DUBOIS, J., YANG, H., YU, J., WANG, J., HUANG, G., GU, J., HOOD, L., ROWEN, L., MADAN, A., QIN, S., DAVIS, R.W., FEDERSPIEL, N.A., ABOLA, A.P., PROCTOR, M.J., ROE, B.A., CHEN, F., PAN, H., RAMSER, J., LEHRACH, H., REINHARDT, R., MCCOMBIE, W.R., DE LA BASTIDE, M., DEDHIA, N., BLÖCKER, H., HORNISCHER, K., NORDSIEK, G., AGARWALA, R., ARAVIND, L., BAILEY, J.A., BATEMAN, A., BATZOGLOU, S., BIRNEY, E., BORK, P., BROWN, D.G., BURGE, C.B., CERUTTI, L., CHEN, H.-C., CHURCH, D., CLAMP, M., COPLEY, R.R., DOERKS, T., EDDY, S.R., EICHLER, E.E., FUREY, T.S., GALAGAN, J., GILBERT, J.G.R., HARMON, C., HAYASHIZAKI, Y., HAUSSLER, D., HERMJAKOB, H., HOKAMP, K., JANG, W., JOHNSON, L.S., JONES, T.A., KASIF, S., KASPRYZK, A., KENNEDY, S., KENT, W.J., KITTS, P., KOONIN, E. v., KORF, I., KULP, D., LANCET, D., LOWE, T.M., MCLYSAGHT, A., MIKKELSEN, T., MORAN, J. v., MULDER, N., POLLARA, V.J., PONTING, C.P., SCHULER, G., SCHULTZ, J., SLATER, G., SMIT, A.F.A., STUPKA, E., SZUSTAKOWKI, J., THIERRY-MIEG, D., THIERRY-MIEG, J., WAGNER, L., WALLIS, J., WHEELER, R., WILLIAMS, A., WOLF, Y.I., WOLFE, K.H., YANG, S.-P., YEH, R.-F., COLLINS, F., GUYER, M.S., PETERSON, J., FELSENFELD, A., WETTERSTRAND, K.A., MYERS, R.M., SCHMUTZ, J., DICKSON, M., GRIMWOOD, J., COX, D.R., OLSON, M. v., KAUL, R., RAYMOND, Christopher, SHIMIZU, N., KAWASAKI, K., MINOSHIMA, S., EVANS, G.A., ATHANASIOU, M., SCHULTZ, R., PATRINOS, A. and MORGAN, M.J., 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, vol. 409, no. 6822, pp. 860–921. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/35057062.

LEENAARS, C.H.C., KOUWENAAR, C., STAFLEU, F.R., BLEICH, A., RITSKES-HOITINGA, M., DE VRIES, R.B.M. and MEIJBOOM, F.L.B., 2019. Animal to human translation: a systematic scoping review of reported concordance rates. *Journal of*

- Translational Medicine*, vol. 17, no. 1, pp. 223. ISSN 1479-5876. DOI 10.1186/s12967-019-1976-2.
- LEES, J.S., SENA, E.S., EGAN, K.J., ANTONIC, A., KOBLAR, S.A., HOWELLS, D.W. and MACLEOD, M.R., 2012. Stem Cell-Based Therapy for Experimental Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke*, vol. 7, no. 7, pp. 582–588. ISSN 1747-4930. DOI 10.1111/j.1747-4949.2012.00797.x.
- LENROOT, R.K. and GIEDD, J.N., 2006. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 30, no. 6, pp. 718–729. ISSN 01497634. DOI 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001.
- LONES, T.E., 1912. *Aristotle's Researches in Natural Science*. London: West, Newman & Company.
- MARSHAK, R.E., 1952. *Meson Physics*. S.I.: Dover Publications.
- MARTIK, M.L., GANDHI, S., UY, B.R., GILLIS, J.A., GREEN, S.A., SIMOES-COSTA, M. and BRONNER, M.E., 2019. Evolution of the new head by gradual acquisition of neural crest regulatory circuits. *Nature*, vol. 574, no. 7780, pp. 675–678. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/s41586-019-1691-4.
- MARTINEZ-GIL, J., 2015. Automated knowledge base management: A survey. *Computer Science Review*, vol. 18, pp. 1–9. ISSN 15740137. DOI 10.1016/j.cosrev.2015.09.001.
- MATTHEWS, R.A., 2008. Medical progress depends on animal models - doesn't it? *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 101, no. 2, pp. 95–98. ISSN 0141-0768. DOI 10.1258/jrsm.2007.070164.
- MCKINNEY, M.L. and MC NAMARA, K. j., 1991. *Heterochrony: The Evolution of Ontogeny*. XXI. New York: Plenum Press.
- MCNAMARA, K.J., 1986. A guide to the nomenclature of heterochrony. *Journal of Paleontology*, vol. 60, no. 1, pp. 4–13. ISSN 0022-3360. DOI 10.1017/S0022336000021454.
- MCNAMARA, K.J., 2012. Heterochrony: the Evolution of Development. *Evolution: Education and Outreach*, vol. 5, no. 2, pp. 203–218. ISSN 1936-6426. DOI 10.1007/s12052-012-0420-3.
- MEHTA, A., HINDMARSH, P.C., STANHOPE, R.G., TURTON, J.P.G., COLE, T.J., PREECE, M.A. and DATTANI, M.T., 2005. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clinical Endocrinology*, vol. 63, no. 2, pp. 223–231. ISSN 0300-0664. DOI 10.1111/j.1365-2265.2005.02330.x.
- MICHEVA, K.D. and BEAULIEU, C., 1995. Postnatal Development of GABA Neurons in the Rat Somatosensory Barrel Cortex: A Quantitative Study. *European Journal of Neuroscience*, vol. 7, no. 3, pp. 419–430. ISSN 0953816X. DOI 10.1111/j.1460-9568.1995.tb00338.x.
- MILLS, K.L., GODDINGS, A.-L., HERTING, M.M., MEUWESE, R., BLAKEMORE, S.-J., CRONE, E.A., DAHL, R.E., GÜROĞLU, B., RAZNAHAN, A., SOWELL, E.R. and TAMNES, C.K., 2016. Structural brain development between childhood and adulthood:

- Convergence across four longitudinal samples. *NeuroImage*, vol. 141, pp. 273–281. ISSN 10538119. DOI 10.1016/j.neuroimage.2016.07.044.
- MOORE, G.E., 1965. Cramming more components onto integrated circuits, Reprinted from *Electronics*, volume 38, number 8, April 19, 1965, pp.114 ff. *IEEE Solid-State Circuits Society Newsletter*, vol. 11, no. 3, pp. 33–35. ISSN 1098-4232. DOI 10.1109/NSSC.2006.4785860.
- MORGANE, P.J., JACOBS, M.S. and GALABURDA, A., 1985. Conservative Features of Neocortical Evolution in Dolphin Brain. *Brain, Behavior and Evolution*, vol. 26, no. 3–4, pp. 176–184. ISSN 0006-8977. DOI 10.1159/000118774.
- MOROWITZ, H.J., 1988. Jesus, Moses, Aristotle, and Laboratory Animals. *Hospital Practice* [en línea], vol. 23, no. 1, pp. 23–25. ISSN 2154-8331. DOI 10.1080/21548331.1988.11703399. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.1988.11703399>.
- MUIR, G.D., 2000. Early ontogeny of locomotor behaviour: a comparison between altricial and precocial animals. *Brain Research Bulletin*, vol. 53, no. 5, pp. 719–726. ISSN 03619230. DOI 10.1016/S0361-9230(00)00404-4.
- NAOKI, H. and MATSUI, T., 2020. Somite boundary determination in normal and clock-less vertebrate embryos. *Development, Growth & Differentiation*, vol. 62, no. 3, pp. 177–187. ISSN 0012-1592. DOI 10.1111/dgd.12655.
- NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE (NHGRI), 2021. DNA Sequencing Costs: Data. *Genome Sequencing Program (GSP)* [en línea]. [Consulta: 2 July 2022]. Disponible en: www.genome.gov/sequencingcostsdata.
- O'DONOVAN, M. and LANDMESSER, L., 1987. The development of hindlimb motor activity studied in the isolated spinal cord of the chick embryo. *The Journal of Neuroscience*, vol. 7, no. 10, pp. 3256–3264. ISSN 0270-6474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.07-10-03256.1987.
- OELSCHLÄGER, H.H.A., 2008. The dolphin brain—A challenge for synthetic neurobiology. *Brain Research Bulletin*, vol. 75, no. 2–4, pp. 450–459. ISSN 03619230. DOI 10.1016/j.brainresbull.2007.10.051.
- OHMURA, Y. and KUNIYOSHI, Y., 2017. A translational model to determine rodent's age from human foetal age. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1. ISSN 20452322. DOI 10.1038/s41598-017-17571-z.
- OHTSUKA, T., SHIMOJO, H., MATSUNAGA, M., WATANABE, N., KOMETANI, K., MINATO, N. and KAGEYAMA, R., 2011. Gene Expression Profiling of Neural Stem Cells and Identification of Regulators of Neural Differentiation During Cortical Development. *Stem Cells*, vol. 29, no. 11, pp. 1817–1828. ISSN 1066-5099. DOI 10.1002/stem.731.
- O'RAHILLY, R. and MEYER, D.B., 1979. The timing and sequence of events in the development of the human vertebral column during the embryonic period proper. *Anatomy and Embryology*, vol. 157, no. 2, pp. 167–176. ISSN 0340-2061. DOI 10.1007/BF00305157.

- O'RAHILLY, R. and MÜLLER, F., 2003. Somites, Spinal Ganglia, and Centra. *Cells Tissues Organs*, vol. 173, no. 2, pp. 75–92. ISSN 1422-6405. DOI 10.1159/000068948.
- ORTIZ, M., LOIDL, F. and VÁZQUEZ-BORSETTI, P., 2022. Transition to extrauterine life and the modeling of perinatal asphyxia in rats. *WIREs Mechanisms of Disease* [en línea], ISSN 2692-9368. DOI 10.1002/wsbm.1568. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wsbm.1568>.
- PATTERSON, K.C., HAWKINS, V.E., ARPS, K.M., MULKEY, D.K. and OLSEN, M.L., 2016. MeCP2 deficiency results in robust Rett-like behavioural and motor deficits in male and female rats. *Human Molecular Genetics*, vol. 25, no. 15, pp. 3303–3320. ISSN 0964-6906. DOI 10.1093/hmg/ddw179.
- PAUS, T., COLLINS, D.L., EVANS, A.C., LEONARD, G., PIKE, B. and ZIJDENBOS, A., 2001. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin*, vol. 54, no. 3, pp. 255–266. ISSN 03619230. DOI 10.1016/S0361-9230(00)00434-2.
- PERRIN, S., 2014. Preclinical research: Make mouse studies work. *Nature*, vol. 507, no. 7493, pp. 423–425. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/507423a.
- PIATKOWSKA, A.M., EVANS, S.E. and STERN, C.D., 2021. Cellular aspects of somite formation in vertebrates. *Cells & Development*, vol. 168, pp. 203732. ISSN 26672901. DOI 10.1016/j.cdev.2021.203732.
- POUND, P., EBRAHIM, S., SANDERCOCK, P., BRACKEN, M.B. and ROBERTS, I., 2004. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*, vol. 328, no. 7438, pp. 514–517. ISSN 0959-8138. DOI 10.1136/bmj.328.7438.514.
- QUINN, R., 2005. Comparing rat's to human's age: How old is my rat in people years? *Nutrition*, vol. 21, no. 6, pp. 775–777. ISSN 08999007. DOI 10.1016/j.nut.2005.04.002.
- REISS, A.L., ABRAMS, M.T., SINGER, H.S., ROSS, J.L. and DENCKLA, M.B., 1996. Brain development, gender and IQ in children. *Brain*, vol. 119, no. 5, pp. 1763–1774. ISSN 0006-8950. DOI 10.1093/brain/119.5.1763.
- RICE, J.E., VANNUCCI, R.C. and BRIERLEY, J.B., 1981. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Annals of Neurology*, vol. 9, no. 2, pp. 131–141. ISSN 0364-5134. DOI 10.1002/ana.410090206.
- RICHARDSON, M.K. and KEUCK, G., 2002. Haeckel's ABC of evolution and development. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 77, no. 4, pp. S1464793102005948. ISSN 14647931. DOI 10.1017/S1464793102005948.
- ROBINSON, S.R. and DREHER, B., 1990. The Visual Pathways of Eutherian Mammals and Marsupials Develop According to a Common Timetable. *Brain, Behavior and Evolution*, vol. 36, no. 4, pp. 177–195. ISSN 1421-9743. DOI 10.1159/000115306.
- ROMIJN, H.J., HOFMAN, M.A. and GRAMSBERGEN, A., 1991. At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby? *Early Human Development* [en línea], vol. 26, no. 1, pp. 61–67. ISSN 03783782. DOI 10.1016/0378-3782(91)90044-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378378291900444>.

- ROSATI, A.G., 2019. Heterochrony in chimpanzee and bonobo spatial memory development. *American Journal of Physical Anthropology*, vol. 169, no. 2, pp. 302–321. ISSN 0002-9483. DOI 10.1002/ajpa.23833.
- SANDER, K., 2002. Ernst haeckel’s ontogenetic recapitulation: irritation and incentive from 1866 to our time. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, vol. 184, no. 6, pp. 523–533. ISSN 09409602. DOI 10.1016/S0940-9602(02)80092-9.
- SCAAL, M., 2016. Early development of the vertebral column. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 49, pp. 83–91. ISSN 10849521. DOI 10.1016/j.semdb.2015.11.003.
- SCHOENWOLF, G.C., BLEYL, S.B., BRAUER, P.R. and FRANCIS-WEST, P.H., 2009. *Larsen’s Human Embryology*. Fourth Edition. S.l.: Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc. ISBN 978-0443-06811-9.
- SCHUPPLI, C., ISLER, K. and VAN SCHAİK, C.P., 2012. How to explain the unusually late age at skill competence among humans. *Journal of Human Evolution*, vol. 63, no. 6, pp. 843–850. ISSN 00472484. DOI 10.1016/j.jhevol.2012.08.009.
- SELLINGER, E.P., RIESGO, V.R., BRINKS, A.S., WILLING, J. and JURASKA, J.M., 2021. Perinatal phthalate exposure increases developmental apoptosis in the rat medial prefrontal cortex. *NeuroToxicology*, vol. 87, pp. 167–173. ISSN 0161813X. DOI 10.1016/j.neuro.2021.09.007.
- SEMPLE, B.D., BLOMGREN, K., GIMLIN, K., FERRIERO, D.M. and NOBLE-HAEUSSLEIN, L.J., 2013. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology* [en línea], vol. 106–107, pp. 1–16. ISSN 03010082. DOI 10.1016/j.pneurobio.2013.04.001. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008213000300>.
- SENGUPTA, P., 2011. A Scientific Review of Age Determination for a Laboratory Rat: How Old is it in Comparison with Human Age? . *Biomedicine International Biomedicine International 2011; 2: 81-89.*,
- SENGUPTA, P., 2013. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human’s. *International journal of preventive medicine* [en línea], vol. 4, no. 6, pp. 624–30. ISSN 2008-7802. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930179>.
- SENENIG, E.C., 1951. *The development of the occipital and cervical segments and their associated structures in human embryos*. S.l.: Carnegie Institute.
- SHALF, J., 2020. The future of computing beyond Moore’s Law. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 378, no. 2166, pp. 20190061. ISSN 1364-503X. DOI 10.1098/rsta.2019.0061.
- SHIRLEY, B., 1984. The food intake of rats during pregnancy and lactation. *Laboratory animal science*, vol. 34, no. 2, pp. 169–72. ISSN 0023-6764.
- SINGH, J., 2005. Collaborative Networks as Determinants of Knowledge Diffusion Patterns. *Management Science*, vol. 51, no. 5, pp. 756–770. ISSN 0025-1909. DOI 10.1287/mnsc.1040.0349.

- SINGH, J. and FLEMING, L., 2010. Lone Inventors as Sources of Breakthroughs: Myth or Reality? *Management Science*, vol. 56, no. 1, pp. 41–56. ISSN 0025-1909. DOI 10.1287/mnsc.1090.1072.
- SMITH, K.K., 2002. Sequence Heterochrony and the Evolution of Development. *Journal of Morphology*, vol. 252, no. 1, pp. 82–97. ISSN 0362-2525. DOI 10.1002/jmor.10014.
- SPRINGER, M.S., MURPHY, W.J., EIZIRIK, E. and O'BRIEN, S.J., 2003. Placental mammal diversification and the Cretaceous–Tertiary boundary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 3, pp. 1056–1061. ISSN 0027-8424. DOI 10.1073/pnas.0334222100.
- STAFFA, S.J., KOHANE, D.S. and ZURAKOWSKI, D., 2019. Quantile Regression and Its Applications. *Anesthesia & Analgesia*, vol. 128, no. 4, pp. 820–830. ISSN 0003-2999. DOI 10.1213/ANE.0000000000004017.
- STERN, C.D., FRASER, S.E., KEYNES, R.J. and PRIMMETT, D.R.N., 1988. A cell lineage analysis of segmentation in the chick embryo. *Development*, vol. 104, no. Supplement, pp. 231–244. ISSN 1477-9129. DOI 10.1242/dev.104.Supplement.231.
- TESSITORE, C. and BRUNJES, P.C., 1988. A comparative study of myelination in precocial and altricial murid rodents. *Developmental Brain Research*, vol. 43, no. 1, pp. 139–147. ISSN 01653806. DOI 10.1016/0165-3806(88)90159-9.
- TOJIMA, S., MAKISHIMA, H., TAKAKUWA, T. and YAMADA, S., 2018. Tail reduction process during human embryonic development. *Journal of Anatomy*, vol. 232, no. 5, pp. 806–811. ISSN 0021-8782. DOI 10.1111/joa.12774.
- VAN EDEN, C.G. and UYLINGS, H.B.M., 1985. Postnatal volumetric development of the prefrontal cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 241, no. 3, pp. 268–274. ISSN 0021-9967. DOI 10.1002/cne.902410303.
- VANNUCCI, R.C. and VANNUCCI, S.J., 2019. Brain growth in modern humans using multiple developmental databases. *American Journal of Physical Anthropology*, vol. 168, no. 2, pp. 247–261. ISSN 0002-9483. DOI 10.1002/ajpa.23712.
- VEENING-GRIFFIOEN, D.H., FERREIRA, G.S., BOON, W.P.C., GISPEN-DE WIED, C.C., SCHELLEKENS, H., MOORS, E.H.M. and VAN MEER, P.J.K., 2021. Tradition, not science, is the basis of animal model selection in translational and applied research. *ALTEX* [en línea], vol. 38, no. 1, pp. 49–62. ISSN 1868-8551. DOI 10.14573/altex.2003301. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32591838>.
- VERSACE, E. and VALLORTIGARA, G., 2015. Origins of Knowledge: Insights from Precocial Species. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 9. ISSN 1662-5153. DOI 10.3389/fnbeh.2015.00338.
- VICKERS, T.H., 1983. The chronology of somites in rat embryos. *Teratology*, vol. 28, no. 3, pp. 457–460. ISSN 0040-3709. DOI 10.1002/tera.1420280317.
- WANG, D.C. and WANG, X., 2021. Discovery in clinical and translational medicine. *Clinical and Translational Medicine*, vol. 11, no. 10. ISSN 2001-1326. DOI 10.1002/ctm2.568.

- WANG, T., MA, J., HOGAN, A.N., FONG, S., LICON, K., TSUI, B., KREISBERG, J.F., ADAMS, P.D., CARVUNIS, A.-R., BANNASCH, D.L., OSTRANDER, E.A. and IDEKER, T., 2020. Quantitative Translation of Dog-to-Human Aging by Conserved Remodeling of the DNA Methylome. *Cell Systems*, vol. 11, no. 2, pp. 176- 185.e6. ISSN 24054712. DOI 10.1016/j.cels.2020.06.006.
- WARD, C. v, 1991. *Functional anatomy of the lower back and pelvis of the Miocene hominoid Proconsul nyanzae from Mfangano Island, Kenya*. S.l.: Univerity Microfilms International; A Bell & Howell Information Company.
- WEICHENTHAL, S., HANCOCK, S. and RAFFAELE, K., 2010. Statistical power in the analyses of brain weight measures in pesticide neurotoxicity testing and the relationship between brain and body weight. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 57, no. 2–3, pp. 235–240. ISSN 02732300. DOI 10.1016/j.yrtph.2010.03.001.
- WILSON, D.E. and REEDER, D.M., 2005. *Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference*. S.l.: JHU press.
- WORKMAN, A.D., CHARVET, C.J., CLANCY, B., DARLINGTON, R.B. and FINLAY, B.L., 2013. Modeling Transformations of Neurodevelopmental Sequences across Mammalian Species. *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 17, pp. 7368–7383. ISSN 0270-6474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.5746-12.2013.
- XU, G., BROADBELT, K.G., HAYNES, R.L., FOLKERTH, R.D., BORENSTEIN, N.S., BELLIVEAU, R.A., TRACHTENBERG, F.L., VOLPE, J.J. and KINNEY, H.C., 2011. Late Development of the GABAergic System in the Human Cerebral Cortex and White Matter. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 70, no. 10, pp. 841–858. ISSN 0022-3069. DOI 10.1097/NEN.0b013e31822f471c.
- ZELDITCH, M.L. and FINK, W.L., 1996. Heterochrony and heterotopy: stability and innovation in the evolution of form. *Paleobiology*, vol. 22, no. 2, pp. 241–254. ISSN 0094-8373. DOI 10.1017/S0094837300016195.
- ZERHOUNI, E.A., 2005. Translational and Clinical Science — Time for a New Vision. *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 15, pp. 1621–1623. ISSN 0028-4793. DOI 10.1056/NEJMs053723.