

ARTÍCULO TEÓRICO

THEORETICAL PAPER

# Modelos animales en roedores para el estudio de la esquizofrenia

## Animal Models in Rodents for the Study of Schizophrenia

Gladys Jáquez-Cabalceta, Andrea Mora-Gallegos, Jaime Fornaguera Trías

Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica

gjaquezcabalceta@gmail.com

**Cómo citar** Citation

Jáquez-Cabalceta, G., Mora-Gallegos, A., & Fornaguera Trías, J. (2017). Modelos animales en roedores para el estudio de la esquizofrenia. *PSIENCIA. Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica*, 9, doi: 10.5872/psiencia/9.2.61

**Recibido** Received

26 / 5 / 2016

**Aceptado** Accepted

19 / 8 / 2016

**Copyright**

© 2017 Jáquez-Cabalceta

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia Creative Commons [BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), lo que permite compartirlo o adaptarlo, sin fines comerciales, con indicación del autor y la fuente original.

This is an open access article under Creative Commons [BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license, which allows sharing or adapting it in any medium, without commercial purposes, giving credit to original author and source.

### Resumen

El cerebro humano es complejo y en muchos casos el estudio de enfermedades como la esquizofrenia (ESQ) plantea algunos problemas éticos y logísticos, por lo que a través de los modelos animales se trata de solventar estas dificultades. En el presente estudio se realiza una revisión sobre los modelos animales existentes para el estudio de la ESQ que de algún modo simulen los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos, como por ejemplo, modelos farmacológicos, de desarrollo, de lesión y genéticos, dentro de los cuales, algunos modelos presentan una mayor validez predictiva, aparente y de constructo que otros. Sin embargo, la aplicación de uno u otro modelo va a depender de la hipótesis relacionada con la ESQ que se desee probar. La hipótesis más desarrollada y aceptada hasta el momento, es la que considera que las causas de la ESQ se encuentran principalmente asociadas con el desarrollo cerebral temprano. En esta revisión se presentan los principales síntomas reproducidos en cada modelo y se mencionan las pruebas conductuales más utilizadas. En general, todos los modelos aportan información relevante para tratar de entender la etiología de la enfermedad, sin embargo, los modelos del desarrollo parecen simularla de forma más fidedigna.

### Palabras clave

Esquizofrenia, Modelos animales, Modelos del desarrollo, Modelos farmacológicos, Modelos de lesión, Modelos genéticos.

### Abstract

The human brain is complex and in many cases the study of human diseases like schizophrenia (SCH) showed ethic and logistic difficulties and through animal models we can solve some of these issues. In the present study, we conducted a review about animal models in the study of schizophrenia that simulate at least in some way the positive, negative and/or cognitive symptoms, for example: developmental models, pharmacological models, lesion and genetic models, and among them, some models showed higher predictive value, face value and construct value than others. However, the application of one model or another is going to depend on the hypothesis related to the SCH that we want to prove. The most accepted and developed hypothesis so far, is the one that considers that SCH causes are related mainly with the early developmental brain. In this review, we present the main symptoms reproduced in each model and mention the most used behavioral tests. In general, all of these models, bring information in different ways to understand the etiology of this disease, however, the developmental models simulate it in a more reliable way.

### Keywords

Schizophrenia, animal models, developmental models, pharmacological models, lesion models, genetic models.

## Causas, Incidencia y Prevalencia

La esquizofrenia (ESQ) es un desorden mental crónico cuyos síntomas (positivos, negativos y cognitivos) se presentan, en la mayoría de los casos, entre la adolescencia y la adultez temprana (Eyles, Feldon & Meyer, 2012; Gogtay, Vyas, Testa, Wood, & Pantelis, 2011). Las causas de la ESQ son aún un punto de debate, sin embargo, la teoría más aceptada y desarrollada hasta el momento sugiere que es un desorden del desarrollo cerebral temprano (Eyles et al., 2012; Piper, Beneyt, Burne, Eyles, Lewis & McGrath, 2012). Otras causas que incrementan el riesgo de desarrollar la ESQ se relacionan con factores ambientales, problemas obstétricos, hipoxia fetal, estación climática en la que ocurre el nacimiento, infección de la madre durante el embarazo, función inmunológica de la madre, estrés maternal o prenatal, malnutrición prenatal y bajos o altos índices de masa corporal de la madre, abuso del cannabis, o paternidad y/o maternidad tardía (Leeson, Harrison, Ron, Barnes & Joyce, 2012; McGrath, Mortensen, Visscher & Wray, 2013; Os, Kenis, & Rutten, 2010). Por lo tanto, la ESQ se cataloga como un trastorno multifactorial influenciado por factores tanto genéticos como ambientales (Jones, Watson & Fone, 2011; Os et al., 2010). De hecho, hijos de ambos padres esquizofrénicos tienen un 46% de mayor riesgo de sufrir la enfermedad (Rapp & Bachevalier, 2013).

Se dice que la ESQ afecta aproximadamente al 0,48%-1% de la población general (Gireud, Sirisaengtaksin & Bean, 2014; Jones et al., 2011; Simeone et al., 2015), aunque existe controversia en cuanto a su incidencia, debido a que algunos autores reportan que se distribuye de manera similar en el mundo (Jablensky et al., 1992), mientras que otros autores encuentran diferencias en ambientes rurales y urbanos (McGrath, Saha, Welham, El Saadi, MacCauley & Chant, 2004; Saha et al., 2005), reportando una mayor incidencia en las zonas urbanas independientemente del estatus social (Sutterland et al., 2013; Tandon et al., 2008). En relación al género, se ha encontrado una incidencia más temprana en la aparición de síntomas psicóticos en hombres en comparación con las mujeres (Abel, Drake & Goldstein, 2010; Jones et al., 2011; McGrath 2005; Tandon et al., 2008), siendo la edad de inicio de la enfermedad en los hombres entre los 18 y los 25 años, mientras en las mujeres este rango oscila entre los 25 y los 35 años (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012). En Latinoamérica, la investigación realizada es escasa en relación con la prevalencia e incidencia de enfermedades mentales en general (Jiménez, Raventós & Escamilla 2011). Hasta la fecha, solamente se pudo encontrar un artículo que reporta la prevalencia de ESQ de latinoamericanos residentes en Estados Unidos (Colombia, Perú, Puerto Rico) y es de 0,6% a 1,8% (Vicente, Rioseco, Saldivia, Kohn & Torres, 2005).

## Estudio de la ESQ

Según lo expuesto por Eyles et al., (2012), el estudio de la ESQ enfrenta múltiples problemas tanto logísticos como éticos. Uno de ellos, es que esta enfermedad es difícil de estudiar, debido, entre otros factores, a que los pacientes no muestran uniformidad en la presentación de los síntomas (Young, Zhou & Geyer, 2010) y a que es difícil saber con exactitud la aparición de los mismos, aunque normalmente se da en la post adolescencia (Jones et al., 2011). Adicionalmente, los síntomas pueden aparecer de manera aislada en el transcurso de la vida de la persona (Hare et al., 2010). En este sentido se podría considerar alguna variante genética que permita realizar el diagnóstico temprano de la ESQ, sin embargo, aún se desconocen estos marcadores. Todos los factores anteriormente mencionados, dificultan el diagnóstico, sin mencionar las dificultades técnicas (además de éticas) y temporales para estudiar el desarrollo cerebral en seres humanos. En este sentido, aunque existiera la posibilidad de realizar investigaciones desde la ontogenia, esto tomaría décadas, sería muy costoso y complicado metodológicamente (Eyles et al., 2012).

Por tanto, para tratar de subsanar los problemas o dificultades que se mencionaron anteriormente, el uso de modelos animales constituye una opción considerable, que permite ser una alternativa para reducir algunos problemas éticos y logísticos (Meyer & Feldon 2010). Estos modelos permiten realizar aportes que son importantes para entender la etiología de la enfermedad y posiblemente, para proponer tratamientos más acertados y efectivos en el futuro (Lipska & Weinberger 2000). Como todos los modelos, también presentan limitaciones, pero aportan información útil para plantear hipótesis acerca de las causas o mecanismos subyacentes a la ESQ (Marcotte, Pearson & Srisvastava, 2001).

Los modelos para el estudio de la ESQ en roedores (MPER), necesitan tanto modelos para la inducción de la enfermedad como modelos cognitivo-conductuales para el estudio de las manifestaciones de los síntomas de la ESQ (MCESE) trasladando la sintomatología humana a comportamientos medidos en roedores. Estos incluyen diversos análisis conductuales y aunque algunos comportamientos son equivalentes en humanos y roedores (como la inhibición por prepulso, ver Tabla 1) ciertos síntomas en humanos (como las alucinaciones), son difíciles de modelar utilizando animales como sujetos experimentales. Para ello, Nestler & Hyman (2010) proponen que la comunidad científica tenga criterios para juzgar la calidad de un modelo animal y proponen 3 tipos de validez: de constructo, la validez aparente y la predictiva. La validez de constructo se refiere a que al reproducir los factores de riesgo de la etiología de la enfermedad, se obtienen los cambios neuroanatómicos y bioquímicos presentes en la misma (McGonigle & Ruggeri, 2014; Nestler & Hyman, 2010). La validez aparente se refiere a que un modelo simula las anomalías bioquímicas, neuroanatómicas y de comportamiento presentes en la enfermedad (síntomas) (McGonigle & Ruggeri, 2014; Nestler & Hyman, 2010). La dificultad que presenta este tipo de validez, es por tanto, que en un desorden complejo como la ESQ hay una gran varianza entre individuos en cuanto a los síntomas y por ello es difícil de modelar de manera precisa. Por último, la validez predictiva o farmacológica implica que el modelo responde de una manera particular a los tratamientos farmacológicos que se utilizan en seres humanos para tratar dicha condición (McGonigle & Ruggeri, 2014; Nestler & Hyman, 2010), es decir, que si las anomalías generadas por el modelo se revierten con los mismos fármacos que se utilizan para tratar la enfermedad en humanos, se presenta una alta validez predictiva. En conclusión, un modelo "ideal" debería tener una alta similitud con la enfermedad en humanos en cuanto a sus bases genéticas, los mecanismos bioquímicos subyacentes, los cambios fisiológicos y anatómicos que se presenten en la enfermedad y además, una respuesta similar a fármacos ya conocidos para el tratamiento de la condición patológica (McGonigle & Ruggeri, 2014).

Tabla 1. Síntomas presentes en la ESQ, sus respectivos análogos en roedores y pruebas conductuales para medirlos encontradas en la literatura.

	Humanos	Roedores	Pruebas en Roedores	Referencias
<b>Posi- tivos</b>	Alucinaciones	Hiperactividad locomotora, estereotipia, disminución en la PPI(PPI)*	Hiperactividad locomotora espontánea, inducida (drogas psicotomiméticas o novedad) en CA o Aparato Photocell Beam, orofacial discinecia, PPI**.	Basta-Kaim et al. 2015; Ernst et al. 2012; Le Pen et al. 2011; Millan et al. 2014; Powell & Miyakawa, 2006; Young et al. 2010
	Comportamiento bizarro	Estereotipia *	Orofacial discinecia (OD), Prueba de movimiento de cabeza (PMC)	
	Pensamiento desorganizado	No existe un equivalente de este síntoma en roedores	Por lo tanto no existen pruebas para medir este síntoma	
<b>Nega- tivos</b>	Aislamiento social	Aislamiento y agresividad social	Prueba de interacción social (PIS) con sus variantes	Barnes et al. 2014; Le Pen et al. 2011; Millan et al. 2014; Young et al. 2010; Powell & Miyakawa, 2006
	Anhedonia	Anhedonia	Preferencia y consumo de sacarosa y expresiones faciales debido al consumo de sacarosa**, autoestimulación intracraneal	

	Apatía	Falta de motivación y anticipación de recompensa a estímulos positivo	Pruebas de: Recompensa social, Preferencia de lugar asociado a un estímulo recompensante. Pruebas que utilizan esfuerzo para obtener una recompensa y Locomoción anticipatoria a un estímulo positivo y Prueba de efecto de contraste sucesivo	
	Aplanamiento afectivo y alogia	Falta de contacto olfatorio, grooming social y vocalizaciones ultrasonicas	Medición de dichos comportamientos	
<b>Cognitivos</b>	Disminución en la memoria de trabajo	Disminución en la memoria de trabajo	Laberinto Radial de 8 brazos, Alternancia espontánea en el Laberinto Y (LY), Laberinto de Agua de Morris (LAM)	Bussey et al 2012; Le Pen et al. 2011; Young et al. 2010; Powell & Miyakawa, 2006
	Déficit en atención y procesamiento de la información	Déficit en atención y procesamiento de la información	PPI, Inhibición Latent (LI), Set de Atención cambiante, Prueba de Tiempo de	

			reacción Serial de 5 opciones (5- CSRT)
	Déficit en flexibilidad de aprendizaje	Dedficit en flexibilidad de aprendizaje	Aprendizaje reverso en las Pruebas: Laberinto Y(LY) y Laberinto Acuático de Morris (LAM)
	Déficit en la función ejecutiva	Déficit en la función ejecutiva (Impulsividad, comportamie ntos perseverantes )	Prueba de Tiempo de reacción Serial de 5 opciones (5- CSRT)

**Nota:** \*\* Prueba de PPI: es tomado como síntoma positivo y cognitivo por algunos autores (Le Pen et al., 2011; van der Buuse, 2006; Powell & Miyakawa, 2006)

En la investigación de la ESQ se dividen diferentes conductas según el tipo de síntoma presente: positivos, negativos, cognitivos e inhibición por prepulso (ver Tabla 1). Se propone que los síntomas positivos de la ESQ, como alucinaciones o pensamientos anormales se deben a una disfunción dopaminérgica (para más información Howes & Kapur, 2009). Sustancias que causan alucinaciones, como por ejemplo la amfetamina, aumentan la cantidad de dopamina (DA) disponible en la hendidura sináptica (Farnia & Golshani, 2016). Estas mismas sustancias causan en roedores hiperactividad locomotora y comportamientos estereotípicos como la discinesia (Iversen & Iversen, 2007; Sun, Hu & Li, 2009). Por lo tanto, se trasladan las alucinaciones en humanos a la hiperlocomoción y estereotipias en roedores y para esto, se utilizan pruebas ya debidamente validadas para medir dichos comportamientos, como lo es por ejemplo, la prueba de Campo Abierto (CA) (ver Tabla 1).

Los síntomas negativos presentes en la ESQ son por ejemplo, el aplanamiento afectivo, aislamiento social, anhedonia, alogia, entre otros (ver Millan, Fone, Steckler & Horan, 2014), donde síntomas como el aplanamiento afectivo y la alogia son difíciles de medir en roedores, sin embargo, el aislamiento social y la anhedonia que están relacionadas con un déficit en los sistemas de recompensa cerebrales (Barnes, Der-Avakian & Markou, 2014; Trezza, Campolongo & Vanderschuren, 2011) y la falta de motivación, son comportamientos que se pueden medir en roedores (Millan et al., 2014; Trezza et al., 2011). Para ello, se utilizan pruebas como: Prueba de Interacción Social (PIS), Prueba de Preferencia a la Sacarosa (PPS), entre otras (ver Tabla 1). Es importante mencionar que los síntomas negativos tienen una baja validez predictiva, ya que en la ESQ en

humanos, al contrario de lo que se observa en animales, los fármacos no han sido muy efectivos (Millan et al., 2014).

Dentro de los síntomas cognitivos observados en la ESQ, se encuentran déficits en memoria, atención y procesamiento de la información, entre otros (ver Tabla 1). Algunas de las áreas cerebrales implicadas en las deficiencias cognitivas de la ESQ son: la corteza prefrontal y el hipotálamo (revisado en: Bussey et al., 2012; Le Pen, Bellon, Krebs & Jay, 2011). Los síntomas cognitivos presentan la ventaja sobre los otros síntomas, de que pueden trasladarse directamente a roedores (alta validez aparente), únicamente adaptando el tipo de prueba para medirlos, como por ejemplo, la batería de pruebas de atención cambiante (*task-shifting*) que en humanos equivale a la Prueba de Wisconsin (Egerton, Reid, Mckerchar, Morris & Pratt, 2005). Sin embargo, es importante mencionar que muchos de estos síntomas muestran solo una mejoría discreta al utilizar antipsicóticos de segunda generación (Lesh, Niendman, Mizenberg & Carter, 2011).

El presente artículo pretende recopilar, resumir y actualizar la información existente sobre los modelos más utilizados para estudiar la ESQ, integrando en un solo lugar gran parte de las estrategias metodológicas que de manera dispersa han sido publicadas en numerosos artículos. Pretende así dar una panorámica sobre las ventajas y desventajas de los diferentes acercamientos, y de su posible utilidad para entender mejor esta condición patológica tan compleja.

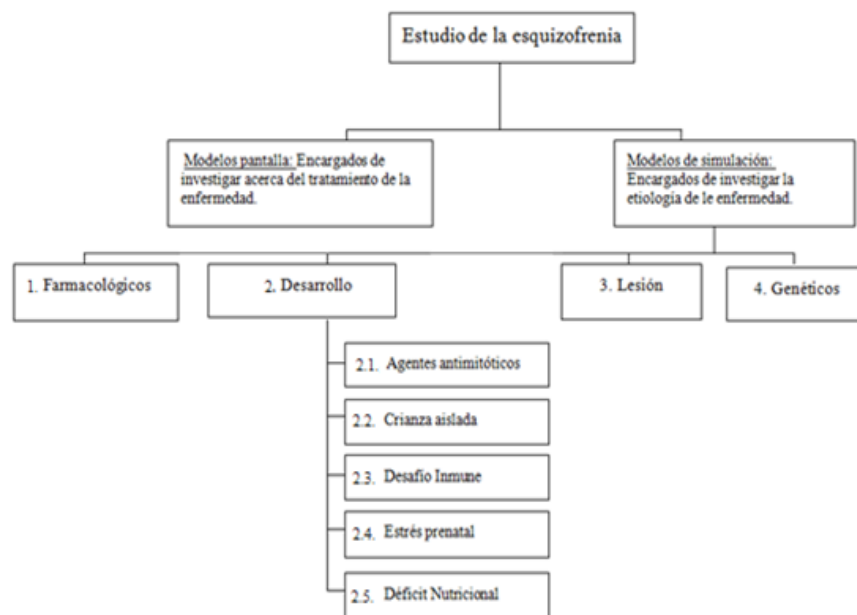
### Modelos animales para el estudio de la ESQ en roedores (MPER)

Los modelos animales y específicamente los que se implementan con roedores, son de suma importancia para el estudio de los síntomas de la ESQ y otras enfermedades psiquiátricas, pues con ellos se pueden estudiar mecanismos cerebrales subyacentes (por ejemplo, neuroquímicos). Los roedores de laboratorio presentan la ventaja de que son genéticamente muy homogéneos, por lo que la variabilidad en ese aspecto no será un factor que intervenga de gran forma a la hora de sacar conclusiones. Adicionalmente, se puede estudiar el progreso de la enfermedad desde muy temprana edad y a través de varias generaciones, sin que el estudio tome mucho tiempo debido al corto ciclo de vida de ratas y ratones. Otra ventaja es que (considerando todas las normas de la ética animal) se pueden hacer estudios un poco más invasivos para medir cambios bioquímicos y moleculares, el efecto de la delección o mutación de algún gen, entre otros, que no se podrían realizar en seres humanos. De ahí la importancia del análisis, el estudio y la validación de los modelos animales, aún más en enfermedades como la ESQ de la que aún se conoce poco y que perjudica al individuo en el ámbito social, laboral y personal (Opler & Susser 2005).

Experimentalmente, se han creado varias cepas de rata a partir de *Rattus norvegicus*. Las más frecuentemente utilizadas son: Sprague Dawley, Wistar, Lister-Hood y Long-Evans. De igual forma, se utilizan ratones (*Mus musculus*) a partir de los cuales se han desarrollado muchas más cepas: puras, híbridas, o ratones transgénicos (que presentan alguna mutación específica para el interés de estudio). Estos son mayormente utilizados en los modelos genéticos. De las cepas puras clásicas están la BALB/c, y la C57, entre otras (para más información consultar: Hedrich, 2004).

Por otra parte, tomando como base la división propuesta por Ellenbroek (2010) los MPER se dividen en: modelos pantalla (encargados de estudiar tratamientos farmacológicos de la ESQ que se ajusten mejor a los requerimientos de la enfermedad) (Arnt, 2000) y modelos de simulación. Estos últimos están enfocados en el estudio de la etiología de la ESQ y se abordarán en esta revisión. Los modelos de simulación están

compuestos por los modelos farmacológicos, los de desarrollo, los de lesión y los genéticos (ver Figura 1).



**Figura 1.** Clasificación de modelos para el estudio de la ESQ según Ellenbroek (2010), Koenig et al. (2014) y Carpenter & Koenig (2008).

## Modelos de simulación

Pretenden “modelar” la mayoría de componentes de la enfermedad. Para ello, la ESQ debe ser provocada para posteriormente estudiar los síntomas resultantes (Ellenbroek, 2010) (ver Tabla 1).

### 1. Modelos farmacológicos (MF)

Este modelo se centra en estudiar los mecanismos moleculares de la ESQ y existen dos grandes hipótesis sobre su etiología que respaldan estos modelos: la dopaminérgica y la glutamatérgica. La primera plantea que la psicosis presente en la enfermedad es debida a un aumento en la neurotransmisión de dopamina (DA), ya que drogas que provocan hiperdopaminergia también causan psicosis, mientras que drogas que disminuyen la neurotransmisión de DA provocan lo opuesto (Revisado en Gireud, Sirisaengtaksin & Bean, 2014). La hipótesis glutamatérgica por su lado propone que el silenciamiento de los receptores ionotrópicos de glutamato (NMDA) causa psicosis además de otros síntomas (Tsai & Coyle, 2002; Jones et al., 2011), por lo que sustancias antagonistas de los receptores NMDA (RNMDA), como la fenciclidina (PCP, por sus siglas en inglés), el MK-801, y la ketamina, entre otras, son responsables de síntomas psicóticos presentes en la ESQ e incluso causan liberación de DA (Gireud et al., 2014). Los modelos farmacológicos, tratan de simular los síntomas de la enfermedad mediante el uso de las sustancias anteriormente citadas (Ellenbroek 2010). Este modelo, dependiendo de las sustancias que se utilicen, induce la mayoría de los síntomas del espectro de la ESQ, aunque presenta la desventaja de que los síntomas se



presentan por un corto periodo de tiempo comparado con lo que realmente sucede con la enfermedad en humanos.

Las anfetaminas han sido utilizadas frecuentemente y evocan los síntomas positivos de la enfermedad en seres humanos (ver Tabla 1). Se ha observado que la administración repetida de anfetamina, de igual forma, puede causar daños estructurales y neuroquímicos (Jones et al., 2011). Lodge & Grace (2012) encontraron que ratas tratadas con anfetamina presentan una mayor actividad dopaminérgica en la región medial del área tegmental ventral, involucrada en el procesamiento de la información, especialmente en procesos de recompensa (ver Geisler & Zahm, 2005).

Otro de los modelos farmacológicos más utilizados, es el PCP (Jones et al., 2011). El PCP y otras sustancias (como el MK-801 y la ketamina), son antagonistas no competitivos de los RNMDA (Tsai & Coyle, 2002) y provocan una disfunción en el sistema glutamatérgico. Estas drogas se pueden administrar de manera crónica, subcrónica o aguda, y se ha encontrado que existe una diferencia en los cambios producidos según la dosis de la droga a utilizar (ver: Castañé, Santana & Artigas, 2015). Al igual que en otros modelos, estas drogas provocan diferentes síntomas negativos, positivos y cognitivos encontrados en la ESQ en el ser humano, de ahí su validez aparente (ver Tabla 1). También se ha encontrado una reducción en las neuronas productoras de parvalbúmina en la corteza prefrontal y el hipocampo (Jones et al., 2011) lo cual concuerda con hallazgos en estudios *postmortem* de pacientes esquizofrénicos (Mellios, Huang, Baker, Galdzicka, Ginns & Akbarian, 2009).

La administración crónica de sustancias como la ketamina, produce síntomas negativos y positivos (Monte et al., 2013) (ver Tabla 1) e incluso produce cambios a nivel genético, específicamente en genes relacionados con la neurotransmisión gabaérgica de la corteza prefrontal (Tan, Rudd & Yew, 2011). Se ha comprobado además que el MK-801 provoca daños en los procesos de aprendizaje, lo cual podría estar relacionado de alguna manera con los daños cognitivos que se observan en pacientes con esquizofrenia (Talpos et al., 2015). Recientemente, se ha propuesto que la serotonina también juega un papel importante en la regulación glutamatérgica, por tanto, es igualmente un neurotransmisor implicado en la sintomatología de la ESQ, principalmente en los déficits cognitivos (para más información ver: Aranda, Santiago, Pérez & Villa, 2015).

Los modelos farmacológicos fueron de los primeros utilizados en la historia del estudio de la ESQ, pero actualmente son poco utilizados comparados con otros modelos. Sin embargo, se siguen utilizando para la búsqueda de nuevos fármacos en el tratamiento de la enfermedad (Park et al., 2014) y para investigar nuevas vías implicadas, como la vía serotoninérgica. De los MF expuestos el que presenta hallazgos más consistentes es el modelo de PCP, a causa de que en él se observan tanto síntomas negativos como cognitivos, no obstante, se ha encontrado que estos últimos no son revertidos con antipsicóticos (Redrobe, Bull & Plath, 2010) como haloperidol (Beraki, Kuzmin, Tai & Ogren, 2008). Queda claro que la DA y los RNMDA juegan un papel fundamental en la ESQ, aun cuando la hiperdopaminergia no es el único mecanismo responsable de la enfermedad, se sabe que es uno de sus rasgos más conspicuos. Otros MPER inducen un aumento en la transmisión dopaminérgica (Seeman, 2011), por lo que presentan alta validez de constructo y validez aparente. A pesar de ello, la validez aparente presenta ciertos vacíos puesto que muchos de los síntomas evocados no son exclusivos de ESQ, pues también se presentan en otras enfermedades neuropsiquiátricas.

## 2. Modelos del desarrollo

Estos modelos tienen sus bases en la hipótesis del neurodesarrollo, que plantea que eventos adversos durante la gestación o en el periodo perinatal están asociados con la

aparición y el desarrollo de la ESQ (Eyles et al., 2012) donde estudios epidemiológicos en humanos han aportado evidencia suficiente en ese sentido (Jones et al., 2011), por ejemplo, según lo expuesto por Lewis & Levitt (2002) la malnutrición, el estrés, la infección de la madre o las complicaciones obstétricas, pueden ser factores de riesgo para desarrollar ESQ, por consiguiente se utilizan como modelos, procedimientos que reproduzcan estos factores de riesgo. Entre ellos están: agentes antimetabólicos en la gestación, crianza aislada, desafío inmunológico, estrés prenatal y déficit nutricional (Koenig et al., 2014). De estos, Jones y colaboradores (2011) mencionan que los más utilizados corresponden a agentes antimetabólicos durante la gestación y crianza aislada, ya que reproducen muchos de los síntomas de la ESQ.

### 2.1. Agentes antimetabólicos

El modelo de agentes antimetabólicos durante la gestación, está basado en la teoría en humanos de que la etiología de la ESQ puede deberse a daños sutiles que afectan el desarrollo del sistema nervioso en el segundo trimestre del desarrollo fetal (Elmer, Sydnor, Guard, Hercher & Vogel, 2004). En este sentido, se ha propuesto el día de gestación 17 (DG 17) en roedores como un modelo clínico para investigar la ESQ (Moore, Jentsch, Ghajarnia, Geyer & Grace, 2006) debido a que, según lo encontrado por los autores, los daños producidos en el DG 17 han resultado ser más sutiles en comparación con el DG 15, donde se presentan daños más profundos que los observados en la ESQ (Jones et al., 2011) como por ejemplo, la microcefalia (Moore et al., 2006). Igualmente, en el DG 17 se han encontrado alteraciones muy similares a las encontradas en la ESQ (Jones et al., 2011), por ejemplo, reducción en el grosor del hipocampo, alteraciones en la función sensoriomotora (Braff, Grillon & Geyer, 1992; Moore et al., 2006), reducción de la corteza prefrontal medial, y la corteza parahipocámpal (Jones et al., 2011; Moore et al., 2006), y un aumento en la actividad de neuronas dopaminérgicas (Grace, 2015). Adicionalmente, tanto en pacientes con esquizofrenia como en modelos animales de la enfermedad se ha encontrado una alteración en la función normal del hipocampo, que le ha sido atribuido a una reducción en la expresión de la parvalbúmina en la región CA3 del hipocampo ventral y dorsal (Gill & Grace, 2014).

Por otra parte, según Koenig et al., (2014) los agentes antimetabólicos utilizados en la investigación del modelo del desarrollo son: el metilazoximetanol (MAM) y el arabinósido de citosina (Ara-C), siendo el MAM el más frecuentemente utilizado. Esta sustancia es una mitotoxina que induce perturbaciones específicamente en el momento de la proliferación del sistema nervioso central (pero no en otros órganos del embrión), produciendo lesiones en el ADN que pueden ocasionar cambios en el comportamiento y en la señalización de las neuronas (Kisby, 2013; Le Pen et al., 2011). En estos animales (ratas), se han logrado modelar una gran cantidad de síntomas positivos (por ejemplo hiperactividad locomotora o discinesia), negativos (problemas en interacción social) y cognitivos (procesamiento de información y memoria) (Gastambide et al., 2015) mencionados en la Tabla 1. Un aspecto importante es que los cambios en el comportamiento de ratas con MAM, se presentan a partir de la pubertad, similar a lo encontrado en la sintomatología de la ESQ en humanos (Jones et al., 2011; Moore et al., 2006).

Finalmente, según lo expuesto anteriormente, el modelo del desarrollo usando agentes antimetabólicos MAM, muestra tanto validez de constructo como también validez aparente. A pesar de esto, existen discrepancias con los resultados encontrados en relación con las deficiencias cognitivas. Esto podría deberse a diferencias en la cepa y además a una falta de estandarización general de los laboratorios en los protocolos utilizados en las diferentes pruebas como el laberinto acuático de Morris. Pese a la utilidad de este modelo, hay pocos estudios que relacionen MAM y los sistemas gabaérgicos y glutamatérgicos, hiperactividad y estereotipias inducidas por drogas

psicomotoras (anfetaminas, PCP, etc) y las que existen, no están actualizadas. Muchos estudios se han enfocado en áreas cerebrales, tales como la corteza prefrontal e hipocampo, pero podrían participar también otras regiones cerebrales subcorticales (Le Pen et al., 2011). Asimismo, la validez predictiva no está debidamente probada, ya que ha habido pocos estudios del efecto de los antipsicóticos para revertir síntomas ocasionados por el modelo. No obstante, Le Pen et al. (2011), observaron que los antipsicóticos fueron efectivos en el tratamiento de síntomas positivos en ratas. Los antipsicóticos (Valenti, Cifelli, Gill & Grace, 2011) y el diazepam (Du & Grace, 2013) redujeron la activación de neuronas dopaminérgicas de ratas MAM (Valenti et al., 2011). En general, el modelo provee suficiente información acerca de la importancia del neurodesarrollo y su posible papel en la ESQ e incluso es utilizado para probar nuevas drogas para mejorar algunos síntomas de la enfermedad (Gastambide et al., 2012; Gill et al., 2011). A pesar de lo expuesto, aún hacen falta más investigaciones que le den mayor solidez a las conclusiones planteadas.

## 2.2. Crianza aislada (IR, por sus siglas en inglés)

Este modelo consiste en el aislamiento de ciertos individuos (grupo de aislamiento) del resto de la camada (grupo control) de 6-9 semanas post-destete (21-28 días de edad) (Fone & Porkess 2008; Jones et al., 2011; Roncada et al., 2009). Se han reportado diferentes efectos en el comportamiento en ratas adultas sometidas a esta condición, los cuales se mantienen incluso después de la incorporación de los sujetos a un ambiente social donde puedan convivir con otras ratas (Pascual, Zamora & Valero, 2006). En este modelo se reproducen síntomas positivos (hiperactividad locomotora) (Watson, Marsden, Millan & Fone, 2012), negativos (déficit en IS, agresividad) y cognitivos (déficits en memoria, flexibilidad cognitiva) (ver Tabla 1).

Se dice que en conjunto todos estos cambios conductuales y neurobiológicos se deben a la afectación de áreas del cerebro que se han sugerido como centrales para la ESQ, como lo son la corteza prefrontal, la corteza cingulada y el hipocampo (Hermes, Li, Duman & Duman, 2011; McIntosh et al., 2013; Powell & Miyakawa, 2006). En ratas aisladas, se ha encontrado en estas áreas una reducción en la densidad de receptores para la DA (Jones et al., 2011; Toua, Brand, Möller, Emsley & Harvey, 2010). Adicionalmente, se ha encontrado un aumento de receptores NMDA en la corteza prefrontal (Toua et al., 2010), de modo que se sugiere que una disfunción en la actividad glutamatérgica podría contribuir a los déficits de comportamiento y/o cognitivos debidos al aislamiento (Marsden, King & Fone, 2011; Murphy et al., 2010). Interesantemente, se encontró que un agonista del glutamato (LY404039), revirtió la hiperactividad locomotora presente en ratas aisladas, lo que sugiere que esta sustancia podría ser utilizada como un antipsicótico en el tratamiento de la ESQ (para más información: Fabricius, Helboe, Fink-Jensen, Wortwein & Steiniger-Brach, 2011).

Basado en lo expuesto anteriormente, el modelo IR presenta una alta validez de constructo y aparente, porque se pueden observar cambios de comportamiento y neurobiológicos en roedores aislados, similares a los observados en pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, existe poca literatura relacionada que estudie la anhedonia y falta de motivación. Además, algunos resultados de PPI y pruebas cognitivas no son consistentes entre sí, posiblemente por las razones expuestas anteriormente: la cepa utilizada, la cantidad de individuos utilizados y la diversidad de protocolos de aislamiento. En cuanto a la validez predictiva, varios estudios han encontrado que antipsicóticos típicos y atípicos y nuevos tratamientos, revierten déficits cognitivos, PPI, la hiperactividad locomotora y los efectos del aislamiento social (Fabricius et al., 2011; McIntosh et al., 2013; Möller et al., 2013; Watson et al., 2012).

Este modelo generalmente requiere de mucho tiempo para llevarse a cabo, lo que puede aumentar los costos (Jones et al., 2011), no obstante, al ser un modelo ambiental y no invasivo para la madre, ni para las crías, es relativamente fácil de realizar y se puede combinar con otros modelos haciendo más robusto el paradigma para mejorar la investigación de la enfermedad.

### 2.3. Desafío inmunológico (DI)

Estudios epidemiológicos en humanos describen una asociación directa entre infecciones durante el primer trimestre de embarazo y la ESQ (Brown & Derkits, 2010; Meyer, 2015; Moreno et al., 2011). En roedores, el primer trimestre de embarazo corresponde al periodo entre el día 15 y el día 19 de gestación (Jones et al., 2011). A lo largo de los años, se han desarrollado varios modelos para probar la hipótesis de que las infecciones durante el embarazo constituyen un factor de riesgo para presentar desórdenes en el neurodesarrollo (Meyer, 2015; Meyer, Feldon & Fatemi, 2009). Se han estudiado por ejemplo, el efecto que tiene la exposición de un patógeno (viral o bacteriano) durante el neurodesarrollo utilizando infecciones bacterianas o virales, LPS, PolyI-C y citoquinas pro-inflamatorias, tanto en el periodo prenatal como en el neonatal (Meyer, Feldon & Fatemi, 2009; Koenig et al., 2014). El grado de afectación de las crías varía dependiendo del agente infeccioso que se utilice (Meyer et al., 2009), por tanto, existen diferentes opiniones acerca de cuál agente sería el más adecuado para modelar la ESQ.

De los modelos de infecciones virales y bacteriológicas se utilizan: la infección viral por la enfermedad de Borna (EB) y la influenza humana (IH) (Koenig et al., 2014). Al utilizar la EB, se trata de explicar cómo una infección persistente puede afectar el sistema nervioso y dejar como secuela enfermedades del comportamiento (Brnic et al., 2011; Hans et al., 2004). Esta enfermedad no causa daños citopáticos en el hospedero (Hans et al., 2004), sin embargo, el virus puede afectar la morfología de las sinapsis (incluso en presencia de BDNF), pero sin reducir la cantidad de las mismas. Esto podría afectar muchas de las funciones cerebrales, la cognición y el comportamiento (Brnic et al., 2011; Hans et al., 2004). A pesar de esto, existe literatura reciente en la que no se presenta una relación entre la EB y la ESQ (Hornig et al., 2012; Lipkin, Briese & Hornig, 2011). También hay que agregar que la EB no está exclusivamente relacionada con la ESQ pues también ha sido ligada con la depresión, el trastorno bipolar, y el autismo, entre otros (Harvey & Boksa, 2012), lo que afecta su validez de constructo.

Adicionalmente, según estudios epidemiológicos, una infección causada por influenza viral aumenta el riesgo de sufrir ESQ (Brown & Derkits, 2010). Moreno et al., (2011) encontraron que los psicoestimulantes causan un aumento en el movimiento de cabeza (tics) en los animales expuestos al virus y una menor actividad locomotora en animales tratados con influenza prenatal (Moreno et al., 2011). Otros autores, encontraron déficits en PPI y memoria de trabajo (ver Tabla 1 en Patterson, 2009).

Por su parte, los modelos del desarrollo que utilizan los agentes poli (I-C) y Lipopolisacáridos (LPS), se fundamentan en la activación de una respuesta inmunológica, ya sea viral o bacteriana (Meyer et al., 2009). Según lo revisado por Meyer & Feldon (2012), poli (I-C) es un análogo sintético de ARN de doble cadena, que es generado en caso de una infección viral. En mamíferos, es reconocido como un agente extraño que desencadena una reacción inmunológica que involucra entre otras cosas, respuestas inflamatorias provocadas por citoquinas (Alexopoulou, Holt, Medzhitov & Flavell, 2001). Por lo tanto, en estos modelos se pretenden activar respuestas inmunológicas en la madre, sin usar patógenos bacteriológicos ni virales (Meyer & Feldon, 2012). El tratamiento consiste en exponer a las madres a poli (I-C) en un periodo específico de la gestación, y posteriormente comparar a estas crías con un

grupos control (crías tratadas con un vehículo) en la pre-pubertad y/o la post pubertad de los roedores (DPN 28-35 y después del DPN 56). Muchas de las alteraciones encontradas en la ESQ como déficits de PPI fueron encontradas en este modelo (Harms et al., 2015).

Por otro lado, el modelo LPS tiene el mismo fundamento del anterior; son endotoxinas de las bacterias que activan el sistema inmunológico produciendo la liberación de citoquinas (Andersson, Nagy, Bjourk, Abrams, Holm, & Andersson, 1992; Meyer et al., 2009). La ventaja de utilizar este modelo y poli (I-C) es que al no utilizar patógenos, se pueden manejar sin tener que usar rigurosas medidas de bioseguridad (Meyer et al., 2009). Además, al controlar la dosis, se puede controlar el nivel de respuesta antiinflamatoria y tener un control más exacto del tiempo de incubación-acción, ya que estas endotoxinas actúan dentro de un periodo de 24 a 48 horas (Meyer et al., 2009; Meyer, Feldon, Schedlowski & Yee, 2005). La desventaja de estos dos modelos, el poli (I-C) y el LPS es que al ser una infección inducida, no se puede observar la variabilidad de reacciones e implicaciones que ocurren en una infección natural y sus efectos en la enfermedad (Meyer et al., 2009). Existe evidencia robusta de que después del tratamiento con poli (I-C) los individuos muestran una serie de anomalías cognitivas (pruebas de flexibilidad cognitiva, de memoria de trabajo, de atención selectiva), de comportamiento (reflejadas en actividad sensomotora, poca interacción social, y una exploración disminuida), y farmacológicas, que se evidencian a través de una sensibilidad aumentada a agonistas dopaminérgicos (Vorhees et al., 2013) y NMDA (ver Tabla 1; en Meyer & Feldon, 2012), no obstante, se han encontrado hallazgos contradictorios al respecto (ver: Vorhees et al., 2013).

El uso de citoquinas pro-inflamatorias en el embarazo es otro tipo de acercamiento para comprender la relación entre las infecciones prenatales y los desórdenes cerebrales postnatales (Meyer et al., 2009). Se ha encontrado que la interleucina 6 (IL-6) tiene un efecto específico sobre el comportamiento en roedores, a diferencia de otras citoquinas que no lo tienen (para más información ver: Smith, Garbett & Mirnics, 2007). Se reporta que incluso, si IL-6 se suprime, poli (I-C) ya no es eficiente para producir cambios en el comportamiento (Smith et al., 2007). Por lo anterior, los autores concluyen que IL-6 es central en el proceso mediante el cual el desafío inmunológico causa deficiencias que se mantienen incluso en la edad adulta de la camada (en PPI por ejemplo, ver Tabla 1). Samuelsson, Jennische, Hansson & Holmäng (2006) encontraron que ratas hijas de madres tratadas con IL-6, presentaban menor aprendizaje y anomalías estructurales y morfológicas en el hipocampo durante la edad adulta. A pesar de esto, existen pocos artículos relacionados con el tema, y aún no se ha determinado cuáles son sus efectos en síntomas cognitivos, positivos y negativos por lo que carece de validez aparente.

Como conclusión general se puede decir que el uso de agentes infecciosos, dentro del modelo de desarrollo presenta validez aparente, debido a que, como se mencionó anteriormente, se reproducen muchos de los síntomas encontrados en la ESQ en humanos, aunque algunas categorías no lo cumplan debido a la carencia de investigación (por ejemplo citoquinas pro-inflamatorias). Asimismo, el modelo en general presenta validez predictiva porque se han encontrado que por ejemplo, disfunciones en el comportamiento presentes en ratas tratadas con poli (I-C), se revierten al administrar antipsicóticos (Revisado por Jones et al., 2011), por consiguiente, una infección en la gestación podría considerarse como un factor importante de riesgo para presentar ESQ en humanos (Meyer et al., 2009), mas no es un factor de riesgo único, porque lo es del mismo modo para muchas otras enfermedades, como autismo y depresión (Dowlati et al. 2010; Patterson, 2009).

#### 2.4. Estrés Prenatal (EP)

Este tipo de estudios se han realizado con ratones y ratas y se pueden inducir diferentes tipos de estrés ya sea variable o constante (Koenig et al., 2014). En el modelo de estrés variable, la madre se somete a varias situaciones causantes de estrés durante algún periodo sensible de la gestación que afectará el comportamiento de las crías (Koenig et al., 2005), como por ejemplo: 1 hora de inmovilización en un cilindro de plexiglás (con ventilación adecuada), exposición durante 6 horas a un ambiente frío (4°C), privación de alimento de un día para otro, luz durante 24h sin periodo de oscuridad, estrés social inducido por muchos animales conviviendo en un espacio pequeño durante el ciclo de oscuridad, privación de sueño durante el ciclo de luz por 90 min, 15 min de nado forzado y reversión del ciclo de luz-oscuridad (Neeley, Berger, Koenig & Leonard, 2011; Koenig et al., 2005). Otros ejemplos son la administración de corticosterona, *shocks* eléctricos en las patas (Shalev & Weiner, 2001), o 15 min expuestos al olor de un depredador (Mueller & Bale 2008). En el modelo de estrés crónico leve, es el mismo evento estresante, como por ejemplo mantener a la madre por 45 minutos en un cilindro de plexiglás bajo luces brillantes, 3 veces al día (Stevens, Su, Yanagawa, Vaccarino, 2013).

Algunos estudios afirman que el estrés prenatal causa un efecto en la cría si este se lleva a cabo durante la tercera semana de gestación (Koenig et al., 2005, Markham, Taylor, Taylor, Bell & Koenig, 2010; Markham, Mullins & Koenig, 2013; Wilson, Schade & Terry, 2012), pero no produce efectos observables si se efectúa en la segunda semana (Koenig et al., 2005). Se encontró que los animales sometidos a estrés, tienen una interacción social disminuida en la PIS, actividad locomotora y disminución PPI (Lee, Brady, Shapiro, Dorsa, & Koenig, 2007; Koenig et al., 2005; Matrisciano, Tueting, Maccari, Nicoletti & Guidotti, 2012). Asimismo, se encontró deficiencia cognitiva expresada en: déficit de memoria en la prueba de reconocimiento de objetos, en memoria de condicionamiento al miedo, en la atención sostenida (Markham et al., 2010; Wilson et al., 2012) y memoria espacial (Benoit, Rakic y Frick, 2015). No obstante, otros autores (Salomon, Bejar, Schorer-Apelbaum & Weinstock, 2011) no encontraron un efecto del EP en la retención de la memoria en el LAM, entre tanto, se sugiere que estas diferencias se deben al protocolo utilizado, temperatura del agua, cepa y sexo (Benoit et al., 2015; Salomon et al., 2011).

Recientemente, se encontró que el EP causa cambios epigenéticos en el hipocampo de ratones C57BL/6, expuestos a estrés variable (Benoit et al., 2015), sugiriendo que el estrés sufrido por la madre en el embarazo genera cambios a nivel genético en sus crías (Mandyam, Crawford, Eisch, Rivier & Richardson, 2008). Igualmente, se ha encontrado una reducción en la proliferación celular en el hipocampo y alteraciones en las vías corticostriatal y corticolímbica que podrían proporcionar un sustrato neurobiológico para desarrollar ESQ (Berger, Barros, Sarchi & Tarazi, Antonelli, 2002; Skelin, Needham, Molina, Metz & Gruber, 2015).

Según lo expuesto, el EP induce muchos cambios de comportamiento y neurobiológicos en roedores, que han sido observados en la ESQ en seres humanos, por lo que presenta validez aparente, de constructo y predictiva. En relación con esta última, se encontró que la clozapina revirtió comportamientos como hiperactividad y déficit en la PIS, además de cambios genéticos en genes relacionados con la ESQ, efectos que no se observaron con el haloperidol (Dong, Tueting, Matrisciano, Grayson & Guidotti, 2016). Una debilidad que presenta el modelo es que, como en otros modelos, no es un factor de riesgo exclusivo de la ESQ pues está presente en la depresión, ansiedad y adicción (Huizink, Mulder & Buitelaar, 2004).

#### 2.5. Déficit nutricional (DN)

Estudios epidemiológicos han demostrado que una malnutrición prenatal puede aumentar el riesgo de padecer ESQ (Meyer & Feldon, 2012; Palmer et al., 2008). Estudios de cohorte evidenciaron un aumento en el riesgo de padecer este desorden psiquiátrico durante periodos de hambruna en Holanda durante la segunda guerra mundial y en 1950 en China, debido a cambios socioeconómicos en ese país (Brown & Susser, 2008; Hoek, Brown & Susser, 1998), lo que sugiere que la falta de algunos nutrientes que juegan un papel importante en el desarrollo cerebral, puede constituirse como factor de riesgo para desarrollar ESQ. Algunos de esos nutrientes son: el folato, los aceites esenciales, los retinoides, los ácidos grasos esenciales, la vitamina D, hierro y proteínas (Susser & Brown, 2008). Los modelos animales que más se utilizan son aquellos con deficiencia de vitamina D y deficiencia proteica, siendo el primero de estos en donde se encuentran mayor número de investigaciones actuales (Koenig et al., 2014; Meyer & Feldon, 2010). En un estudio conducido por Palmer et al. (2008), se observó que una deficiencia de proteína en la dieta provoca una hipersensibilidad ante la anfetamina y la apomorfina (ver Tabla 1). Asimismo, Ranade et al (2008), encontraron que ratas sometidas a deficiencia proteica presentaron déficits cognitivos. También se han encontrado alteraciones en la citología del hipotálamo y en vías glutamatérgicas en la corteza prefrontal en ratas cuyas madres tuvieron deficiencia proteica además de otras alteraciones moleculares presentes en ESQ (Guest et al., 2012). Dado que la información sobre este tema en particular es escasa y poco actualizada, es difícil asegurar su validez para el estudio de la ESQ.

El modelo de desarrollo en que se somete a los animales a una deficiencia de vitamina D (DVD) durante el período prenatal (Kesby et al., 2006) e incluso desde el período de la concepción (Meyer & Feldon, 2010) se fundamenta en que personas nacidas en invierno y primavera presentan un riesgo mayor de desarrollar ESQ (McGrath, 1999), puesto que es conocido que esta vitamina juega un papel importante en el neurodesarrollo (Eyles, Burne & McGrath, 2013). Se ha observado que ratas expuestas a una DVD, presentan una reducción en la densidad de los RNMDA en el caudado putamen y una mayor locomoción debida a una hipersensibilidad a MK-801 en comparación con los controles, sin embargo no muestran déficits en PPI o en comportamiento social, por ejemplo (Kesby et al., 2012; Kesby, Burne, McGrath & Eyles, 2006; Harms, Eyles, Mcgrath, Mackaysim & Burne, 2008). En cuanto a características morfológicas y moleculares, utilizando esta estrategia metodológica, se ha encontrado un agrandamiento de los ventrículos laterales y un adelgazamiento de la corteza (Eyles et al., 2009; Féron et al., 2005). Por otro lado y en contraposición, Byrne y colaboradores (2013) no encontraron ninguna diferencia en ratas con DVD, en muchos de los parámetros antes mencionados, pero mostraron alteraciones en comportamientos relacionados con búsqueda de recompensa e impulsividad.

Los datos señalan que el DN afecta el desarrollo cerebral en general y es un factor de riesgo para otras enfermedades mentales como el Alzheimer y el autismo (Eyles et al., 2013). Su validez aparente se ve afectada debido a que existen hallazgos contradictorios en cuanto a los síntomas observados en ratas sometidas a este modelo. La validez predictiva no ha sido aún determinada, dado que existen pocos estudios al respecto. Otro problema que podría presentar el modelo de malnutrición en general, es quizá que las hambrunas en épocas de crisis, aparte de tener el factor de la deficiencia alimentaria, se acompañan de estrés y en ocasiones se presenta en la época de invierno (por ejemplo en el caso de Holanda), por ello, no se puede definir con certeza cuál es el factor causal, ya que si bien puede ser alguno en particular, puede ser la mezcla de todos esos factores e inclusive otros no contemplados.

### 3. Modelos de lesión

Estos modelos pretenden probar la hipótesis del neurodesarrollo, sin embargo, la división utilizada en este artículo y propuesta por Koenig y colaboradores (2014) los separa debido a aspectos metodológicos. Estos autores proponen lesiones en tres diferentes regiones: amígdala, el hipocampo ventral y la corteza prefrontal. La lesión en la corteza prefrontal no produce tantas anomalías como las que provoca la lesión en el hipocampo; por esta razón, Lipska, Jaskiw & Weinberger (1993) discuten que no parece ser un modelo apropiado para la investigación de la ESQ, por lo que se revisarán los estudios que se refieren a la amígdala y al hipocampo ventral.

La lesión de la amígdala en el día postnatal 7 (DPN 7), ha sido utilizada como un modelo para inducir anomalías cerebrales relacionadas con la ESQ (Solís et al., 2009). Se encontró que la lesión en la amígdala puede ocasionar daños en las espinas dendríticas y las neuronas piramidales en el hipocampo ventral, en la corteza prefrontal (Solís et al., 2009; Vázquez-Roque et al., 2012) y reducción de los receptores D<sub>2</sub> de DA en la región mesolímbica (Bouwmeester et al., 2007). Conjuntamente, se encontró que una lesión en la amígdala en el día postnatal 7 afecta la PIS (Daenen, Wolterink, Gerrits & van Ree, 2002) y disminuye el PPI (Vázquez-Roque et al., 2012). Además de realizar lesiones en el DPN 7, se han realizado en el DPN 21 para hacer comparaciones por el efecto de la edad (Bouwmeester et al., 2007; Daenen et al., 2002; Wolterink et al., 2001), las cuales son provocadas con ácido iboténico utilizando cirugía estereotáxica (Bouwmeester et al., 2007; Daenen et al., 2002; Vázquez-Roque et al., 2012; Wolterink et al., 2001). También se ha encontrado que lesiones en la amígdala afectan el desempeño de ratas en una prueba que involucra la toma de decisiones (*Iowa Gambling Task*) aun cuando antes de la lesión estas ya habían aprendido la tarea (Zeeb & Winstanley, 2011). Sobre el modelo de lesión en la amígdala, existe información escasa y desactualizada. Algunos de los síntomas de la ESQ como problemas en la memoria de trabajo, no se encuentran replicados en el modelo (Diergaarde, Gerrits, Brouwers & Van Ree, 2005). Al igual que para algunos modelos anteriores, no es posible determinar precisamente si este modelo presenta o no validez aparente y predictiva.

Por otra parte, se ha visto que el hipocampo anterior en humanos (que corresponde al hipocampo ventral en ratas) (Tseng, Chambers & Lipska, 2009), es una zona implicada en la ESQ (Heckers & Konradi, 2010; Suddath, Christison, Torrey, Casanova & Weinberger, 1990). Por esa razón, y dado que el desarrollo del hipocampo en humanos es muy vulnerable en los períodos tempranos del desarrollo (Scheibel & Conrad, 1993 como se citó en Tseng et al. 2009), se ha lesionado el hipocampo ventral en roedores en el día postnatal 7 (Tseng et al., 2009; Vázquez-Roque et al., 2012b). La lesión (con ácido iboténico) en esta región (Jones et al., 2011; Lipska et al., 1993), provoca anomalías en el comportamiento que aparecen después de la pubertad, por ejemplo en el DPN 35 (Sams-Dodd, Lipska & Weinberger, 1997) y afecta el desarrollo de la arquitectura de la corteza prefrontal (reducción del largo y número de espinas dendríticas de las neuronas piramidales) (Flores et al., 2005). Se encontraron síntomas positivos (aumento en la actividad locomotora y déficits en PPI) (Bringas et al., 2012; Bychkov, Ahmed & Gurevich, 2011; Le Pen & Moreau 2000; Naert et al., 2013; Swerdlow et al., 2012; Vázquez-Roque et al., 2012b), síntomas negativos (disminución en la PIS; Sams-Dodd et al., 1997) y cognitivos como deficiencias en memoria de trabajo (Lipska, Aultman, Verma, Weinberger & Moghaddam, 2002; Marquis, Goulet & Doré, 2008; Naert et al., 2013), memoria de trabajo espacial (Brady, Saúl & Wiest, 2010) y déficit de atención (Abela, Dougherty, Fagen, Hill & Chudasama, 2012). Muchos de estos efectos son revertidos con antipsicóticos (Bringas et al., 2012).

Según la evidencia mostrada anteriormente, este modelo presenta una alta validez aparente y predictiva, ya que reproduce los 3 dominios sintomáticos de la enfermedad



que se pueden observar en la post pubertad como sucede en la ESQ. La mayoría de los resultados son consistentes en la literatura, excepto aquella que se refiere a ratones.

En general, una de las debilidades que presenta el modelo de lesión es la que involucra dificultades técnicas, principalmente en la cirugía estereotáxica, provocando que se requiera un mayor número de animales, debido a imprecisiones en la localización de la lesión (Powell, 2010). Además, debido a que el cerebro de un paciente con la enfermedad no presenta una lesión análoga a la presente en estos modelos, se plantea que carece de validez de constructo. Es probable que una enfermedad tan compleja no sea producto sólo una lesión localizada en una región cerebral (esto se ve reflejado en la gran variedad de síntomas), aunque esta pueda influir en otras regiones cerebrales. Parece ser que la utilidad de este modelo, radica más en entender el rol de cada una de estas regiones cerebrales en la ESQ, y no en proponerlas individualmente como la causa única de la enfermedad.

#### 4. Modelos genéticos

La ESQ es una enfermedad que puede originarse como producto, tanto de variables ambientales como de variables genéticas (Ayhan, McFarland & Pletnikov, 2016). No obstante, se ha sugerido que existe un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad si se tiene un familiar que la padece (Young et al., 2010), la transmisión de la enfermedad no sigue las reglas clásicas de herencia Mendeliana (Harrison & Winberger, 2005), y aunque la ESQ es una enfermedad heredable, ha sido un reto identificar los genes de susceptibilidad que la subyacen (Sullivan, 2008; Young et al., 2010). Existen diferentes estrategias para identificar genes susceptibles en la ESQ (Young et al., 2010). Los genes humanos más frecuentes asociados con la ESQ han sido estudiados posteriormente en modelos animales para generar endofenotipos (Young et al., 2010). Muchos de los genes implicados codifican para proteínas involucradas en la plasticidad neuronal, sinaptogénesis y actividad dopaminérgica y glutamatérgica (sinapsis, inervación) (Harrison & Weinberger, 2005). Algunos genes propuestos por Jones y colaboradores (2011) para estudiar la enfermedad son: disbindina, reelina y DISC1. Asimismo, se han utilizado ratas con diferentes niveles de susceptibilidad a la apomorfina (ver más en modelos animales en Schizophreniaforum.org), los cuales se implementan con ratas o ratones transgénicos o naturalmente mutados, a los que se les realizan pruebas casi siempre en la adultez, tanto de comportamiento como bioquímicas, para analizar el posible efecto que estos genes tienen y su relación con la ESQ (Jones et al., 2011; Young et al., 2010). Por ejemplo el gen de la neuregulina-1 (NR1), es un gen que codifica para diferentes tipos de proteínas con diferentes isoformas (Harrison & Law, 2006) y es un factor de crecimiento que interviene en diferentes funciones del desarrollo cerebral como sinaptogénesis y mielinización (Harrison & Law, 2006; Law, 2014). La condición homocigota de la inactivación del gen es letal en ratones (Stefansson et al., 2002), pero la heterocigosis provoca síntomas parecidos a la ESQ (Young et al., 2010).

Por otro lado, la disbindina es una proteína codificada por el gen DTNBP1 (Jones et al., 2011; Petit, 2014); es una proteína sináptica (Jones et al., 2011) que interviene, entre otras, en la función glutamatérgica y tráfico de vesículas de neurotransmisores (Karlsgodt et al., 2011). Esta proteína es uno de los blancos moleculares más prometedores para estudiar las alteraciones en la liberación de neurotransmisores que se han reportado y sugerido en la ESQ (Jones et al., 2011), y que se ha relacionado con los síntomas cognitivos (Petit, 2014). Por esta razón, ha crecido el interés por estudiar cambios en el comportamiento de ratones mutantes para la disbindina (Jones et al., 2011; Young et al., 2010). Se ha encontrado que ratones mutantes para esta proteína, presentan déficits en aprendizaje espacial y memoria (Bhardwaj, Ryan, Wong & Srivastava, 2014), sin encontrar diferencias en PPI, ni PIS (Petit, 2014), por lo cual, el modelo muestra inconsistencias en la replicación de síntomas (ver Tabla 1).

Otra candidato estudiado es la reelina, pues en pacientes con ESQ se ha encontrado una disminución tanto de su ARN como de la proteína madura en la corteza prefrontal, en el cerebelo y en el hipocampo (Jones et al., 2011). Esta es una proteína que está implicada en la sinaptogénesis y plasticidad de las conexiones neuronales (Stranahan, Erion & Wosiski-Kuhn, 2013). Aunque, se ha reportado que los ratones heterocigotas (*Reelers*) para esta mutación presentan características de comportamiento y neuroanatómicas similares a la ESQ (Costa et al., 2002; Imai et al., 2016), los hallazgos son poco consistentes, puesto que no se han encontrado diferencias entre ratones mutantes y controles en PIS, PPI y comportamientos depresivos, pero sí en hiperactividad locomotora y memoria de trabajo (Sakai, Shoji, Kohno, Miyakawa & Hattoria, 2016). Por lo tanto, aunque esta proteína puede jugar un papel importante en el neurodesarrollo y por ende estar implicada en la patología de la ESQ, aún se requiere más uniformidad en los resultados para poder establecer el tipo de validez que este modelo presenta.

El gen "Disrupted in schizophrenia" *DISC1* debe su nombre a que el cromosoma 1q42 se identificó como un lugar susceptible para la ESQ, pues se encontró alterado en una familia escocesa que presentaba ESQ y un amplio espectro de enfermedades mentales (Hodgkinson et al., 2004). *DISC1* es un gen que codifica para una proteína, que se ha encontrado que juega un papel importante en la sinaptogénesis, neurogénesis y la migración neuronal (Kamiya et al., 2005; Kim et al., 2009; Hodgkinson et al., 2004). Se han encontrado muchas alteraciones de comportamiento en los ratones *DISC1* equivalentes a las encontradas en la ESQ como lo son conductas asociadas a la depresión (síntomas negativos), déficit en PPI, hiperactividad locomotora (síntomas positivos) y en memoria de trabajo (síntomas cognitivos) (Clapcote et al., 2007). A pesar de ello, en la literatura se presentan resultados contradictorios en algunos de los efectos reportados (Dachtler, Elliott, Rodgers, Baillie & Clapcote, 2016; Kaminitz et al., 2014). Algunos autores concluyen que dichas diferencias podrían deberse a que en realidad *DISC1* sólo está ejerciendo un efecto coadyuvante sutil, como factor de riesgo en la enfermedad (Young et al., 2010) o que el método para producir los ratones transgénicos no está suficientemente desarrollado (Jones et al., 2011).

Finalmente, se encontró que un grupo de ratas Wistar mostró una variación espontánea que las hacía susceptibles a la apomorfina (APO-SUS) (Ellenbroek & Cools, 2002). Las ratas con esa susceptibilidad muestran similitudes tanto de comportamiento, como neuroquímicas con pacientes esquizofrénicos (ver Tabla 1; Ellenbroek & Cools, 2002; Selten et al., 2016). Lo interesante de este modelo, es que al ser un grupo de ratas que muestran esta susceptibilidad, se puede observar la interacción natural de los genes y el ambiente, lo cual puede tener mucho valor a la hora de estudiar la ESQ (Ellenbroek & Cools, 2002; Jones et al., 2011). Pese a esto, aún se carece de información sobre algunos aspectos como el posible efecto de antipsicóticos en el modelo.

Los modelos genéticos presentan discrepancias e inconsistencias en los resultados por lo que aún requieren más investigación para validarse. A pesar de que poseen alta validez de constructo, no replican con fidelidad los síntomas de la enfermedad y por tanto su validez aparente es baja. Algunas de las diferencias en estos modelos que podrían dar cuenta de las inconsistencias mencionadas se dan en cuanto a la región del gen que se modifica, a la región cerebral específica que se analiza, o si se da la modificación en homocigosis o heterocigosis. Es importante mencionar que muchos de estos genes como *DISC1*, también se han relacionado con otras enfermedades como la depresión. Los modelos genéticos resultan útiles para estudiar los mecanismos moleculares de la enfermedad (Lispka & Weinberger, 2000), sin embargo, se dificulta su estudio debido a la complejidad de las interacciones entre los diferentes genes y entre estos y el ambiente (Jones et al., 2011), por lo que se pueden encontrar en la literatura muchos estudios que combinan la interacción de estos genes con factores ambientales,

como estrés, ya que este, parece ser un acercamiento más fiel para el estudio de los genes implicados en la ESQ.

## Conclusiones

Este artículo presenta una revisión general acerca de los principales modelos animales que pretenden reproducir de alguna manera la ESQ. Una de las principales dificultades que enfrenta el estudio de esta enfermedad, es la variabilidad de los síntomas, tanto en su edad de aparición, como en la expresión de los mismos. Además, es importante mencionar que la carencia de estudios a nivel mundial, ha dificultado establecer la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Ante este panorama, los modelos animales en roedores, han intentado replicar los principales síntomas de esta enfermedad y solventar así problemas éticos y logísticos presentes en la investigación en seres humanos. Dentro de los mencionados están: los modelos farmacológicos, los de desarrollo, los de lesión y los genéticos. Cada uno de ellos presenta fortalezas y debilidades que se ven reflejadas en su validez aparente, de constructo y predictiva.

Los modelos del desarrollo parecen ser los más contundentes y los que presentan mayor validez debido a que parecen simular de manera más fidedigna lo que ocurre en la enfermedad. Sin embargo, los modelos farmacológicos de igual forma, son importantes, entre otras cosas, porque fueron los primeros en utilizarse y permiten estudiar de una manera más específica el funcionamiento de vías dopaminérgicas y glutamatérgicas (principales vías afectadas en la ESQ). En este mismo sentido, se puede mencionar el aporte de los modelos de lesión, debido a que, se centran en estructuras cerebrales que pueden estar dañadas o afectadas en esta enfermedad, lo cual presenta la ventaja de que se pueden encontrar áreas cerebrales "objetivo" para establecer posibles tratamientos. Los modelos genéticos aportan información relevante para determinar la influencia de la herencia y de posibles combinaciones genéticas responsables de la enfermedad, pero, aún hace falta información que respalde este tipo de modelos y aumenten su validez.

Por todas las razones anteriormente expuestas, es claro que para brindar una explicación más holística de la enfermedad, sería ideal combinar diferentes modelos que se complementen. Es importante subrayar que cualquier modelo (o modelos) que se elija tiene que ser probado en las diferentes dimensiones que afectan la ESQ (síntomas negativos, positivos, cognitivos y cambios moleculares), y es por tanto imperativo implementar una batería de pruebas que incluya, de ser posible, la mayor cantidad de dimensiones y variables relacionadas con ESQ.

Es importante recordar que los MPER presentan un sesgo en su validez aparente, ya que muchos de los síntomas presentes en la ESQ, son compartidos con otras enfermedades psiquiátricas, como depresión, autismo, trastorno bipolar, etc. y por ende se utilizan los mismos comportamientos en roedores para medir dichos síntomas. Es posible entonces, que muchos de los hallazgos contradictorios, se deban a una diferencia de metodología en la misma prueba de comportamiento entre los diferentes laboratorios, en atención a lo cual, sería importante estandarizar las pruebas y protocolos que se utilizan para estudiar la enfermedad. En este sentido, un mejor entendimiento de la ESQ no sólo pondría en evidencia los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, sino que también fomenta las bases para el estudio de otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno esquizo-afectivo, el esquizo-dominante, desorden bipolar, entre otras. Aún queda mucho camino por recorrer para tener un panorama más claro sobre lo que es la ESQ, sus causas y posibles tratamientos, por lo que los modelos animales, seguirán siendo procedimientos de óptima elección en este contexto, como complemento importante de los estudios en seres humanos.

## Referencias

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22, 417-428. doi: 10.3109/09540261.2010.515205
- Abela, A. R., Dougherty, S. D., Fagen, E. D., Hill, C. J., & Chudasama, Y. (2012). Inhibitory control deficits in rats with ventral hippocampal lesions. *Cerebral Cortex*, bhs121. doi:10.1093/cercor/bhs121.
- Alexopoulou, L., Holt, A. C., Medzhitov, R., & Flavell, R. A. (2001). Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- $\kappa$ B by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413(6857), 732-738. doi:10.1038/35099560
- Andersson, J., Nagy, S., Björk, L., Abrams, J., Holm, S., & Andersson, U. (1992). Bacterial Toxin-Induced Cytokine Production Studied at the Single-Cell Level. *Immunological reviews*, 127, 69-96. doi: 10.1111/j.1600-065X.1992.tb01409.x
- Arnt, J. (2000). Screening models for antipsychotic drugs. En Ellenbroek, B. A., & Cools, A. R. (Eds.), *Atypical antipsychotics* (pp. 99-119). Birkhäuser: Springer Basel.
- Aranda, A. B., Santiago, J. E. S., Pérez, M. C., & Villa, V. M. V. (2015). Interacción de los receptores NMDA-5-HT6 en la investigación preclínica de las alteraciones cognitivas relacionadas con la ESQ. *Psiquiatría Biológica*, 22(1), 5-11. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2015.03.001
- Ayhan, Y., McFarland, R., & Pletnikov, M. V. (2016). Animal models of gene-environment interaction in schizophrenia: A dimensional perspective. *Progress in neurobiology*, 136, 1-27. http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.002
- Barnes, S. A., Der-Avakian, A., & Markou, A. (2014). Anhedonia, avolition, and anticipatory deficits: assessments in animals with relevance to the negative symptoms of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 744-758. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.001
- Basta-Kaim, A., Fijał, K., Ślusarczyk, J., Trojan, E., Głombik, K., Budziszewska, B., ... & Wędzony, K. (2015). Prenatal administration of lipopolysaccharide induces sex-dependent changes in glutamic acid decarboxylase and parvalbumin in the adult rat brain. *Neuroscience*, 287, 78-92. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.013
- Benoit, J. D., Rakic, P., & Frick, K. M. (2015). Prenatal stress induces spatial memory deficits and epigenetic changes in the hippocampus indicative of heterochromatin formation and reduced gene expression. *Behavioural brain research*, 281, 1-8. doi: 10.1016/j.bbr.2014.12.001
- Beraki, S., Kuzmin, A., Tai, F., & Ögren, S. O. (2008). Repeated low dose of phencyclidine administration impairs spatial learning in mice: blockade by clozapine but not by haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 486-497. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.12.001
- Berger, M. A., Barros, V. G., Sarchi, M. I., Tarazi, F. I., & Antonelli, M. C. (2002). Long-term effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. *Neurochemical research*, 27, 1525-1533. doi: 10.1023/A:1021656607278

- Bhardwaj, S. K., Ryan, R. T., Wong, T. P., & Srivastava, L. K. (2015). Loss of dysbindin-1, a risk gene for schizophrenia, leads to impaired group 1 metabotropic glutamate receptor function in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 72. doi: <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00072>
- Braff, D. L., Grillon, C., & Geyer, M. A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of general psychiatry*, 49, 206-215. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820030038005.
- Brady, A. M., Saul, R. D., & Wiest, M. K. (2010). Selective deficits in spatial working memory in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 59(7), 605-611. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.08.012>
- Bringas, M. E., Morales-Medina, J. C., Flores-Vivaldo, Y., Negrete-Diaz, J. V., Aguilar-Alonso, P., León-Chávez, B. A., ... & Flores, G. (2012). Clozapine administration reverses behavioral, neuronal, and nitric oxide disturbances in the neonatal ventral hippocampus rat. *Neuropharmacology*, 62, 1848-1857. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.12.008
- Bouwmeester, H., Gerrits, M. A., Roozmond, J. G., Snapper, J., Ronken, E., Kruse, C. G., ... & van Ree, J. M. (2007). Neonatal basolateral amygdala lesions affect monoamine and cannabinoid brain systems in adult rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 727-739. doi: 10.1017/S1461145706007346
- Brnic, D., Stevanovic, V., Cochet, M., Agier, C., Richardson, J., Montero-Menei, C. N., ... & Couplier, M. (2012). Borna disease virus infects human neural progenitor cells and impairs neurogenesis. *Journal of virology*, 86, 2512-2522. doi: 10.1128/JVI.05663-11
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030361
- Brown, A. S., & Susser, E. S. (2008). Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34, 1054-1063. doi: 10.1093/schbul/sbn096
- Bussey, T. J., Holmes, A., Lyon, L., Mar, A. C., McAllister, K. A. L., Nithianantharajah, J., ... & Saksida, L. M. (2012). New translational assays for preclinical modelling of cognition in schizophrenia: the touchscreen testing method for mice and rats. *Neuropharmacology*, 62, 1191-1203. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.04.011
- Bychkov, E., Ahmed, M. R., & Gurevich, E. V. (2011). Sex differences in the activity of signalling pathways and expression of G-protein-coupled receptor kinases in the neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 1-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710000118>
- Byrne, J. H., Voogt, M., Turner, K. M., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Burne, T. H. (2013). The impact of adult vitamin D deficiency on behaviour and brain function in male Sprague-Dawley rats. *PLoS one*, 8, e71593. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071593>
- Castañé, A., Santana, N., & Artigas, F. (2015). PCP-based mice models of schizophrenia: differential behavioral, neurochemical and cellular effects of acute and

- subchronic treatments. *Psychopharmacology*, 232, 4085-4097. doi: 0.1007/s00213-015-3946-6
- Clapcote, S. J., Lipina, T. V., Millar, J. K., Mackie, S., Christie, S., Ogawa, F., ... & Kaneda, H. (2007). Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron*, 54, 387-402. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.04.015>
- Costa, E., Davis, J., Pesold, C., Tueting, P., & Guidotti, A. (2002). The heterozygote reeler mouse as a model for the development of a new generation of antipsychotics. *Current opinion in pharmacology*, 2, 56-62. doi:10.1016/S1471-4892(01)00121-7
- Dachtler, J., Elliott, C., Rodgers, R. J., Baillie, G. S., & Clapcote, S. J. (2016). Missense mutation in DISC1 C-terminal coiled-coil has GSK3 $\beta$  signaling and sex-dependent behavioral effects in mice. *Scientific Reports*, 6, 18748. doi:<http://doi.org/10.1038/srep18748>
- Daenen, E. W., Wolterink, G., Gerrits, M. A., & Van Ree, J. M. (2002). The effects of neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus on social behaviour later in life. *Behavioural brain research*, 136, 571-582. doi:10.1016/S0166-4328(02)00223-1
- Diergaarde, L., Gerrits, M. A. F. M., Brouwers, J. P. W., & Van Ree, J. M. (2005). Early amygdala damage disrupts performance on medial prefrontal cortex-related tasks but spares spatial learning and memory in the rat. *Neuroscience*, 130(3), 581-590. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.09.022
- Dong, E., Tueting, P., Matrisciano, F., Grayson, D. R., & Guidotti, A. (2016). Behavioral and molecular neuroepigenetic alterations in prenatally stressed mice: relevance for the study of chromatin remodeling properties of antipsychotic drugs. *Translational psychiatry*, 6, e711. doi:10.1038/tp.2015.191
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67, 446-457. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Du, Y., & Grace, A. A. (2013). Peripubertal diazepam administration prevents the emergence of dopamine system hyperresponsivity in the MAM developmental disruption model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1881-1888. doi:10.1038/npp.2013.101
- Egerton, A., Reid, L., McKerchar, C. E., Morris, B. J., & Pratt, J. A. (2005). Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 179, 77-84. doi:10.1007/s00213-004-2109-y
- Ellenbroek, B. A. (2010). Animal models of schizophrenia. En: Stolerman, I. (Ed.), *Encyclopedia of psychopharmacology* (pp. 1181-1185). Berlin: Springer.
- Ellenbroek, B. A., & Cools, A. R. (2002). Apomorphine susceptibility and animal models for psychopathology: genes and environment. *Behavior genetics*, 32, 349-361. doi:10.1023/A:1020214322065
- Elmer, G. I., Sydnor, J., Guard, H., Hercher, E., & Vogel, M. W. (2004). Altered prepulse inhibition in rats treated prenatally with the antimetabolic Ara-C: an animal model for sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174, 177-189. doi:10.1007/s00213-003-1757-7

- Ernst, A., Ma, D., Garcia-Perez, I., Tsang, T. M., Kluge, W., Schwarz, E., ... & Bahn, S. (2012). Molecular validation of the acute phencyclidine rat model for schizophrenia: identification of translational changes in energy metabolism and neurotransmission. *Journal of proteome research*, *11*, 3704-3714. doi: dx.doi.org/10.1021/pr300197d
- Eyles, D. W., Burne, T. H., & McGrath, J. J. (2013). Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, *34*, 47-64. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.07.001
- Eyles, D., Feldon, J., & Meyer, U. (2012). Schizophrenia: do all roads lead to dopamine or is this where they start? Evidence from two epidemiologically informed developmental rodent models. *Translational psychiatry*, *2*, e81.
- Eyles, D. W., Feron, F., Cui, X., Kesby, J. P., Harms, L. H., Ko, P., ... & Burne, T. H. J. (2009). Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 247-257. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.04.015
- Farnia, V., & Golshani, S. (2016). Amphetamine-Induced Psychosis. En: Preedy, V.(Ed.). *Neuropathology of drug addictions and substance misuse* (269-280). Londres: Academic Press. doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.12001-1
- Fabricius, Katrine, et al. "Pharmacological characterization of social isolation-induced hyperactivity." *Psychopharmacology* 215.2 (2011): 257-266. doi: 10.1007/s00213-010-2128-9
- Featherstone, R. E., Rizos, Z., Norega, J. N., Kapur, S., & Fletcher, P. J. (2007). Gestational methylazoxymethanol acetate treatment impairs select cognitive functions: parallels to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 483-492. doi:10.1038/sj.npp.1301223
- Féron, F., Burne, T. H. J., Brown, J., Smith, E., McGrath, J. J., Mackay-Sim, A., & Eyles, D. W. (2005). Developmental Vitamin D<sub>3</sub> deficiency alters the adult rat brain. *Brain research bulletin*, *65*, 141-148. doi:10.1016/j.brainresbull.2004.12.007
- Flores, G., Alquicer, G., Silva-Gomez, A. B., Zaldivar, G., Stewart, J., Quirion, R., & Srivastava, L. K. (2005). Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience*, *133*, 463-470. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.02.021
- Fone, K. C., & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1087-1102. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.03.003
- Gastambide, F., Taylor, A. M., Palmer, C., Svard, H., Karjalainen, M., Janhunen, S. K., ... & Bannerman, D. M. (2015). Alterations in spatial memory and anxiety in the MAM E17 rat model of hippocampal pathology in schizophrenia. *Psychopharmacology*, *232*(21-22), 4099-4112. doi:10.1007/s00213-014-3862-1
- Gastambide, F., Cotel, M. C., Gilmour, G., O'Neill, M. J., Robbins, T. W., & Tricklebank, M. D. (2012). Selective remediation of reversal learning deficits in the neurodevelopmental MAM model of schizophrenia by a novel mGlu<sub>5</sub> positive

- allosteric modulator. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1057-1066. doi: 10.1038/npp.2011.298
- Gaskin, P. L., Alexander, S. P., & Fone, K. C. (2014). Neonatal phencyclidine administration and post-weaning social isolation as a dual-hit model of 'schizophrenia-like' behaviour in the rat. *Psychopharmacology*, 231, 2533-2545. doi: 10.1007/s00213-013-3424-y
- Geisler, S., & Zahm, D. S. (2005). Afferents of the ventral tegmental area in the rat anatomical substratum for integrative functions. *Journal of Comparative Neurology*, 490, 270-294. doi:10.1002/cne.20668
- Gill, K. M., & Grace, A. A. (2014). Corresponding decrease in neuronal markers signals progressive parvalbumin neuron loss in MAM schizophrenia model. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1609-1619. doi:10.1017/S146114571400056X
- Gill, K. M., Lodge, D. J., Cook, J. M., Aras, S., & Grace, A. A. (2011). A novel  $\alpha 5$ GABAAR-positive allosteric modulator reverses hyperactivation of the dopamine system in the MAM model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1903-1911. doi:10.1038/npp.2011.76
- Gireud, M., Sirisaengtaksin, N., & Bean, A. (2014). Molecular Mechanisms of Neurological Disease. En: Byrne, J. H., Heidelberger, R., & Waxham, M. N. (Eds.). *From molecules to networks: an introduction to cellular and molecular neuroscience* (639-661). Londres: Academic Press.
- Guest, P. C., Urdy, S., Ma, D., Stelzhammer, V., Harris, L. W., Amess, B., ... & Bahn, S. (2012). Proteomic analysis of the maternal protein restriction rat model for schizophrenia: identification of translational changes in hormonal signaling pathways and glutamate neurotransmission. *Proteomics*, 12, 3580-3589. doi: 10.1002/pmic.201200376
- Gogtay, N., Vyas, N. S., Testa, R., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2011). Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 504-513. doi: 10.1093/schbul/sbro30
- Grace, A. A. (2015). Dopamine System Dysregulation and the Pathophysiology of Schizophrenia: Insights From the Methylazoxymethanol Acetate Model. *Biological psychiatry*. Manuscrito presentado para su publicación. doi:10.1016/j.biopsych.2015.11.007
- Hans, A., Bajramovic, J. J., Syan, S., Perret, E., Dunia, I., Brahic, M., & Gonzalez-Dunia, D. (2004). Persistent, noncytolytic infection of neurons by Borna disease virus interferes with ERK 1/2 signaling and abrogates BDNF-induced synaptogenesis. *The FASEB journal*, 18, 863-865. doi:10.1096/fj.03-0764fje
- Hare, E., Glahn, D. C., Dassori, A., Raventos, H., Nicolini, H., Ontiveros, A., ... & Almasy, L. (2010). Heritability of age of onset of psychosis in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153, 298-302. doi:10.1002/ajmg.b.30959
- Harms, L., Meehan, C., Zavitsanou, K., Fulham, R., Wong, A., Todd, J., ... & Hodgson, D. (2015). Developmental influences on schizophrenia-like cognitive and neurophysiological outcomes in a rat model of maternal immune



challenge. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, e44. doi:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.166>

- Harms, L. R., Eyles, D. W., McGrath, J. J., Mackay-Sim, A., & Burne, T. H. (2008). Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behavioural brain research*, 187, 343-350. doi:10.1016/j.bbr.2007.09.032
- Harrison, P. J., & Law, A. J. (2006). Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biological psychiatry*, 60, 132-140. doi:10.1016/j.biopsych.2005.11.002
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*, 10, 40-68. doi:10.1038/sj.mp.4001558
- Heckers, S., & Konradi, C. (2010). Hippocampal pathology in schizophrenia. En N. Swerdlow (Ed.), *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment* (pp. 529-553). doi: 10.1007/978-3-642-13717-4
- Hedrich, H. (Ed.). (2004). *The laboratory mouse*. Academic Press.
- Hermes, G., Li, N., Duman, C., & Duman, R. (2011). Post-weaning chronic social isolation produces profound behavioral dysregulation with decreases in prefrontal cortex synaptic-associated protein expression in female rats. *Physiology & behavior*, 104, 354-359. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.12.019
- Hodgkinson, C. A., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, S., Kane, J. M., Lipsky, R. H., & Malhotra, A. K. (2004). Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 75, 862-872. doi:10.1086/425586
- Hoek, H. W., Brown, A. S., & Susser, E. (1998). The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 33, 373-379. doi:10.1007/s001270050068
- Hornig, M., Briese, T., Licinio, J., Khabbaz, R. F., Altshuler, L. L., Potkin, S. G., ... & Kraemer, H. C. (2012). Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 17(5), 486-493. doi: :10.1038/mp.2011.179
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35, 549-562. doi:10.1093/schbul/sbp006
- Huizink, A. C., Mulder, E. J., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility?. *Psychological bulletin*, 130(1), 115. Recuperado de: <http://dSPACE.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/371/full.pdf#page=26>
- Imai, H., Shoji, H., Ogata, M., Kagawa, Y., Owada, Y., Miyakawa, T., ... & Katsuyama, Y. (2016). Dorsal Forebrain-Specific Deficiency of Reelin-Dab1 Signal Causes Behavioral Abnormalities Related to Psychiatric Disorders. *Cerebral Cortex*, bhv334, 1-17. doi: 10.1093/cercor/bhv334
- Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in neurosciences*, 30, 188-193. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.002>

- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., ... & Bertelsen, A. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychological medicine. Monograph supplement*, 20, 1-97. doi:10.1017/S026418010000904
- Jiménez-Castro, L., Raventós-Vorst, H., & Escamilla, M. (2011). ESQ y trastorno en el consumo de sustancias: prevalencia y características sociodemográficas en la población Latina. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39, 123. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395996/>
- Jones, C. A., Watson, D. J. G., & Fone, K. C. F. (2011). Animal models of schizophrenia. *British journal of pharmacology*, 164, 1162-1194. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01386
- Kaminitz, A., Barzilay, R., Segal, H., Taler, M., Offen, D., Gil-Ad, I., ... & Weizman, A. (2014). Dominant negative DISC1 mutant mice display specific social behaviour deficits and aberration in BDNF and cannabinoid receptor expression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 76-82. doi:10.3109/15622975.2013.841993
- Kamiya, A., Kubo, K. I., Tomoda, T., Takaki, M., Youn, R., Ozeki, Y., ... & Sawa, A. (2005). A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nature cell biology*, 7, 1167-1178. doi:10.1038/ncb1328
- Karlsodt, K. H., Robleto, K., Trantham-Davidson, H., Jailr, C., Cannon, T. D., Lavin, A., & Jentsch, J. D. (2011). Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance. *Biological psychiatry*, 69, 28-34. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.012
- Kesby, J. P., Burne, T. H., McGrath, J. J., & Eyles, D. W. (2006). Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: An animal model of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 60, 591-596. doi:10.1016/j.biopsych.2006.02.033
- Kesby, J. P., O'Loan, J. C., Alexander, S., Deng, C., Huang, X. F., McGrath, J. J., ... & Burne, T. H. (2012). Developmental vitamin D deficiency alters MK-801-induced behaviours in adult offspring. *Psychopharmacology*, 220, 455-463. doi:10.1007/s00213-011-2492-0
- Kim, J. Y., Duan, X., Liu, C. Y., Jang, M. H., Guo, J. U., Pow-anpongkul, N., ... & Ming, G. L. (2009). DISC1 regulates new neuron development in the adult brain via modulation of AKT-mTOR signaling through KIAA1212. *Neuron*, 63, 761-773. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.008
- Kisby, G. E., Moore, H., & Spencer, P. S. (2013). Animal models of brain maldevelopment induced by cycad plant genotoxins. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 99, 247-255. doi:10.1002/bdrc.21052
- Koenig J et al. (2014). Animals models of Schizophrenia. Tomado el 13 de agosto del 2014 de: <http://www.schizophreniaforum.org/res/models/default.asp>.
- Koenig, J. I., Elmer, G. I., Shepard, P. D., Lee, P. R., Mayo, C., Joy, B., ... & Brady, D. L. (2005). Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behavioural brain research*, 156, 251-261. doi:10.1016/j.bbr.2004.05.030

- Law, A. J. (2014). Genetic mouse models of neuregulin 1: Gene dosage effects, isoform-specific functions, and relevance to schizophrenia. *Biological psychiatry*, 76, 89-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.016>
- Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., & Koenig, J. I. (2007). Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: reversal by oxytocin. *Brain research*, 1156, 152-167. doi:10.1016/j.brainres.2007.04.042
- Leeson, V. C., Harrison, I., Ron, M. A., Barnes, T. R., & Joyce, E. M. (2012). The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 873-880. doi: 10.1093/schbul/sbq153
- Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, 36, 316-338. doi: 10.1038/npp.2010.156
- Le Pen, G., Bellon, A., Krebs, M. O., & Jay, T. M. (2011). Gestational MAM (Methylazoxymethanol) Administration: A Promising Animal Model for Psychosis Onset. En: P. O'Donell (Ed.). *Animal Models of Schizophrenia and Related Disorders* (25-77). doi:10.1007/978-1-61779-157-42
- Le Pen, G., & Moreau, J. L. (2002). Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology*, 27, 1-11. doi:10.1016/S0893-133X(01)00383-9
- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual review of Neuroscience*, 25, 409-432. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754
- Lipkin, W. I., Briese, T., & Hornig, M. (2011). Borna disease virus—Fact and fantasy. *Virus research*, 162(1), 162-172. doi:10.1016/j.virusres.2011.09.036
- Lipska, B. K., Aultman, J. M., Verma, A., Weinberger, D. R., & Moghaddam, B. (2002). Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 27, 47-54. doi:10.1016/S0893-133X(02)00282-8
- Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (2000). To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*, 23, 223-239. doi:10.1016/S0893-133X(00)00137-8
- Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9, 67-75. doi:10.1038/npp.1993.44
- Lodge, D. J., & Grace, A. A. (2011). Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends in pharmacological sciences*, 32, 507-513. doi: 10.1017/S1461145711000113
- Mandyam, C. D., Crawford, E. F., Eisch, A. J., Rivier, C. L., & Richardson, H. N. (2008). Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus. *Developmental neurobiology*, 68, 575-589. doi: 10.1002/dneu.20600

- Marcotte, E. R., Pearson, D. M., & Srivastava, L. K. (2001). Animal models of schizophrenia: a critical review. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 26, 395. Recuperado de: <http://europepmc.org/articles/PMC167198>
- Markham, J. A., Mullins, S. E., & Koenig, J. I. (2013). Periadolescent maturation of the prefrontal cortex is sex-specific and is disrupted by prenatal stress. *Journal of Comparative Neurology*, 521, 1828-1843. doi:10.1002/cne.23262
- Markham, J. A., Taylor, A. R., Taylor, S. B., Bell, D. B., & Koenig, J. I. (2010). Characterization of the cognitive impairments induced by prenatal exposure to stress in the rat. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4, 173. doi:10.3389/fnbeh.2010.00173
- Marsden, Charles A., Madeleine V. King, and Kevin CF Fone. Influence of social isolation in the rat on serotonergic function and memory—relevance to models of schizophrenia and the role of 5-HT 6 receptors. *Neuropharmacology* 61.3 (2011): 400-407. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.003>
- Marquis, J. P., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2008). Neonatal ventral hippocampus lesions disrupt extra-dimensional shift and alter dendritic spine density in the medial prefrontal cortex of juvenile rats. *Neurobiology of learning and memory*, 90, 339-346. doi:10.1016/j.nlm.2008.04.005
- Matrisciano, F., Tueting, P., Maccari, S., Nicoletti, F., & Guidotti, A. (2012). Pharmacological activation of group-II metabotropic glutamate receptors corrects a schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropsychopharmacology*, 37, 929-938. doi:10.1038/npp.2011.274
- McGonigle, P., & Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochemical pharmacology*, 87, 162-171. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.006>
- McGrath, J. J., Mortensen, P. B., Visscher, P. M., & Wray, N. R. (2013). Where GWAS and epidemiology meet: opportunities for the simultaneous study of genetic and environmental risk factors in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, sbt108. doi: 10.1093/schbul/sbt108
- McGrath, J. J. (2005). Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology—the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 4-11. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00467.x
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*, 2, 1-13. doi:10.1186/1741-7015-2-13
- McGrath, J. (1999). Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia?. *Schizophrenia research*, 40, 173-177. doi:10.1016/S0920-9964(99)00052-3
- McIntosh, A. L., Ballard, T. M., Steward, L. J., Moran, P. M., & Fone, K. C. (2013). The atypical antipsychotic risperidone reverses the recognition memory deficits induced by post-weaning social isolation in rats. *Psychopharmacology*, 228, 31-42. doi:10.1007/s00213-013-3011-2
- Mellios, N., Huang, H. S., Baker, S. P., Galdzicka, M., Ginns, E., & Akbarian, S. (2009). Molecular determinants of dysregulated GABAergic gene expression in the

- prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 65, 1006-1014. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.019
- Meyer, U. (2015). Developmental Immune Activation Models with Relevance to Schizophrenia. In *Immunology and Psychiatry* (pp. 15-32). Springer International Publishing. doi: 10.1007/978-3-319-13602-8\_2
- Meyer, U., & Feldon, J. (2012). To poly (I: C) or not to poly (I: C): advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models. *Neuropharmacology*, 62, 1308-1321. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.009
- Meyer, U., & Feldon, J. (2010). Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 90, 285-326. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.10.018
- Meyer, U., Feldon, J., & Fatemi, S. H. (2009). In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33, 1061-1079. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.05.001
- Meyer, U., Feldon, J., Schedlowski, M., & Yee, B. K. (2005). Towards an immunoprecipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29, 913-947. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.10.012
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 645-692. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008 0924-977X/& 2014
- Möller, M., Du Preez, J. L., Viljoen, F. P., Berk, M., Emsley, R., & Harvey, B. H. (2013). Social isolation rearing induces mitochondrial, immunological, neurochemical and behavioural deficits in rats, and is reversed by clozapine or N-acetyl cysteine. *Brain, behavior, and immunity*, 30, 156-167. doi:10.1016/j.bbi.2012.12.011
- Monte, A. S., de Souza, G. C., McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., dos Santos, J. V., Cordeiro, R. C., ... & Carvalho, A. F. (2013). Prevention and reversal of ketamine-induced schizophrenia related behavior by minocycline in mice: possible involvement of antioxidant and nitrenergic pathways. *Journal of Psychopharmacology*, 0, 1-12. doi: 10.1177/0269881113503506
- Moon, E., Rollins, B., Mesén, A., Sequeira, A., Myers, R. M., Akil, H., ... & Bunney, W. E. (2011). Lack of association to a NRG1 missense polymorphism in schizophrenia or bipolar disorder in a Costa Rican population. *Schizophrenia research*, 131, 52-57. doi:10.1016/j.schres.2011.06.024
- Moore, H., Jentsch, J. D., Ghajarnia, M., Geyer, M. A., & Grace, A. A. (2006). A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 60(3), 253-264. doi:10.1016/j.biopsych.2006.01.003
- Moreno, J. L., Kurita, M., Holloway, T., López, J., Cadagan, R., Martínez-Sobrido, L., ... & González-Maeso, J. (2011). Maternal influenza viral infection causes schizophrenia-like alterations of 5-HT<sub>2A</sub> and mGlu<sub>2</sub> receptors in the adult

- offspring. *The Journal of Neuroscience*, *31*, 1863-1872. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4230-10.2011
- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 9055-9065. doi:10.1523/JNEUROSCI.1424-08.2008
- Murphy, K. J., Ter Horst, J. P., Cassidy, A. W., DeSouza, I. E., Morgunova, M., Li, C., ... & Rombach, N. (2010). Temporal dysregulation of cortical gene expression in the isolation reared Wistar rat. *Journal of neurochemistry*, *113*, 601-614. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06617.x
- Naert, A., Gantois, I., Laeremans, A., Vreysen, S., Van den Bergh, G., Arckens, L., ... & D'Hooge, R. (2013). Behavioural alterations relevant to developmental brain disorders in mice with neonatally induced ventral hippocampal lesions. *Brain research bulletin*, *94*, 71-81. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.01.008
- Neeley, E. W., Berger, R., Koenig, J. I., & Leonard, S. (2011). Strain dependent effects of prenatal stress on gene expression in the rat hippocampus. *Physiology & behavior*, *104*, 334-339. doi:10.1016/j.physbeh.2011.02.032
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, *13*, 1161-1169. doi: 10.1038/nn.2647
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia research and treatment*, *2012*, 1-9. doi: 10.1155/2012/916198
- Opler, M. G., & Susser, E. S. (2005). Fetal environment and schizophrenia. *Environmental health perspectives*, *113*(9), 1239-1242. doi:10.1289/ehp.7572
- Palmer, A. A., Brown, A. S., Keegan, D., Siska, L. D., Susser, E., Rotrosen, J., & Butler, P. D. (2008). Prenatal protein deprivation alters dopamine-mediated behaviors and dopaminergic and glutamatergic receptor binding. *Brain research*, *1237*, 62-74. doi:10.1016/j.brainres.2008.07.089
- Park, S. J., Lee, Y., Oh, H. K., Lee, H. E., Lee, Y., Ko, S. Y., ... & Ryu, J. H. (2014). Oleanolic acid attenuates MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice. *Neuropharmacology*, *86*, 49-56. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.025
- Pascual, R., Zamora-Leon, S. P., & Valero-Cabré, A. (2005). Effects of postweaning social isolation and re-socialization on the expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) and dendritic development in the medial prefrontal cortex of the rat. *Acta neurobiologiae experimentalis*, *66*(1), 7-14. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16617672
- Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural brain research*, *204*, 313-321. doi:10.1016/j.bbr.2008.12.016
- Petit E. (2014). *Phentotypic characterisation of a novel mutant mouse with target deletion of dysbindin-1A in relation to the schizophrenia risk gene DTNBP1* (Tesis de doctorado). Recuperado de: http://epubs.rcsi.ie/cgi/viewcontent.cgi?article=1144&context=phdtheses

- Piper, M., Beneyto, M., Burne, T. H., Eyles, D. W., Lewis, D. A., & McGrath, J. J. (2012). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatric Clinics of North America*, *35*, 571-584. doi:10.1016/j.psc.2012.06.002
- Powell, S. B. (2010). Models of neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia. En N. Swerdlow (Ed.), *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment* (pp. 435-481). doi:10.1007/7854\_2010\_57
- Powell, C. M., & Miyakawa, T. (2006). Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder?. *Biological psychiatry*, *59*(12), 1198-1207. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.008
- Ranade, S. C., Rose, A., Rao, M., Gallego, J., Gressens, P., & Mani, S. (2008). Different types of nutritional deficiencies affect different domains of spatial memory function checked in a radial arm maze. *Neuroscience*, *152*, 859-866. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.002
- Rapp, P. R., & Bachevalier, J. (2013) Cognitive Development and Aging. En L. Squire (Ed.), *Fundamental Neuroscience* (pp.919-945). doi:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385870-2.00055-X
- Redrobe, J. P., Bull, S., & Plath, N. (2010). Translational aspects of the novel object recognition task in rats abstinent following sub-chronic treatment with phencyclidine (PCP): effects of modafinil and relevance to cognitive deficits in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, *1*, 146. doi: dx.doi.org/10.3389/fpsy.2010.00146
- Roncada, P., Bortolato, M., Frau, R., Saba, P., Flore, G., Soggiu, A., ... & Devoto, P. (2009). Gating deficits in isolation-reared rats are correlated with alterations in protein expression in nucleus accumbens. *Journal of neurochemistry*, *108*(3), 611-620. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05806.x
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, *2*(5), 413-433. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Sakai, K., Shoji, H., Kohno, T., Miyakawa, T., & Hattori, M. (2016). Mice that lack the C-terminal region of Reelin exhibit behavioral abnormalities related to neuropsychiatric disorders. *Scientific Reports*, *6*, 28636. doi: http://doi.org/10.1038/srep28636
- Salomon, S., Bejar, C., Schorer-Apelbaum, D., & Weinstock, M. (2011). Corticosterone mediates some but not other behavioural changes induced by prenatal stress in rats. *Journal of neuroendocrinology*, *23*, 118-128. doi:10.1111/j.1365-2826.2010.02097.x
- Sams-Dodd, F. (1998). A test of the predictive validity of animal models of schizophrenia based on phencyclidine and D-amphetamine. *Neuropsychopharmacology*, *18*, 293-304. doi:10.1016/S0893-133X(97)00161-9
- Sams-Dodd, F., Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (1997). Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*, *132*, 303-310. doi:10.1007/s002130050349

- Samuelsson, A. M., Jennische, E., Hansson, H. A., & Holmång, A. (2006). Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABAA dysregulation and impaired spatial learning. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(5), 1345-1356. doi:10.1152/ajpregu.00268.2005
- Scheibel, A. B., & Conrad, A. S. (1993). Hippocampal dysgenesis in mutant mouse and schizophrenic man: is there a relationship?. *Schizophrenia bulletin*, 19(1), 21. doi:10.1093/schbul/19.1.21
- Shalev, U., & Weiner, I. (2001). Gender-dependent differences in latent inhibition following prenatal stress and corticosterone administration. *Behavioural brain research*, 126, 57-63. doi:10.1016/S0166-4328(01)00250-9
- Seeman, P. (2011). All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2High receptors. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17, 118-132. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x
- Selten, M. M., Meyer, F., Ba, W., Vallès, A., Maas, D. A., Negwer, M., ... Martens, G. J. M. (2016). Increased GABAB receptor signaling in a rat model for schizophrenia. *Scientific Reports*, 6, 34240. <http://doi.org/10.1038/srep34240>
- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990—2013: a systematic literature review. *BMC psychiatry*, 15(1), 1. doi:10.1186/s12888-015-0578-7
- Skelin, I., Needham, M. A., Molina, L. M., Metz, G. A. S., & Gruber, A. J. (2015). Multigenerational prenatal stress increases the coherence of brain signaling among cortico-striatal- limbic circuits in adult rats. *Neuroscience*, 289, 270-278. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.009>
- Smith, S. E., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., & Patterson, P. H. (2007). Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *The Journal of Neuroscience*, 27, 10695-10702. doi:10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007
- Solis, O., Vázquez-Roque, R. A., Camacho-Abrego, I., Gamboa, C., De La Cruz, F., Zamudio, S., & Flores, G. (2009). Decreased dendritic spine density of neurons of the prefrontal cortex and nucleus accumbens and enhanced amphetamine sensitivity in postpubertal rats after a neonatal amygdala lesion. *Synapse*, 63, 1143-1153. doi:10.1002/syn.20697
- Stefansson, H., Petursson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., ... & Chou, T. T. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 71, 877-892. doi:10.1007/s00213-006-0595-9
- Stevens, H. E., Su, T., Yanagawa, Y., & Vaccarino, F. M. (2013). Prenatal stress delays inhibitory neuron progenitor migration in the developing neocortex. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 509-521. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.07.011
- Stranahan, A. M., Erion, J. R., & Wosiski-Kuhn, M. (2013). Reelin signaling in development, maintenance, and plasticity of neural networks. *Ageing Research Reviews*, 12, 815-822. doi: <http://doi.org/10.1016/j.arr.2013.01.005>



- Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F., & Weinberger, D. R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, *322*, 789-794. doi:10.1056/NEJM199003223221201
- Sullivan, P. F. (2008). The dice are rolling for schizophrenia genetics. *Psychological medicine*, *38*, 1693-1696. doi:10.1017/S003329170800367X
- Sun, T., Hu, G., & Li, M. (2009). Repeated antipsychotic treatment progressively potentiates inhibition on phencyclidine-induced hyperlocomotion, but attenuates inhibition on amphetamine-induced hyperlocomotion: relevance to animal models of antipsychotic drugs. *European journal of pharmacology*, *602*, 334-342. doi:10.1016/j.ejphar.2008.11.036
- Sutterland, A. L., Dieleman, J., Storosum, J. G., Voordouw, B. A., Kroon, J., Veldhuis, J., ... & Sturkenboom, M. C. (2013). Annual incidence rate of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in a longitudinal population-based cohort study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *48*, 1357-1365. doi:10.1007/s00127-013-0651-9
- Swerdlow, N. R., Light, G. A., Breier, M. R., Shoemaker, J. M., Saint Marie, R. L., Neary, A. C., ... & Powell, S. B. (2012). Sensory and sensorimotor gating deficits after neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Developmental neuroscience*, *34*, 240-249. doi:10.1159/000336841
- Talpos, J., Aerts, N., Waddell, J., & Steckler, T. (2015). MK-801 and amphetamine result in dissociable profiles of cognitive impairment in a rodent paired associates learning task with relevance for schizophrenia. *Psychopharmacology*, *232*, 3911-3920. doi:10.1007/s00213-015-3934-x
- Tan, S., Rudd, J. A., & Yew, D. T. (2011). Gene Expression Changes in GABA A Receptors and Cognition Following Chronic Ketamine Administration in Mice. *PLoS One*, *6*(6), e21328. doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0021328
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008: Part 1: Overview. *Schizophrenia research*, *100*(1), 4-19. doi:10.1016/j.schres.2008.01.022
- Toua, C., Brand, L., Möller, M., Emsley, R. A., & Harvey, B. H. (2010). The effects of sub-chronic clozapine and haloperidol administration on isolation rearing induced changes in frontal cortical N-methyl-d-aspartate and D 1 receptor binding in rats. *Neuroscience*, *165*, 492-499. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.10.039
- Trezza, V., Campolongo, P., & Vanderschuren, L. J. (2011). Evaluating the rewarding nature of social interactions in laboratory animals. *Developmental cognitive neuroscience*, *1*(4), 444-458. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2011.05.007
- Tsai, G., & Coyle, J. T. (2002). Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *42*(1), 165-179. doi:10.1146/annurev.pharmtox.42.082701.160735
- Tseng, K. Y., Chambers, R. A., & Lipska, B. K. (2009). The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behavioural brain research*, *204*, 295-305. doi:10.1016/j.bbr.2008.11.039
- Valenti, O., Cifelli, P., Gill, K. M., & Grace, A. A. (2011). Antipsychotic drugs rapidly induce dopamine neuron depolarization block in a developmental rat model of

- schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *31*, 12330-12338. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2808-11.2011
- van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, *468*, 203-212. doi:10.1038/nature09563
- Vázquez-Roque, R. A., Solís, O., Camacho-Abrego, I., Rodríguez-Moreno, A., De La Cruz, F., Zamudio, S., & Flores, G. (2012). Dendritic morphology of neurons in prefrontal cortex and ventral hippocampus of rats with neonatal amygdala lesion. *Synapse*, *66*, 373-382.
- Vázquez-Roque, R. A., Ramos, B., Tecuatl, C., Juárez, I., Adame, A., de la Cruz, F., ... & Flores, G. (2012b). Chronic administration of the neurotrophic agent cerebrolysin ameliorates the behavioral and morphological changes induced by neonatal ventral hippocampus lesion in a rat model of schizophrenia. *Journal of neuroscience research*, *90*, 288-306. doi:10.1002/syn.21517
- Vicente, B., Rioseco, P., Valdivia, S., Kohn, R., & Torres, S. (2005). Prevalencia de trastornos psiquiátricos en Latinoamérica: revisión crítica. *Red Revista Colombiana de Psiquiatría*, *34*, 506-514.
- Vorhees, C. V., Graham, D. L., Braun, A. A., Schaefer, T. L., Skelton, M. R., Richtand, N. M., & Williams, M. T. (2012). Prenatal immune challenge in rats: Altered responses to dopaminergic and glutamatergic agents, prepulse inhibition of acoustic startle, and reduced route-based learning as a function of maternal body weight gain after prenatal exposure to poly IC. *Synapse*, *66*(8), 725-737. doi: 10.1002/syn.21561
- Watson, D. J., Marsden, C. A., Millan, M. J., & Fone, K. C. (2012). Blockade of dopamine D3 but not D2 receptors reverses the novel object discrimination impairment produced by post-weaning social isolation: implications for schizophrenia and its treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(4), 471-484. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711000435
- Walss-Bass, C., Liu, W., Lew, D. F., Villegas, R., Montero, P., Dassori, A., ... & Raventos, H. (2006). A novel missense mutation in the transmembrane domain of neuregulin 1 is associated with schizophrenia. *Biological psychiatry*, *60*(6), 548-553. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.017
- Wilson, C. A., Schade, R., & Terry, A. V. (2012). Variable prenatal stress results in impairments of sustained attention and inhibitory response control in a 5-choice serial reaction time task in rats. *Neuroscience*, *218*, 126-137. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.05.040
- Wolterink, G., Daenen, L. E., Dubbeldam, S., Gerrits, M. A., van Rijn, R., Kruse, C. G., ... & Van Ree, J. M. (2001). Early amygdala damage in the rat as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. *European Neuropsychopharmacology*, *11*, 51-59. doi:10.1016/S0924-977X(00)00138-3
- Young, J. W., Zhou, X., & Geyer, M. A. (2010). Animal models of schizophrenia. En N. Swerdlow (Ed.), *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment* (pp. 391-433). doi: 10.1007/978-3-642-13717-4
- Zeeb, F. D., & Winstanley, C. A. (2011). Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent

gambling task. *The Journal of Neuroscience*, 31, 2197-2204.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5597-10.2011>