

VII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología  
XXII Jornadas de Investigación XI Encuentro de Investigadores en Psicología del  
MERCOSUR. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos  
Aires, 2015.

# **Revisión de modelos en roedores para la investigación en enfermedades de Alzheimer y Parkinson: su importancia en la psicología comparada.**

Londra, Franco, Grasso, Lina y Herrera, María  
Inés.

Cita:

Londra, Franco, Grasso, Lina y Herrera, María Inés (2015). *Revisión de modelos en roedores para la investigación en enfermedades de Alzheimer y Parkinson: su importancia en la psicología comparada. VII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XXII Jornadas de Investigación XI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-015/536>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/epma/dWY>

*Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.*

# REVISIÓN DE MODELOS EN ROEDORES PARA LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES DE ALZHEIMER Y PARKINSON: SU IMPORTANCIA EN LA PSICOLOGÍA COMPARADA

Londra, Franco; Grasso, Lina; Herrera, María Inés

Centro de investigación de Psicología y Psicopedagogía, Universidad Católica Argentina. Argentina

---

## RESUMEN

La investigación en modelos animales, y en roedores específicamente, es un área de gran relevancia para los avances en el estudio de patologías neurodegenerativas. Las mismas, por su etiología neurobiológica y debido a limitaciones éticas, no pueden ser investigadas desde la clínica con la profundidad que se necesitaría. En el presente trabajo se explorará el aporte de modelos en roedores a la investigación de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, tomadas como ejemplos de patologías neurodegenerativas corticales y subcorticales, respectivamente. Existe una gran variedad de modelos en roedores de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, que logran replicar la sintomatología, contribuyendo al conocimiento de su etiología y tratamiento.

## Palabras clave

Modelos animales, Patologías neurodegenerativas, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer

## ABSTRACT

REVIEW OF RODENT MODELS FOR RESEARCH IN ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S DISEASES ITS IMPORTANCE IN COMPARATIVE PSYCHOLOGY

Research in animal models, and specifically in rodents, is an area of utmost importance to advance in the study of neurodegenerative diseases. These pathologies cannot be clinically investigated with the depth it would be needed due to its neurobiological etiology and ethical constraints. This work will explore the contribution of rodent models to research in Alzheimer's and Parkinson's diseases, considered as examples of cortical and subcortical neurodegenerative pathologies, respectively. There is a wide variety of rodent models in Alzheimer's and Parkinson's diseases, which manage to replicate their symptomatology, thus contributing to the knowledge of their etiology and treatment.

## Key words

Animal models, Neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease

## INTRODUCCIÓN

### Desarrollo histórico de la Psicología Comparada

El estudio de los procesos psicológicos en animales tiene una historia de corta data. Se lo ha llamado de diversas formas a lo largo de los años, variando desde *psicología comparada* hasta *zoopsicología* (Ardila, 1986).

La psicología comparada es una ciencia ligada al darwinismo, teoría que le proporciona las bases para el estudio de las emociones y su expresión y el estudio etológico del comportamiento infantil. De no ser por esta teoría no habría sido posible el desarrollo de este campo. De hecho, los trabajos de los primeros psicólogos en este campo no se pueden entender sin la teoría de la evolución (Ardila, 1986).

Hacia fines del siglo XIX, Wilhelm Wundt, fundador del primer laboratorio de psicología experimental, escribió sobre psicología animal y humana, defendiendo una *fisiología comparativa de la mente*. Años después, ya en el siglo XX, la psicología comparada empezó a considerarse como disciplina académica. La llegada del *conductismo* marco una gran revolución en la psicología del momento y cambió la manera en que se estudiaban los procesos psicológicos en los animales, en especial aquellos anudados al aprendizaje. Lo que se buscaba no era poner a prueba al animal, sino a las teorizaciones sobre aprendizaje de aquel momento (Ardila, 1986).

La psicología comparada es una rama de la psicología con grandes logros, avances y métodos bien definidos. Quienes estudian esta rama pretenden observar los procesos básicos de la percepción, el aprendizaje, el desarrollo psicobiológico, y enfatizan la rigurosidad y la exactitud. Si bien puede ser fuente de información muy valiosa, la extrapolación a humanos debe hacerse tomando los recaudos necesarios (Ardila, 1986).

### Importancia de los modelos animales

Se ha definido al *animal de laboratorio* como "cualquier especie animal que se mantiene bajo condiciones determinadas y se utiliza con fines científicos" (Hernández, 2006, p.253). Tanto a nivel genético como ambiental, los animales se han estandarizado para que la mínima cantidad de variables ignoradas alteren los resultados de las investigaciones (Hernández, 2006). Los avances en el estudio del cáncer, en cardiología, en el trasplante de órganos, HIV, enfermedades de Alzheimer y Parkinson, entre otros, se deben especialmente a la utilización de *modelos animales* (Hernández, 2006), es decir herramientas científicas que emplean animales para reproducir procesos de manera más simple, controlada y menos costosa (Bear et al., 2007; Donjam, 2011)

El ratón es ampliamente el animal más utilizado considerado por muchos como un modelo cercano a lo perfecto, resultando útil

para conocer la reacción de un mamífero a diferentes situaciones y agresiones. Además los ratones se reproducen muy fácilmente y son de simple mantenimiento (Hernández, 2006). Se los utiliza para evaluar fármacos (*modelos farmacológicos*), trabajar con alteraciones genéticas determinadas y sus consecuencias (*modelos transgénicos*) o para determinar la toxicidad de diversas sustancias y cómo éstas afectan la fisiología y el comportamiento del animal (*modelos toxicológicos*) (Navarrete, 2008).

Distintas pruebas conductuales se aplican en modelos animales de procesos neurodegenerativos para evaluar *conducta motora, aprendizaje y memoria* (Navarrete, 2008). El aprendizaje no puede desligarse de la memoria pero se trata de procesos diferentes. Se entiende por aprendizaje al proceso por el cual se adquieren nuevos conocimientos acerca del entorno. La memoria es en cambio, el proceso por el cual se retiene, almacena y evoca la información. Puede definirse como “la retención a largo plazo de representaciones internas dependientes de la experiencia” (Navarrete, 2008, p138). En función de su duración, puede hablarse de memoria a corto o largo plazo. La memoria se subdivide a su vez en *implícita y explícita*. La primera es aquella en la que los procesos de aprendizaje son no conscientes incluyendo hábitos y habilidades, en los que interviene la musculatura esquelética o bien respuestas emocionales o de aprendizaje no asociativo. La segunda es aquella memoria consciente que engloba la retención de acontecimientos, lugares o hechos. La adquisición de la memoria explícita requiere de tres fases: codificación, almacenamiento y recuperación. Por último, la conducta motora es la organización significativa del comportamiento motor. En otras palabras, la conducta motora es el comportamiento en tanto que es portador de significación (P. Parlebas, 1981).

## OBJETIVO

El presente trabajo pretende explorar el aporte de modelos animales, específicamente en roedores, a la investigación de enfermedades neurodegenerativas. Se tomará la *enfermedad de Alzheimer (EA)* como prototipo de los *procesos neurodegenerativos corticales*, y la enfermedad de Parkinson (EP) como prototipo de las *procesos neurodegenerativos subcorticales*. En el presente trabajo se han seleccionado estos trastornos, no porque sean los más comunes ni los más incapacitantes, sino porque son aquellos para los que existe mayor variedad de modelos en roedores (Hernández, 2006), que serán abordados en esta revisión.

## DESARROLLO

### Epidemiología y sintomatología de la Enfermedad de Alzheimer

La EA es un proceso neurodegenerativo que padece el 2% de la población menor a 60 años y el 30% de aquellos mayores a 85. Es uno de los trastornos degenerativos de mayor impacto social y económico: al afectar la funcionalidad y disminuir la calidad de vida de los pacientes, impacta en los sistemas de salud y en los grupos familiares (Sánchez, Nariño, Fernández Muños Ceron, 2010).

La EA se define como un largo y degenerativo proceso que empieza con alteraciones neuropatológicas que no tienen ninguna manifestación clínica (*etapa preclínica*), luego se llega al *estado prodrómico* en el cual se evidencia *deterioro cognitivo leve (DCL)* y finalmente suele evolucionar a *demencia* (Mar, 2015). Además de los *síntomas cognitivos*, pueden observarse *síntomas no cognitivos* como alteración de la actividad diurna, agresividad y síntomas similares a una esquizofrenia paranoide.

### Etiología y modelos animales de la Enfermedad de Alzheimer

Se ha descubierto gracias a estudios en gemelos que el 70-80%

del riesgo de padecer EA es genético (Payno, 2009; Götz, 2004). Antiguamente el problema principal con esta enfermedad es que no había manera de detectarlo más allá de un análisis post mortem de los tejidos neuronales. Esto ha cambiado y actualmente se estudian diversos *biomarcadores* que pueden detectar la enfermedad incluso antes de que se manifiesten los síntomas.

En 1985 se descubrió que los genes ubicados en el *par 21* serían capaces de inducir EA, siendo responsables de codificar la llamada *APP (proteína precursora amiloidea)*. Sin embargo, la EA no se produce por una falla en la producción de APP sino por la anormal producción de *beta-amiloide ( $\beta$ -amiloide o  $A\beta$ )* (dada la toxicidad de este producto) creando placas  $A\beta$ . Se encontró además que el *cromosoma 14* también tendría relación con una forma dominante de la EA, codificando la proteína *Presenilina 1 (PS1)* y el cromosoma 1 estaría en relación con la *Presenilina 2 (PS2)*. Otro gen involucrado se ubica en el *brazo largo del cromosoma 19* que codifica la *Apolipoproteína E (APOE)*, cuya *variante e4* incrementa de manera sustancial el riesgo de padecer la enfermedad. Como último factor importante se menciona la proteína *tau* que sirve como *biomarcador* de EA. Las *lesiones neurofibrilares* contienen filamentos anormales como principal componente proteico y la proteína nuclear de estos filamentos es tau, que bajo condiciones patológicas se encuentra *hiperfosforilada* (Payno, 2009; Götz, 2004).

Dos factores nucleares de la EA son entonces las placas  $A\beta$  y los ovillos neurofibrilares. Se han desarrollado para intentar comprenderlos diversos modelos con animales que reproducen aspectos neuropatológicos de la enfermedad para intentar identificar modificadores de la misma. En el *diagnóstico histológico* de la EA se busca la presencia de placas  $A\beta$  y ovillos neurofibrilares intracelulares. Estos cambios histológicos son acompañados por un *decrecimiento de la densidad sináptica y pérdida neuronal*. En las primeras fases de la EA las neuronas basales del prosencéfalo y las neuronas adrenérgicas del locus cerúleo son las áreas más afectadas, mientras que en fases más tardías se halla una masiva pérdida de neuronas hipocámpales y corticales. Para estudiar esta enfermedad los modelos animales que más se han utilizado son los modelos transgénicos, y entre ellos los más comunes son aquellos basados en ratones. Los distintos modelos se diferencian por la proteína que alteran (Payno, 2009).

Para investigar la EA se han creado ratones, moscas, peces y gusanos genéticamente modificados que reproducen aspectos de la histopatología humana (Götz, 2004). Los ratones son un homólogo del 99% del genoma humano. No se ha generado sin embargo un modelo experimental en ratones que compagine todas las características de la enfermedad de Alzheimer y además existe la limitación al intentar emular en corto tiempo una enfermedad que se desarrolla a lo largo de años y que involucra actividades mentales superiores (Payno, 2009).

Los modelos animales tienen un papel crucial para el entendimiento de la patología y el diseño de drogas para tratarla. Estos modelos toman mayor importancia todavía dada la falta de biomarcadores claros para detectar las fases prodrómicas de la EA (Foster, 2007). Enfermedades similares a la EA caracterizadas por el depósito de placas  $A\beta$  asociado con degeneración cognitiva pueden ser observadas durante el envejecimiento en algunas especies de larga vida como monos (Voytko & Tinkler, 2004) o perros (Cummings et al., 1996) pero no se observan en las especies más utilizadas para estudiar neurofarmacología: los roedores (Van Dam & De Deyn, 2011). Por esto mismo la generación de líneas de ratones transgénicos que pudieran expresar genes asociados a la EA fue un hito que hizo posible la investigación moderna en Alzheimer.

A continuación se seleccionan las líneas transgénicas disponibles más utilizadas, con sus características y potencial para futuros aportes a la investigación en el área.

### **Modelo APP23**

Los roedores de la línea APP23 expresan la misma proteína precursora del amiloide mutante humana que Tg2576. Este modelo tiene propiedades y limitaciones similares. Pérdida neuronal es observada en el neocórtex y en el hipocampo (Bornemann & Staufenbiel, 2000) pero es más prominente en el locus coeruleus generando reducción en las señales noradrenérgicas (Heneka et al., 2006). Los ratones APP23 muestran un depósito amiloide prominente en los vasos cerebrales llevando a angiopatías amiloides (Beckmann et al., 2003). Ratones de este modelo muestran déficits cognitivos relacionados con la edad, que se vieron asociados con ansiedad (Lalonde et al., 2002), agresión (Vloeberghs et al., 2006) y ritmos circadianos alterados (Vloeberghs et al., 2004), los cuales son todos síntomas comunes en la EA (Bilkei-Gorzo, 2014).

Las señalizaciones noradrenérgicas están altamente involucradas con la patogénesis de la EA. No queda claro todavía si el beta-amiloide lleva a una disminuida señalización noradrenérgica y colinérgica en ratones APP23. Independientemente de esto, la señalización colinérgica deficitaria resultado de la aparente degeneración propia del modelo no influyó el progreso de amiloidosis y por ello el de la enfermedad (Boncristiano et al., 2002). La hipótesis de que los niveles de estrógenos disminuidos en mujeres son un posible factor de riesgo fueron apoyados por este modelo (Bilkei-Gorzo, 2014; Yue et al., 2005).

Se utilizó este modelo para investigar en detalle el curso de la amiloidosis (Eisele et al., 2009) y de los cambios extracelulares de tamaño y geometría (Sykova et al., 2005).

Las drogas utilizadas en el tratamiento de la EA son generalmente efectivas en APP23 y los métodos no farmacológicos para aliviar los síntomas de la EA también han demostrado ser efectivos en APP23. Utilizando vacunas se ha reducido el nivel y la toxicidad de beta-amiloide. El entrenamiento físico y cognitivo son también utilizados en este modelo y han demostrado proveer mejoras en el desempeño de los ratones en diversas pruebas conductuales (Bilkei-Gorzo, 2014).

Reducir los niveles de beta-amiloide es probablemente un prerrequisito para frenar o al menos disminuir la progresión de la EA. Sin embargo, para mejorar las capacidades cognitivas la restitución del número neuronal en las áreas cerebrales afectadas es crucial. Se encontró que un antagonista adrenoreceptor prevendría los déficits mnésicos al reducir los procesos inflamatorios e incrementar la liberación de sustancias anti-inflamatorias (Bilkei-Gorzo, 2014; Katsouri et al., 2013).

### **Modelo 3xtg AD**

3xtg AD fue creada en 2003 (Oddo et al., 2003). Esta línea expresa la proteína humana tau, el APP, que es el precursor del beta-amiloide, y la presenilina. Se considera que presenta alta validez aparente porque la presencia y la dinámica de los cambios patológicos son muy similares a los que se presentan en humanos. La acumulación intracelular de beta-amiloide es el primer evento en el desarrollo de la enfermedad en estos roedores seguido por la hiperfosforilación de la proteína tau, sustancia que en su condición hiperfosforilada es considerada esencial para el desarrollo de la patología (Mendez, 2002), junto con el depósito extracelular de beta-amiloide y la aparición de neurofilamentos emparejados intracelulares de tau hiperfosforilado. Estos cambios a nivel molecular son acompaña-

dos por una significativa pérdida de neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, lo que afecta la señalización neuronal. En estudios por imágenes se ven alteraciones en el procesamiento de la glucosa en áreas cerebrales similares a aquellas en pacientes con EA (Bilkei-Gorzo, 2014).

El fenotipo comportamental de ratones 3xtg AD muestra similitudes con aquellas observadas en pacientes con EA: déficits cognitivos, (donde la memoria episódica se pierde en primer lugar), cambios en el ritmo circadiano, ansiedad y agitación. Además las hembras con alteraciones en la producción de estrógeno muestran una acumulación de beta-amiloide y déficits en el aprendizaje, de manera similar a lo que ocurre en las mujeres post-menopáusicas (Bilkei-Gorzo, 2014).

Se descubrió que el tau hiperfosforilado tiene un rol fundamental en el proceso de muerte neuronal. Esta patología se vio también exacerbada por tau debido a procesos inflamatorios, por lo que se determinó que las infecciones en las personas mayores podrían ser un probable factor de riesgo para desarrollar EA. Además este modelo permitió investigar como factores de riesgo la dieta alta en grasa, la diabetes o las lesiones cerebrales producidas por traumatismos, que influyen en el desarrollo de patologías tipo Alzheimer a nivel molecular. Al probar las terapéuticas farmacológicas utilizadas en humanos para tratar la EA este modelo respondió adecuadamente, aunque no quedó libre de falsos positivos. En cuanto a otras estrategias terapéuticas de conocida eficacia, se mostraron igual de eficaces que 3xtg AD, entre ellas: entrenamiento mental, físico y suplementos dietarios. También terapias novedosas que fueron efectivas en otros modelos transgénicos también lograron aliviar los síntomas tipo alzheimer en ratones 3xtg AD (Bilkei-Gorzo, 2014).

### **Epidemiología y sintomatología de la Enfermedad de Parkinson**

La EP es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta al 1% de la población por sobre 55 años (von Campenhausen et al., 2005). En la EP lo más patognomónico son los *síntomas motores*, aunque también se conoce que se manifiestan *síntomas no motores* como el deterioro cognitivo y el desarrollo de demencia, que acompañan comúnmente el avance de la enfermedad (Ibarretxe-Bilbao, 2011). Aunque es la segunda patología neurodegenerativa subcortical más común (siendo la más frecuente la demencia vascular dentro de los procesos neurodegenerativos subcorticales), la EP es la que más compromete la autonomía del sujeto y por lo tanto causa la mayor discapacidad. Hay tres síntomas motores muy propios de esta enfermedad: temblores, rigidez y bradiquinesia (Kaufman, 2001).

### **Etiología y modelos animales de la Enfermedad de Parkinson**

En la EP se ven afectadas áreas cerebrales esenciales para el control motor, la conexión entre la sustancia nigra y el cuerpo estriado (Benito-Leon, 1997). El cuerpo estriado recibe su ingreso dopaminérgico por la *vía nigro-estriatal*. La degeneración progresiva de esta vía genera un déficit dopaminérgico en el cuerpo estriado y los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson se manifiestan al haber una reducción del 80% de dopamina en el cuerpo estriado (Betardet, 2002).

A través de la utilización de modelos animales se asoció el déficit dopaminérgico con los síntomas de la EP y se descubrió el tratamiento con *levodopa (L-DOPA)* para compensar la pérdida dopaminérgica. La utilización de L-DOPA es actualmente fundamental para el tratamiento de la EP dado que inhibe los síntomas por varios años aunque la utilización prolongada genere movimientos involuntarios. Debe remarcar que ante la falta de respuesta al L-DOPA debería

replantearse el diagnóstico. La utilización de modelos animales en el caso de la EP debe apuntar a esclarecer la patogénesis y a descubrir tratamientos efectivos para esta dolencia (Betardet, 2002; Kaufman, 2001).

Así como la EA, la EP es difícil de diagnosticar en estadios iniciales de la enfermedad y los biomarcadores no garantizan el diagnóstico temprano (Benito-Leon, 1997), si bien se están desarrollando investigaciones para encontrar biomarcadores que efectivamente permitan diagnosticar la enfermedad en sus estadios tempranos (Deng, 2012).

A continuación se seleccionan los modelos más utilizados en la investigación de la EP, que significan un importante aporte en el área.

### **Modelo 6-OHDA**

6-hidroxidopamina (6-OHDA) es el modelo clásico para estudiar la EP. Este compuesto no cruza las barreras sangre-cerebro por lo que requiere inyecciones directas en la sustancia nigra pars compacta (SNpc) o el estriado. A nivel neuronal, las inyecciones en el SNpc destruyen alrededor del 60% de las neuronas contenedoras de tirosina hidroxilasa en esta área cerebral con la subsecuente pérdida de las terminales de tirosina hidroxilasa en el estriado. La tirosina hidroxilasa es una enzima responsable de catalizar la conversión del aminoácido L-tirosina a dihidroxifenilalanina (Dopa) precursora de la dopamina que se ve alterada en la EP. Muchos investigadores han inyectado 6-OHDA directamente en el estriado para acabar con las terminales de tirosina hidroxilasa ya que se cree que estas terminales mueren antes que las neuronas en el SNpc en la EP. 6-OHDA no produce agregados proteínicos o estructuras similares a los cuerpos de Lewy como si se observa en la EP.

Este modelo se ha utilizado para probar la eficacia de diferentes terapias contra la EP. Lo que hace al modelo 6-OHDA un candidato atractivo es que crea lesiones en la vía dopaminérgica nigroestriada similar a aquellas lesiones que se observan en la EP. El modelo 6-OHDA, sin embargo, no imita adecuadamente todas las expresiones clínicas de la enfermedad de Parkinson ni resulta en la formación de cuerpos de Lewy que son observados en pacientes con Parkinson. Más allá de estas limitaciones las lesiones producidas por 6-OHDA han servido para probar la eficacia de compuestos antiparkinsonianos (Betardet, 2002).

### **Modelo Metanfetamina**

Metanfetamina es un derivado de las anfetaminas y tiene efectos neurotóxicos en el sistema nervioso causando no sólo déficits funcionales sino también alteraciones estructurales. Se han visto alteraciones en las terminales nerviosas dopaminérgicas y serotoninérgicas, como también pérdida neuronal en roedores luego de una administración de grandes dosis de metanfetaminas. La administración de metanfetaminas crea una merma al nivel de las terminales nerviosas dopaminérgicas. Sin embargo, los mecanismos por los que las metanfetaminas alteran el funcionamiento cerebral son poco claros. El modelo metanfetamina es un modelo preciso para estudiar la merma dopaminérgica en el cuerpo estriado. Las mayores desventajas de este modelo es que los cambios histológicos presentes en la enfermedad de Parkinson no han sido observados. A su vez, algunos autores discuten la confiabilidad de este modelo (Betardet, 2002; Jackson-Lewis et. al., 2012).

### **Validez de los modelos**

El concepto de validez en estos modelos ha sido ampliamente discutido y deben tomarse recaudos a la hora de llevar a cabo este tipo de experimentos y de analizar sus resultados. Escorihuela (1998)

analizó cada tipo de validez:

- La *validez aparente* se refiere a la similitud fenomenológica del trastorno y del modelo con el que se lo pretende explicar. En este sentido, ciertos trastornos que para su diagnóstico se basan en el relato subjetivo del sujeto son muy difíciles de estudiar en modelos animales. Por ejemplo, para un modelo que intente emular disquinesia, la validez aparente dependerá de si los movimientos anormales reflejan aquellos observados en los humanos (Brooks, 2009).

- La *validez predictiva* hace referencia a que los resultados obtenidos por farmacología o tratamientos en animales reflejen adecuadamente los efectos en humanos. Cada modelo debe evaluarse en busca de la existencia de posibles *falsos positivos*, teniendo efecto terapéutico en los animales utilizados para la investigación pero no en sujetos humanos, y *falsos negativos*, teniendo efecto nulo o mínimo en el modelo pero siendo adecuados en personas (Brooks, 2009)

- La *validez de constructo* hace referencia a la consistencia teórica, al hecho de que se mida aquello que se pretenda medir. Esto implica asumir que muchas teorías sobre la psicopatología en el hombre son extrapolables a los animales en los que se pretende investigar. Esta validez está en constante cambio, se debe pensar de forma dinámica, ya que el conocimiento y las teorizaciones sobre la psicología y la neurología está en permanente evolución. Se considera que los modelos animales presentan una adecuada validez de constructo si los procesos neurobiológicos que subyacen a lo que se pretende medir son similares en animales y humanos. Por ejemplo, el tratamiento de L-DOPA fue descubierto a partir de la experimentación con animales y el mismo, al afectar de la misma manera el sistema nervioso humano, demostró tener efectos positivos en el tratamiento de Parkinson (Brooks, 2009)

- En último lugar, debe considerarse la *validez convergente* de los modelos y observar si los resultados observados en un modelo se correlacionan con aquellos de otros modelos que pretenden medir o simular los mismos constructos (Escorihuela, 1998).

### **Conclusiones**

El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión de los principales modelos animales, específicamente en roedores, para investigar las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Se tuvieron en consideración los modelos animales de mayor utilización y se describieron los criterios de validez de los mismos.

Si bien los modelos no son perfectos ayudan a emular síntomas clave de estas patologías, y así a investigar los procesos por los cuales se expresan éstos, y las alternativas para disminuir la manifestación de los mismos. Es un campo de la Psicología que en nuestro país no presenta mayor promoción y muchas veces no es tenido en cuenta. Para ahondar en el estudio de una gran variedad de patologías, no sólo las que aquí se presentan, se requerirían desarrollos en este campo, lo que podría brindar información que por medio de la investigación clínica resulta muy difícil de alcanzar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ardila, R. (1986). Significado y necesidad de la psicología comparada. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 18(2), 157-169.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (Eds.) (2007). *Neuroscience* (2). Lippincott Williams & Wilkins.
- Beckmann, N., Schuler, A., Mueggler, T., Meyer, E. P., Wiederhold, K. H., Staufenbiel, M., & Krucker, T. (2003). Age-dependent cerebrovascular abnormalities and blood flow disturbances in APP23 mice modeling Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience*, 23(24), 8453-8459.
- Benito-León, J., Porta-Etessam, J., & Bermejo, F. (1997). [Epidemiology of Parkinson disease]. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 13, 2-9.
- Betarbet, R., Sherer, T. B., & Greenamyre, J. T. (2002). Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays*, 24(4), 308-318.
- Bilkei-Gorzo, A. (2014). Genetic mouse models of brain ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacology & therapeutics*, 142(2), 244-257.
- Boncristiano, S., Calhoun, M. E., Kelly, P. H., Pfeifer, M., Bondolfi, L., Stalder, M., & Jucker, M. (2002). Cholinergic changes in the APP23 transgenic mouse model of cerebral amyloidosis. *The Journal of neuroscience*, 22(8), 3234-3243.
- Bornemann, K. D., & Staufenbiel, M. (2000). Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), 260-266.
- Brooks, S. P., & Dunnett, S. B. (2009). Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(7), 519-529.
- Deng, Y., Zhang, Y., Duan, J., Xiong, Y., & Qing, H. (2012). An Overview of Endogenous Catechol-Isoquinolines and Their Related Enzymes: Possible Biomarkers for Parkinson's Disease. *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports*, 1(2), 59-67.
- Domjan, M. (2011). *Principios de aprendizaje y conducta*. Ed. Paraninfo, Madrid.
- Eisele, Y. S., Bolmont, T., Heikenwalder, M., Langer, F., Jacobson, L. H., Yan, Z. X., & Jucker, M. (2009). Induction of cerebral  $\beta$ -amyloidosis: intracerebral versus systemic  $\beta$  inoculation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 12926-12931.
- Escorihuela, R. M., & Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología conductual*, 6(1), 165-191.
- Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C. et al. (1995). Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*; 373: 523-527.
- Gonzales Salvador, T. (2000) Demencia corticales y subcorticales ¿donde esta la diferencia?. *Medicina Clinica*, 114(1), 15-22.
- Götz, J., Streffer, J. R., David, D., Schild, A., Hoerndli, F., Pennanen, L., & Chen, F. (2004). Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy. *Molecular psychiatry*, 9(7), 664-683.
- Heneka, M. T., Ramanathan, M., Jacobs, A. H., Dumitrescu-Ozimek, L., Bilkei-Gorzo, A., Debeir & Staufenbiel, M. (2006). Locus ceruleus degeneration promotes Alzheimer pathogenesis in amyloid precursor protein 23 transgenic mice. *The Journal of neuroscience*, 26(5), 1343-1354.
- Hernández, S. (2006). El modelo animal en investigaciones biomédicas. *Biomedicina*, 2(3), 252-256.
- Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin Set al. (1996). Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274: 99-102.
- Jackson-Lewis, V., Blesa, J., & Przedborski, S. (2012). Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 18, S183-S185.
- Kameyama T, Nabeshima T, Kozawa T. (1986). Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *J Pharmacol Methods* 1986; 16: 39-52.
- Katsouri, L., Vizcaychipi, M. P., McArthur, S., Harrison, I., Suárez-Calvet, M., Lleó, A., & Sastre, M. (2013). Prazosin, an  $\alpha$ -1-adrenoceptor antagonist, prevents memory deterioration in the APP23 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 34(4), 1105-1115.
- Kaufman, D. M. (2001). *Clinical neurology for psychiatrists*. Estados Unidos: W.B. Saunders Compañía.
- Lalonde, R., Dumont, M., Staufenbiel, M., Sturchler-Pierrat, C., & Strazielle, C. (2002). Spatial learning, exploration, anxiety, and motor coordination in female APP23 transgenic mice with the Swedish mutation. *Brain research*, 956(1), 36-44.
- Mar, J., Soto-Gordoa, M., Arrospide, A., Moreno-Izco, F., & Martínez-Lage, P. (2015). Fitting the epidemiology and neuropathology of the early stages of Alzheimer's disease to prevent dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 2.
- Menéndez, S., Padrón Pérez, N., & Llibre Rodríguez, J. D. J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253-261.
- Milgram, N. W. (2002). Central nervous system diseases: Innovative animal models from lab to clinic. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(4), 292.
- Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J. M., Femenía, T., García-Gutiérrez, M. S., García-Payá, M. E., Leiva-Santana, C., & Manzanares, J. (2008). Métodos de evaluación de trastornos cognitivos en modelos animales. *Review neurology*, 47, 137-145.
- Oddo, S., Caccamo, A., Kitazawa, M., Tseng, B. P., & LaFerla, F. M. (2003). Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 24(8), 1063-1070.
- Parachikova, A., Nichol, K. E., & Cotman, C. W. (2008). Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiology of disease*, 30(1), 121-129.
- Parlebás, P. (1981). *Contribución al léxico en las ciencias de la acción motriz*. París: INSEP.
- Payno, M., Villanueva, C., & Matías-Guiu, J. (2009). Modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 24(4), 255-262.
- Ruiz de Sánchez, C., Nariño, D., & Muñoz Ceron, J. F. (2010). Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer. *Acta neurol. colomb*, 26(3, supl. 1), 87-94.
- Ruiz de Sánchez, C., Nariño, D., & Muñoz Ceron, J. F. (2010). Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer. *Acta neurol. colomb*, 26(3, supl. 1), 87-94.
- Syková, E., Vorišek, I., Antonova, T., Mazel, T., Meyer-Luehmann, M., Jucker, M., & Bureš, J. (2005). Changes in extracellular space size and geometry in APP23 transgenic mice: a model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(2), 479-484.
- Vloeberghs, E., Van Dam, D., Coen, K., Staufenbiel, M., & De Deyn, P. P. (2006). Aggressive male APP23 mice modeling behavioral alterations in dementia. *Behavioral neuroscience*, 120(6), 1380.
- Vloeberghs, E., Van Dam, D., Engelborghs, S., Nagels, G., Staufenbiel, M., & De Deyn, P. P. (2004). Altered circadian locomotor activity in APP23 mice: a model for BPSD disturbances. *European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2757-2766.
- Voytko, M. L., & Tinkler, G. P. (2004). Cognitive function and its neural mechanisms in nonhuman primate models of aging, Alzheimer disease, and menopause. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 9, 1899-1914.
- Yue, X., Lu, M., Lancaster, T., Cao, P., Honda, S. I., Staufenbiel, M., & Li, R. (2005). Brain estrogen deficiency accelerates A $\beta$  plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19198-19203.