



Tabla de contenidos disponible en [P3-USAL](https://p3.usal.edu.ar)

Revista de Psicología y Psicopedagogía

Página web: <https://p3.usal.edu.ar/index.php/psicol/issue/archive>



Revisión sobre modelos animales para el estudio de los trastornos mentales

Review of animal models for the study of mental disorders

Matías Serafini^{1,2,3,4*}

¹Facultad de Psicología y Psicopedagogía. Universidad del Salvador Buenos Aires, Argentina.

²Facultad de Psicología. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Instituto de investigaciones Médicas A. Lanari, Buenos Aires, Argentina.

⁴Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada, Buenos Aires, Argentina

INFORMACION

Palabras clave:
Modelo animal
Trastorno mental
Filogenia
Estructuras subcorticales

Keywords:

Animal model
Mental disorder
Phylogeny
Subcortical structures

*Dirección de e-mail del autor
matias.serafini@usal.edu.ar

RESUMEN

Un modelo animal es un organismo vivo en el que se pueden abordar procesos patológicos (es decir, espontáneos o inducidos) de una condición (biológica o comportamental) en la medida en que se puedan establecer homologías, en uno o más aspectos, entre humanos y otras especies animales. Su validez depende de la capacidad para sintetizar algunos aspectos del trastorno modelado: replicar al menos un síntoma de la condición humana (validez aparente), responder a tratamientos que son efectivos en humanos (validez predictiva) y mostrar una analogía conceptual con la causa de la enfermedad humana (validez etiológica o de constructo). Un modelo animal no pretende abarcar la complejidad del comportamiento humano, sino ofrecer ventajas metodológicas para abordar de forma precisa los mecanismos implicados en determinados fenómenos conductuales, y así contribuir con datos a un área de conocimiento.

ABSTRACT

An animal model is a living organism in which pathological processes (i.e., spontaneous or induced) of a condition (i.e., biological or behavioral) can be addressed to the extent that one can establish homologies, in one or more aspects, between humans and other animal species. Its validity depends on the ability to synthesize some aspects of the modeling disorder: Replicate at least one symptom of the human condition (face validity); respond to treatments that are effective in humans (predictive validity); and show a conceptual analogy with the cause of human disease (etiological or construct validity). An animal model will not be able to encompass the complexity of human behavior, but rather offer methodological advantages to accurately address the mechanisms involved in certain behavioral phenomena, and thus contribute data to an area of knowledge.

Introducción

¿Qué es un modelo animal?

En términos generales, un modelo es una representación simplificada de un sistema complejo (Rangel & Pontes, 1989). La Real Academia Española (2020) lo define como una “representación en pequeño de alguna cosa” (RAE, 2020). Un modelo animal es un organismo vivo en el que se pueden abordar procesos patológicos (i.e., espontáneos o inducidos) de una condición (i.e., biológica o comportamental) en la medida en la que uno puede establecer homologías, en uno o más aspectos, entre humanos y otros organismos (Wessler, 1976).

Limitaciones y ventajas de un modelo animal

Millones de años de evolución nos emparentan con diversas especies animales. Al compararnos con otras especies asumimos la presuposición de que compartimos una historia filogenética que nos define como el producto de la acumulación de selecciones evolutivas. Un árbol filogenético representa las relaciones evolutivas entre diversas especies con una ascendencia común. A medida que nos vamos acercando en la escala zoológica con organismos más emparentados filogenéticamente y con ancestros en común más recientes, vamos a ir compartiendo progresivamente cada vez más fenotipos.

Por ejemplo, Maclean (1970) al observar los atributos vinculados a la estructuración del encéfalo humano definió tres regiones asociadas a diferentes momentos evolutivos. En un inicio se desarrollaron unas primeras estructuras —correspondientes al tallo cerebral y al cerebelo— compartidas con otros vertebrados. Las cuales están principalmente vinculadas a gobernar respuestas muy básicas de coordinación motora o de activación en general. Luego, se desarrolló una región compuesta por el sistema límbico, presente en una amplia gama de organismos e implicado en el procesamiento y la regulación de respuestas emocionales filogenéticamente muy arcaicas (por ejemplo, respuestas de estrés, miedo, ansiedad, frustración). Las consecuencias funcionales (es decir, comportamentales) de aquellos atributos relacionados con la estructuración del sistema nervioso, y compartidos con otras especies animales, son evidencia suficiente para asumir que somos el producto de una acumulación de selecciones evolutivas. Si nos estamos comparando con otras especies animales es porque estamos encontrando homologías, anatómicas y funcionales, que lo posibilitan (Breedlove, Leiman & Rosenzweig, 2001).

Una objeción a la utilización de modelos animales en psicología señala que estos no permiten abordar la complejidad del comportamiento humano, lo que constituye una crítica válida, dado que el gran desarrollo de la neocorteza originó conductas privativas de nuestra especie. No obstante, un modelo animal provee de ventajas

metodológicas que permiten el abordaje de interrogantes que no podrían ser estudiados con precisión en humanos. Los estudios con humanos suelen presentar dificultades para identificar la etiología de los trastornos (Papini, Wood, Daniel & Norris, 2006), mientras que las ventajas metodológicas que ofrece un modelo animal —como la manipulación de variables independientes, el registro preciso de variables dependientes y un amplio control experimental de variables extrañas— facilitan la contrastación de hipótesis en términos de mecanismos conductuales, neuroendocrinos, neurofisiológicos o genéticos (Hunziker & Pérez Acosta, 2001).

Modelos animales para el estudio de los trastornos mentales

Un problema recurrente al modelar trastornos mentales reposa en la ausencia de una definición operativa, necesaria para medir los indicadores observables por medio de los cuales se manifiesta el trastorno. A su vez, para cumplir con un cuadro clínico se deben exhibir numerosos síntomas (American Psychiatric Association, 2014) que no siempre suelen presentarse de manera global en el modelo animal. Este es una representación a escala reducida de un fenómeno conductual, no pretende abarcar una homología completa del cuadro clínico, sino buscar similitudes en algunos aspectos o conductas pertenecientes al trastorno.

Existe una extensa literatura que ofrece una amplia gama de modelos para estudiar diversos cuadros clínicos, entre ellos encontramos el modelado de trastornos de ansiedad, depresión (Ramboz et al., 1998; Vahid-Ansari et al., 2017; Yu et al., 2014); obsesivo-compulsivo (Coba et al., 2018; Delgado-Acavedo et al., 2019; Martos, Braz, Beccaria, Murer & Belforte, 2018); del espectro autista (McFarlane, Kusek, Yang, Phoenix, Bolivar & Crawley, 2008; Nolan et al., 2017; Shahbazian et al., 2002); de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos (Corwin, Avena & Boggiano, 2011; Cifani et al., 2010; Del Bello et al., 2019; Micioni Di Bonaventura et al., 2019; Pucci et al., 2019; Romano et al., 2020; Serafini, Laurito & Cuenya, 2016) o hasta incluso de la esquizofrenia (Miyakawa et al., 2003; Clapcote et al., 2007; Belforte et al., 2009).

Un modelo animal será válido en la medida en que logre sintetizar algunos aspectos del trastorno modelado. A su vez, estos se vinculan con tres propiedades fundamentales: replicar al menos un síntoma de la condición humana, definido como validez aparente; responder a tratamientos que son efectivos en humanos, entendido como validez predictiva; y mostrar una analogía conceptual con la causa de la enfermedad humana, lo que se entiende como validez etiológica o de constructo (Willner, 1984).

Conclusión

En síntesis, un modelo animal no pretende abarcar la complejidad del comportamiento humano, sino ofrecer ventajas metodológicas para abordar de forma precisa los mecanismos implicados en determinados fenómenos conductuales, y así contribuir con datos a un área de conocimiento.

Referencias bibliográficas

American Psychiatric Association (2014). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales (5° ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Belforte, J. E., Zsiros, V., Sklar, E. R., Jiang, Z., Yu, G., Li, Y., ... Nakazawa, K. (2009). Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nature Neuroscience*, 13(1), 76–83. doi:10.1038/nn.2447

Breedlove, M., Leiman, A., & Rosenzweig, M. (2001). *Psicología biológica: una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica*. Barcelona: Ariel.

Cifani, C., Micioni Di B., M. V., Vitale, G., Ruggieri, V., Ciccocioppo, R., & Massi, M. (2010). Effect of salidroside, active principle of *Rhodiola rosea* extract, on binge eating. *Physiology & Behavior*, 101(5), 555–562. DOI:10.1016/j.physbeh.2010.09.006

Clapcote, S. J., Lipina, T. V., Millar, J. K., Mackie, S., Christie, S., Ogawa, F., ... Roder, J. C. (2007). Behavioral Phenotypes of Disc1 Missense Mutations in Mice. *Neuron*, 54(3), 387–402. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.04.015

Coba, M. P., Ramaker, M. J., Ho, E. V., Thompson, S. L., Komiyama, N. H., Grant, S. G. N., ... & Dulawa, S. C. (2018). Dlgap1 knockout mice exhibit alterations of the postsynaptic density and selective reductions in sociability. *Scientific reports*, 8(1), 1–12. DOI: 10.1038/s41598-018-20610-y

Corwin, R. L., Avena, N. M., & Boggiano, M. M. (2011). Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating. *Physiology & behavior*, 104, 87–97. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.041

Del Bello, F., Micioni Di Bonaventura, M. V., Bonifazi, A., Wunsch, B., Schepmann, D., Giancola, J. B., ... Cifani, C. (2019). Investigation of the role of chirality in the interaction with σ receptors and effect on binge eating episode of a potent $\sigma 1$ antagonist analogue of spipethiane. *ACS chemical neuroscience*, 10(8), 3391–3397. DOI: 10.1021/acscchemneuro.9b00261

Delgado-Acavedo, C., Estay, S. F., Radke, A., Sengupta, A., Escobar, A. P., Henríquez-Belmar, F., ... Moya, P. R. (2019). Behavioral and synaptic alterations relevant to obsessive-compulsive disorder in mice with increased EAAT3 expression. *Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1163–1173. doi:10.1038/s41386-018-0302-7

Hunziker L & Pérez Acosta A (2001). Modelos animales en psicopatología: ¿una contribución o una ilusión? *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*, 19, 37–50.

Maclean, P. A. (1970). *The Triune Brain, Emotion, and Scientific Bias*. New York: Schmitt.

Martos, Y. V., Braz, B. Y., Beccaria, J. P., Murer, M. G., & Belforte, J. E. (2018). Compulsive social behavior emerges after selective ablation of striatal cholinergic interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 37(11), 2849–2858. DOI:10.1523/jneurosci.3460-16.2017

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

Micioni Di Bonaventura, M. V., Pucci, M., Giusepponi, M. E., Romano, A., Lambertucci, C., Volpini, R., ... & Cifani, C. (2019). Regulation of adenosine A2A receptor gene expression in a model of binge eating in the amygdaloid complex of female rats. *Journal of Psychopharmacology*, 33(12), 1550–1561. DOI: 10.1177/0269881119845798

Miyakawa, T., Leiter, L. M., Gerber, D. J., Gainetdinov, R. R., Sotnikova, T. D., Zeng, H., ... Tonegawa, S. (2003). Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(15), 8987–8992. doi:10.1073/pnas.1432926100

Nolan, S. O., Reynolds, C. D., Smith, G. D., Holley, A. J., Escobar, B., Chandler, M. A., ... Lugo, J. N. (2017). Deletion of *Fmr1* results in sex-specific changes in behavior. *Brain and Behavior*, 7(10), 1–13. doi:10.1002/brb3.800

Papini MR, Wood M, Daniel AN y Norris JN (2006). Reward loss as psychological pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 189–213. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56060205>

Pucci, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Zaplatic, E., Bellia, F., Maccarrone, M., Cifani, C., & D'Addario, C. (2019). Transcriptional regulation of the endocannabinoid system in a rat model of binge-eating behavior reveals a selective modulation of the hypothalamic fatty acid amide hydrolase gene. *International Journal of Eating Disorders*, 52(1), 51–60. DOI:10.1002/eat.22989

Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D. A., Kung, H. F., Blier, P., Mendelsohn, M., ... & Hen, R. (1998). Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences, 95(24), 14476-14481. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14476
- Rangel, M. C., & Pontes, J. E. (1989). Animal models of renal cell carcinoma. *Seminars in Urology*, 7(4), 237-246. PMID: 2694260.
- Real Academia Española (2020). Diccionario de la lengua española (22.a ed.). Consultado en <https://dle.rae.es/modelo?m=form>
- Romano, A., Di Bonaventura, M. V. M., Gallelli, C. A., Koczwara, J. B., Smeets, D., Giusepponi, M. E., ... Gaetani, S. (2020). Oleoylethanolamide decreases frustration stress-induced binge-like eating in female rats: a novel potential treatment for binge-eating disorder. *Neuropsychopharmacology*, 45, 1931-1941. DOI:10.1038/s41386-020-0686-z
- Serafini, M., Laurito, M., & Cuenya, L. (2016). Solo se valora lo perdido: Aumento motivacional por una recompensa tras su demora en ratas. *Memorias del VIII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XXIII, XXIII Jornadas de Investigación de la Facultad de Psicología XII, y XII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR*, 4, 34.
- Shahbazian, M. D., Young, J. I., Yuva-Paylor, L. A., Spencer, C. M., Antalffy, B. A., Noebels, J. L., ... Zoghbi, H. Y. (2002). Mice with truncated mecp2 recapitulate many rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron*, 35(2), 243-254. doi:10.1016/s0896-6273(02)00768-7
- Vahid-Ansari, F., Daigle, M., Manzini, M. C., Tanaka, K. F., Hen, R., Geddes, S. D., ... & Albert, P. R. (2017). Abrogated freud-1/Cc2d1a repression of 5-HT1A autoreceptors induces fluoxetine-resistant anxiety/depression-like behavior. *Journal of neuroscience*, 37(49), 11967-11978. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1668-17.2017
- Wessler S. (1976). Introduction: what is a model? *Animal models of thrombosis and hemorrhagic disease*. Bethesda: National Institutes of Health.
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1), 1-16.
- Yu, Q., Teixeira, C. M., Mahadevia, D., Huang, Y., Balsam, D., Mann, J. J., ... Ansorge, M. S. (2014). Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 1-11. doi:10.1038/mp.2014.10