

La línea de ratas Flinders: un modelo animal de depresión

Armando Ferreira Nuño*
Nuria Beceril Cortés*
Javier Velázquez Moctezuma*

Summary

In the last decades, several proposals of animal models for the study of depression in humans beings have appeared. Some of these models attempt to reproduce in animals some of the features of the human depressive pattern. Some other models try to simulate the neurochemical abnormalities underlying in the disease. A third group of animal models pretends to be useful to selectively detect drugs with antidepressive actions. Thus, each animal model proposal for the study of depression must assess its validity in each one of these criteria. In this paper we review the most recent evidences that have been generated supporting the validity of the Flinders rats as an important animal model of depression. The Flinders Sensitive Line of rats was originated in Australia, selectively reproducing rats from the Sprague-Dawley strain that displayed hypersensitivity to cholinergic stimulation, as well as alterations in certain behavioral patterns that resemble those observed in human depressive patterns. These characteristics were reproduced in the subsequent generations thus starting a special colony and a large series of different kinds of studies that have confirmed and extended the original observations. The face validity in the Flinders rats is mainly based on the fact that they present a clearly diminished frequency of the presentation of pleasure seeking behavioral patterns; this has been interpreted as anhedonia, which is one the major characteristics of human depression. Other features are alterations of motor behavior, body weight, a reduction of the REM sleep latency and an increase of its duration, exaggerated response to some stressors and alterations on the execution of different behavioral tests made in the laboratory, these being indicative of a mood alteration. Regarding the construct validity, the evidences that have been obtained up to date are confronted with at least two hypothesis of the origin of depression: the cholinergic hypothesis and the serotonergic hypothesis. Both theories are congruent with the exaggerated responses observed after the selective stimulation of each one of these systems, particularly of the muscarinic receptors in the cholinergic system and the 5-HT_{1a} receptors in the serotonergic system. Regarding the capacity of this model to respond to the treatment with antidepressive drugs, the existing evidences suggest that some of the abnormalities these rats present are drastically reduced or totally normalized after chronic treatment with classic tricyclic antidepressants such as imipramine and more specific antidepressants of the noradrenergic and serotonergic systems, such as desimipramine and sertraline, respectively. The balance that is presented indicates that the Flinders rats are a model that recognizes the genetic component of depression; that reproduces some of its central characteristics;

that presents cholinergic and serotonergic system alterations and that responds by normalizing its alterations to antidepressive treatment. Therefore, an exhaustive study of this model appears as a very relevant possibility to gain deeper knowledge about the cerebral phenomena that come with this illness, as well as an increase of the possibilities to generate new therapeutic alternatives.

Key words: Animal model, depression, Flinders rats.

Resumen

En las últimas décadas han surgido varias propuestas novedosas de modelos animales para el estudio de la depresión en seres humanos. Algunos de ellos intentan reproducir en animales ciertas características del cuadro depresivo humano. Otros más intentan simular las anomalías neuroquímicas que dan origen a la enfermedad. Un tercer grupo de modelos animales pretende ser de utilidad para detectar selectivamente fármacos con acciones antidepressivas. Así, cada propuesta de modelo animal para el estudio de la depresión deberá ponderar su validez en cada uno de estos rubros. En este escrito se revisan las evidencias que recientemente se han generado y que apoyan la validez de las ratas Flinders como un importante modelo animal de depresión. Esta línea de ratas se originó en Australia cruzando selectivamente ratas de la cepa Sprague-Dawley que mostraban hipersensibilidad a la estimulación colinérgica y alteraciones en ciertos patrones conductuales, similares a los que se observan en cuadros depresivos en seres humanos. Estas características lograron reproducirse en las generaciones subsecuentes, iniciándose así, una larga serie de estudios de muy diversa índole que han confirmado y ampliado las observaciones originales. La validez de apariencia en las Flinders está sustentada en que muestran una clara disminución de la frecuencia de presentación de las conductas motivadas supuestamente por el placer, lo que se ha interpretado como anhedonia. Junto con estas alteraciones, existen trastornos de la conducta motora, del peso corporal, del acortamiento de la latencia del sueño MOR y del aumento de su duración, respuesta exagerada ante algunos estresores y alteraciones en la ejecución de pruebas conductuales de laboratorio que son indicativas de un estado anímico alterado. Por lo que se refiere a la validez teórica, se mencionan las evidencias que se han obtenido hasta la fecha, confrontándose con al menos dos hipótesis acerca del origen de la depresión: la hipótesis colinérgica y la hipótesis serotoninérgica, ya que en ambos casos, se trata de respuestas exageradas ante la estimulación selectiva de cada uno de estos sistemas y, particularmente, de los receptores muscarínicos en el sistema colinérgico y de los receptores 5-HT_{1a} en el sistema serotoninérgico. Con respecto a la capacidad de este modelo de responder al tratamiento con fármacos antidepressivos, se mencionan las evidencias existentes acerca de que algunas de las anomalías que estas ratas presentan se ven drásticamente reducidas o totalmente normalizadas luego del tratamiento crónico con antidepressivos tricíclicos clá-

* Departamento de Biología de la Reproducción. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Purísima y Michoacán col. Leyes de Reforma, 09340 México DF.

Correspondencia: Dr. Javier Velázquez Moctezuma. Tel y Fax: 7244704. E-mail: jvm@xanum.uam.mx.

sicos. como la imipramina y otros más específicos del sistema noradrenérgico o del sistema serotoninérgico, tales como la desimipramina o la sertralina respectivamente. El balance que se presenta señala que las ratas Flinders son un modelo que reconoce el componente genético de la depresión, que reproduce algunas de sus características centrales, que presenta alteraciones de los sistemas colinérgico y serotoninérgico y que responde normalizando sus alteraciones ante el tratamiento antidepresivo, por lo que su estudio exhaustivo se presenta como una posibilidad relevante para conocer más profundamente los fenómenos cerebrales que acompañan a este padecimiento, así como para generar nuevas alternativas terapéuticas.

Palabras clave: Modelo animal, depresión, ratas Flinders.

Introducción

Como un esfuerzo orientado a conocer y comprender mejor las bases neurobiológicas de la depresión humana y para tratar de proponer estrategias más adecuadas para el tratamiento de este padecimiento, en los últimos años han surgido un buen número de propuestas de modelos animales, en los cuales, se pueden estudiar una o varias características de esta enfermedad (29,48). Algunos de estos modelos pretenden replicar en animales uno o varios componentes del cuadro depresivo que se presenta en los seres humanos. Otros modelos, sin tener ninguna coincidencia con el cuadro depresivo, pretenden ser herramientas útiles para la detección de drogas con actividad antidepresiva.

Recientemente, se han generado algunos criterios que permiten determinar el grado de validez de cualquier propuesta de modelos animales de depresión. Estos criterios de validación se han orientado fundamentalmente a valorar tres aspectos cruciales. El primero se refiere a la medida en que el modelo animal propuesto reproduce la apariencia del cuadro depresivo que se presenta en seres humanos, llamándose a esto, validez de apariencia. Un segundo criterio, se refiere al grado de consistencia que la propuesta tiene con alguna teoría referente a la generación de la depresión, a esto se le denomina validez teórica. Finalmente, el tercer criterio revisa la capacidad del modelo para responder selectivamente a fármacos con actividad antidepresiva a lo que se le ha llamado validez predictiva (46).

La línea de ratas Flinders ha sido propuesta como un modelo animal de depresión que, a diferencia de otros modelos, reconoce un componente genético del padecimiento depresivo que ha sido demostrado en seres humanos (7). En este trabajo, se revisará el origen y la evolución de este modelo, así como los estudios realizados por diferentes grupos que apoyan la idea de que este es un modelo válido y muy útil para el estudio de la depresión.

La línea de ratas Flinders tiene ese nombre por haber surgido en la Universidad Flinders, situada en Adelaida, Australia. Esta línea proviene de ratas de la cepa Sprague-Dawley, que fueron separadas y reproducidas selectivamente, luego de determinar su sensibilidad a un fármaco llamado di-isopropil-fluorofosfato, que inhibe selectivamente a la acetilcolinesterasa, en-

zima que degrada a la acetilcolina. Originalmente, las variables que se tomaron en cuenta fueron la ingesta de agua, la temperatura y el peso corporal. Los animales que presentaron las disminuciones más marcadas en estos parámetros fueron reproducidos entre ellos para generar la línea FSL (*Flinders Sensitive Line*), mientras que aquellas ratas que presentaron las respuestas más ligeras, se cruzaron para generar las FRL (*Flinders Resistant Line*) (19,35). Posteriormente, esta hipersensibilidad ante la estimulación colinérgica ha sido corroborada utilizando agonistas colinérgicos, particularmente aquellos que actúan en los receptores muscarínicos (20,21,22).

Validez de apariencia

De acuerdo con el manual de diagnóstico y estadística, el diagnóstico de la depresión en humanos requiere que se presente al menos uno de los dos síntomas centrales que son el estado de ánimo deprimido y la incapacidad para experimentar placer, mejor conocido como anhedonia. Estos síntomas principales deben coincidir también con al menos 4 de los siete síntomas secundarios que son: alteraciones del apetito, trastornos del sueño, alteración de la actividad psicomotora, fatiga o pérdida de energía, pensamientos de minusvalía o de culpa exagerada, dificultades para concentrarse y pensamientos suicidas (45,49). Existen además algunos signos que, si bien no se presentan sistemáticamente, si representan apoyos importantes para el diagnóstico, como son la disminución de la latencia y el incremento de la duración del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (8,17,38), avance de fase en los ritmos circadianos (15,44), aumento de cortisol plasmático e incapacidad de la dexametasona para suprimirlo (36) e incremento de la respuesta ante agentes colinérgicos (12,13,33,34).

Es evidente que algunas de estas características de la depresión no se pueden modelar en animales de laboratorio. De los síntomas centrales, la anhedonia se ha podido determinar en animales que disminuyen la presentación de conductas que supuestamente buscan la obtención de placer, como la ingesta de agua endulzada (47). Por otro lado, de los síntomas secundarios, tres de ellos (sensación de minusvalía, incapacidad de concentración y pensamientos suicidas) no se pueden modelar, pero sí los otros cuatro que son trastornos del sueño, del apetito, de la actividad psicomotora y de la fatiga.

Por lo que se refiere a la anhedonia, uno de los dos síntomas centrales de la depresión, su presencia en el laboratorio se infiere porque el animal presenta una frecuencia baja de conductas que conduce a la obtención de placer. Esto, por tanto, puede afectar también otros componentes secundarios como la pérdida del apetito o el desgano psicomotriz. Uno de los paradigmas que con más frecuencia se está utilizando en la actualidad para medir actividades motivadas por el placer, es el consumo de agua endulzada con sacarosa (47). Normalmente, las ratas muestran una marcada preferencia por el agua endulzada cuando pueden beber ésta o agua simple. Esta preferencia se supone

está motivada por el placer. Después de someter a las ratas a estrés crónico leve, esta preferencia se pierde por lo que se asume que el animal presenta anhedonia (47). Las ratas FSL mostraron en condiciones básicas, una frecuencia significativamente más baja en el consumo de sacarosa, comparadas con las FRL. Cuando ambas líneas fueron sometidas a estrés crónico leve impredecible, las ratas FSL mostraron una mayor reducción en el consumo de sacarosa que las FRL (32). Cuando ambas líneas fueron sometidas al paradigma de preferencia del lugar condicionado por los fármacos, que se supone también detecta una condición placentera, no se observaron diferencias entre ambas líneas. Este resultado confirmó también la idea de que este modelo tiene una predisposición, genéticamente adquirida, a la depresión, misma que es desenmascarada por factores precipitantes de los cuadros depresivos, como el estrés (24).

Con respecto a los componentes secundarios de la depresión, existen datos que sugieren que las FSL presentan algunos de ellos. Con respecto a las alteraciones del apetito y del peso corporal, se ha demostrado que las FSL, tanto hembras como machos pesan significativamente menos, comparados con hembras y machos FRL de la misma edad (20,22,35). En otros experimentos llevados a cabo para evaluar la ingesta de agua y de comida, se observó que las ratas FSL acuden con una frecuencia significativamente menor tanto a obtener comida como a tomar agua (Overstreet, comunicación personal).

Los trastornos del sueño en la depresión son reportados comúnmente como insomnio o bien, como un sueño fragmentado y no reparador. En la actualidad se conocen bien las alteraciones características del sueño que se han demostrado por medio de estudios polisomnográficos en sujetos con estados depresivos. Existe una disminución de la duración del sueño lento (estados 3 y 4), acompañada por una disminución de la latencia del primer periodo del sueño MOR y por un incremento de la cantidad y densidad del sueño MOR (8,9,17). Registros poligráficos del sueño en las ratas Flinders han demostrado que éstas exhiben una cantidad significativamente mayor del sueño MOR que las ratas FRL, con intervalos MOR-MOR acortados (38). En estudios realizados con intervalos múltiples de privación del sueño se encontró que las FSL presentan una mayor presión del sueño MOR, lo que las hace tener unas latencias más cortas (39).

El retardo psicomotor como componente de la depresión se desprende de que la mayoría de los pacientes presentan una reducción de su actividad locomotora o dejan de realizar actividades que previamente les resultaba placenteras, por lo que es un componente que está asociado al componente central de la anhedonia. Existe una gran cantidad de modelos animales de depresión que examinan y evalúan alguna forma de actividad locomotora, particularmente subsiguientes a situaciones estresantes. Nuevamente, las ratas FSL han demostrado tener una actividad locomotora significativamente reducida en varios paradigmas que evalúan esta actividad (23).

Uno de los modelos utilizados es el de nado forzado. Este paradigma ha sido de gran importancia, so-

bre todo por su valor predictivo. Este modelo es capaz de detectar con un gran nivel de agudeza la capacidad antidepressiva de cualquier droga, por lo que ha sido ampliamente utilizado en las últimas décadas (1,31). En resumen, consiste en colocar a la rata dentro de un cilindro de vidrio con 15 cm de agua durante 15 minutos y 24 horas después, durante 5 minutos, periodo en el que se cuantifica el tiempo que el animal permanece inmóvil. Este modelo ha demostrado también su capacidad para detectar supuestos estados depresivos en las ratas (42). Los sujetos deprimidos presentan una mayor inmovilidad. Las drogas con actividad antidepressiva disminuyen el tiempo de inmovilidad en los animales. Las ratas FSL presentaron en este paradigma un tiempo mucho mayor de inmovilidad, lo que de hecho fue el hallazgo clave para que esta línea de ratas fuera postulada como un modelo animal para la depresión (23).

Con respecto al componente secundario de la depresión que es la fatiga o la pérdida de energía, no se han realizado estudios específicos que apunten a resolver si esta línea de ratas presenta alteraciones similares a las observadas en cuadros depresivos en humanos.

Validez teórica

Como se ha mencionado en líneas anteriores, la validez teórica de un modelo animal para la depresión, está dada por el grado de coherencia que exista entre los datos que presenta el modelo con alguna de las hipótesis existentes que intentan explicar los mecanismos causales del padecimiento. Para el caso de la depresión, existe una buena cantidad de teorías acerca de sus posibles mecanismos neurobiológicos. La gran mayoría de ellas se refieren a trastornos ubicados en uno o varios de los sistemas de neurotransmisión (2). Así, existe una teoría adrenérgica, una dopaminérgica, una gabaérgica, una serotoninérgica y por supuesto, una colinérgica, hasta teorías que intentan explicar la depresión a través de interacciones patológicas entre vanos de estos sistemas.

Los datos encontrados en las Flinders presentan ocasionalmente algunos detalles que pueden apoyar a alguna de todas las teorías mencionadas, sin embargo, en la que mejor encaja y que ha sido una herramienta de trabajo durante varios años, es la hipótesis colinérgica, generada por Janowsky y colaboradores (10). Esta hipótesis propone que la depresión es fruto de un desbalance entre el sistema adrenérgico y el sistema colinérgico, en el cual este último prevalece sobre el primero. En este trabajo confrontaremos algunos datos relevantes de las Flinders con esta hipótesis, sin mencionar datos que, si bien pueden apoyar otras hipótesis, aún son fragmentarios y pueden también ser consistentes con la hipótesis colinérgica.

La hipótesis colinérgica de la depresión, nace fundamentalmente a partir de la observación de que la fisostigmina, una droga que inhibe a la acetilcolinesterasa a nivel central, produce una depresión moderada del estado de ánimo, anergia, retardo psicomotor y, al mismo tiempo, alivia síntomas de manía (11). Estos

efectos se acompañan también por un acortamiento de la latencia de la fase MOR del sueño y por un incremento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ambos datos se presentan con mucha frecuencia en casos de depresión (12). La depresión observada y la anergia pueden ser revertidas con la administración de metilfenidato, una droga adrenérgica, lo cual sugirió un balance entre el sistema colinérgico y el adrenérgico (13).

Desde entonces se ha ido acumulando un considerable volumen de evidencias que apoyan la idea de que los pacientes que sufren trastornos afectivos son más sensibles, tanto conductual como fisiológicamente, a los efectos de agonistas colinérgicos, cuando su respuesta se compara con sujetos controles sanos o con pacientes con otros trastornos psiquiátricos (14). Esta hipersensibilidad ha sido demostrada utilizando agonistas colinérgicos o agentes anticolinesterásicos, particularmente en la depresión del estado de ánimo, la rápida inducción del sueño MOR, una mayor elevación de ACTH y de beta endorfinas (33,34,40). Asimismo, se ha podido determinar que esta supersensibilidad colinérgica puede ser un marcador biológico de la depresión que además, parece estar genéticamente determinado (40).

Por otro lado, la hipersensibilidad de las ratas Flinders ante agentes colinérgicos, particularmente agonistas muscarínicos, está bien documentada en la actualidad (29). Se ha demostrado que esta línea de ratas tiene elevados los receptores muscarínicos en varias regiones cerebrales (30). Estas características se presentan desde edades tempranas y están determinadas por varios genes. Estos datos, por lo tanto, son congruentes con la idea de que la depresión tiene un factor de predisposición genéticamente adquirido y que es la hipersensibilidad del sistema muscarínico. Aquí, cabe señalar que aunque el énfasis se ha puesto en el sistema muscarínico, también el sistema nicotínico parece estar involucrado en los efectos observados. Se ha reportado que también existe una hipersensibilidad nicotínica (6), sin embargo, los datos observados son todavía materia de análisis y discusión.

En términos de la fortaleza del modelo animal de la depresión se debe señalar que efectivamente hay una diferencia en la sensibilidad nicotínica (6), aunque no se ha determinado si se debe a los receptores nicotínicos o está mediada por los receptores muscarínicos. Estos datos vienen a fortalecer la posibilidad de que el sistema nicotínico esté jugando un papel en la generación de algunos aspectos de la depresión. Particularmente, se ha observado que la estimulación nicotínica en el puente, acorta la latencia del sueño MOR y aumenta su duración, como sucede en la depresión (42). Por otro lado, recientemente se ha empezado a profundizar en el conocimiento de los efectos de la nicotina en el sueño de pacientes deprimidos.

En conclusión, respecto a la validez teórica de este modelo animal para la depresión, se puede afirmar que las ratas Flinders presentan un alto nivel de congruencia con base en la hipótesis del desbalance colinérgico-aminérgico como origen de los estados depresivos. Esto no significa, de manera alguna, que se desconozca la relevancia que tienen otras hipótesis acerca del ori-

gen de la depresión que, de hecho, son más conocidas y aceptadas debido a que existe una gran cantidad de datos experimentales que confirman sus predicciones.

Sin embargo, a través del tiempo se han ido acumulando evidencias experimentales acerca de que las Flinders pueden presentar no sólo supersensibilidad en el sistema colinérgico, sino que también está alterada la sensibilidad de otros sistemas de neurotransmisión ya sea concomitantemente o como consecuencia del trastorno colinérgico. El caso más relevante es el que se refiere al sistema serotoninérgico, para el cual existe una buena cantidad de evidencias acerca de su posible participación en el caso de la depresión humana (18).

Conforme se ha avanzado en el conocimiento de los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos, han surgido también drogas más específicas como herramientas útiles para definir las acciones de cada uno de estos subtipos. Así, se ha podido determinar que los receptores 5-HT₁ al ser estimulados producen hipotermia, mientras que los agonistas 5-HT₂ producen hipertermia. En estudios iniciales se observó que las ratas FSL exhibían un mayor grado de hipotermia ante la estimulación serotoninérgica (43) por lo que se supuso que también existe una hipersensibilidad de los receptores 5-HT₁. Esto ha sido confirmado más recientemente utilizando agonistas específicos del subtipo 5HT_{1a}, la buspirona y el 8-OH-DPAT, mismas que producen una marcada hipotermia en las ratas FSL (27).

Así, aunque parcial y limitada, habría información contundente acerca de que las ratas Flinders son un modelo animal para la depresión y que es congruente con los postulados de la hipótesis serotoninérgica de la depresión, sin embargo, sobre esta línea de investigación apenas están en desarrollo los experimentos que confirmen o rectifiquen esta posibilidad.

Validez predictiva

Como se ha mencionado anteriormente, la validez predictiva de un modelo animal para la depresión, se refiere a la capacidad que dicho modelo tiene para responder a cualquier tratamiento antidepresivo. El modelo de nado forzado de Porsolt (31), por ejemplo, tiene muy poca validez de apariencia (en nada semeja a los signos de la depresión) y muy poca validez de construcción (no es coherente con ninguna hipótesis conocida), sin embargo, tiene una gran validez predictiva porque es capaz de detectar drogas y tratamientos con capacidad antidepresiva de manera muy específica. De esta característica es que se desprende su importancia para la generación de alternativas terapéuticas para la depresión.

Dado que existen modelos animales económicos y accesibles en los que se puede probar una gran cantidad de drogas novedosas con posibilidades antidepresivas, no sería conveniente incorporar modelos más sofisticados dentro de una batería de cernimiento de nuevas drogas. Sin embargo, cualquier propuesta de modelo animal para la depresión que se genere, tendrá que demostrar que es sensible al tratamiento con

antidepresivos. En este sentido, las ratas Flinders han sido sometidas a diferentes tratamientos con antidepresivos que tienen distintos mecanismos de acción.

La imipramina, es un antidepresivo tricíclico que actúa a nivel de la recaptura de monoaminas a nivel pre-sináptico, se ha usado en tratamientos de una a dos semanas en ratas Flinders y se ha demostrado que es capaz de normalizar algunas de las características que presentan las FSL, por ejemplo, la exagerada inmovilidad que estas ratas tienen en la prueba de nado forzado (37), lo que confirma el efecto antidepresivo de la imipramina en las ratas Flinders.

Asimismo, se han estudiado los efectos de otros dos antidepresivos que también actúan a nivel de la recaptura, pero son más específicos que la imipramina. Uno de ellos es la desimipramina que es un inhibidor de la recaptura más específico para la noradrenalina. El otro ha sido la sertralina que es un bloqueador específico de la recaptura de serotonina. Ambos fueron aplicados a las Flinders dentro de la prueba de nado forzado de Porsolt y en ambos casos, el tratamiento fue efectivo solamente después de la aplicación crónica (14 días) (37).

Por otro lado, una maniobra que en los últimos años ha demostrado su eficacia terapéutica en algunos casos de depresión, es la exposición a la luz brillante (16). Este tratamiento es particularmente eficaz en casos de depresión estacional y presenta algunos beneficios en casos de depresión endógena (16). Este tratamiento ha demostrado que es capaz de modificar las respuestas mediadas por receptores muscarínicos, al parecer interfiriendo en la sensibilidad de éstos (3,4,5), por lo que parecía una herramienta interesante para estudiarse en las ratas Flinders. En experimentos donde se valoró el efecto de la exposición ante la luz brillante sobre las respuestas hipotérmicas inducidas con oxotremorina, se comprobó que efectivamente esta maniobra afectaba la respuesta del agonista colinérgico (25); sin embargo, cuando se valoró sobre la inmovilidad en la prueba de nado forzado de Porsolt, no se observó efecto alguno.

Finalmente es importante mencionar que una de las debilidades de la hipótesis colinérgica de la depresión, es que no se ha demostrado qué agentes anticolinérgicos específicos tienen una clara actividad antidepresiva (13,14), sin embargo, es bien conocido que la mayoría

de los antidepresivos tricíclicos tienen efectos colaterales anticolinérgicos, por lo que, la suma de acciones puede ser importante para su efecto terapéutico.

Conclusiones

Las ratas Flinders, que originalmente fueron desarrolladas porque presentaban hipersensibilidad colinérgica genéticamente adquirida, han demostrado, después de una gran cantidad de estudios que han involucrado a grupos de científicos de diferentes países, ser un modelo animal interesante para estudiar la depresión y particularmente, la participación de los sistemas colinérgico y serotoninérgico. Existen datos mediante los cuales se satisfacen los principales criterios de validación de los modelos animales para la depresión.

Las ratas FSL semejan al cuadro de un paciente deprimido en cuanto a que tienden a bajar de peso, a disminuir la actividad locomotora, a mostrar un incremento del sueño MOR, a las dificultades en el aprendizaje y a la anhedonia, por lo que se satisface el criterio de validez de apariencia. Estas ratas presentan hipersensibilidad ante agentes colinérgicos, por lo que de acuerdo a la hipótesis colinérgica, también satisfacen los criterios de validez teórica. Por último, las FSL responden a normalizar algunas de sus características ante un tratamiento antidepresivo, por lo que también satisface el criterio de validez predictiva.

Como se mencionó, esta cepa surgió en Australia, posteriormente se desarrollaron colonias en la Universidad de California, en San Diego y en la Universidad de Chapel Hill en Carolina del Norte. Desde 1995, una nueva colonia de ratas Flinders ha empezado a desarrollarse en la Universidad Autónoma Metropolitana de Iztapalapa, donde se pretende utilizar este modelo como una herramienta para incrementar nuestro conocimiento acerca de la participación del sistema colinérgico y del sistema serotoninérgico en fenómenos como el sueño, la conducta sexual y la respuesta al estrés, todos ellos ligados a los estados depresivos.

Reconocimiento

Este estudio ha sido parcialmente financiado por: CONACyT 1789P-M9507.

REFERENCIAS

1. BORSINI F, MELI A: Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94:147-160, 1984.
2. CALDECOTT-HAZARD S, MORGAN DG, DELEON JONES F, OVERSTREET DH, JANOWSKY D: Clinical and biochemical aspects of depressive disorders: II Transmitter/receptor theories. *Synapse*, 9:251-301, 1991.
3. DILSAVER SC, MAJCHRZAK M: Bright artificial light subsensitizes a central muscarinic mechanism. *Life Sci*, 41:2607-2614, 1987.
4. DILSAVER SC: Neurobiologic effects of bright light. *Brain Res Rev*, 14:311-334, 1989.
5. DILSAVER SC, MAJCHRZAK M, FLEMMER DD: Bright light blocks amitriptyline induced cholinergic supersensitivity. *Biol Psychiatry*, 26:416-423, 1989.
6. DILSAVER SC, PECJ JA, OVERSTREET DH: The flinders sensitive line exhibits enhanced thermic responsiveness to nicotine relative to the Sprague-Dawley rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 41:23-27, 1992.
7. GERSHON ES, BERRETTINI W, NUMBERGER JR JI, GOLDIN LR: Genetics of affective illness. En: Meltzer HY (Ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, Nueva York, 481-492, 1987.
8. GILLIN JC, DUNCAN W, PETTIGREW KD, FRANKEL BL, SNYDER F: Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry*, 36:85-90, 1979.
9. GILLIN JC, DUNCAN W, MURPHY DL, POST RM., GOODWIN FK, WYATT RJ, BUNNEY Jr WE: Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res*, 4:73-78, 1981.

10. JANOWSKY DS, EL-YOUSEF MK, DAVIS JM, SEKERKE HJ: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2:632-635, 1972.
11. JANOWSKY DS, EL-YOUSEF MK, DAVIS JM, SEKERKE HJ: Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J Psychiatry*, 130:1370-1376, 1973.
12. JANOWSKY DS, RISCH SC, PARKER D, HUEY LY, JUDD LL: Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affective disorders patients. *Psychopharmacol Bull*, 16:29-31, 1980.
13. JANOWSKY DS, RISCH SC: Cholinomimetic and anticholinergic drugs used to investigate an acetylcholine hypothesis of affective disorders and stress. *Drug Dev Res*, 4:125-142, 1984.
14. JANOWSKY DS, RISCH SC: Acetylcholine mechanisms in affective disorders. En: Meltzer HY (Ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, Nueva York, 527-534, 1987.
15. KRIPKE DF: Phase advance theories for affective illnesses. En: Wehr T, Goodwin F. (Eds.). *Circadian Rhythms in Psychiatry: Basic and Clinical Studies*. Boxwood Press, Pacific Grove, 41-69, 1983.
16. KRIPKE DF, MULLANEY DJ, KLAUBER MR, RISCH SC, GILLIN JC: Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry*, 31:119-134, 1992.
17. KUPFER DJ: REM latency. A psychobiological marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry*, 11:159-174, 1976.
18. MELTZER HY, LOWY MT: The serotonin hypothesis of depression. En: Meltzer HY (Ed.) *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, Nueva York, 513-526, 1987.
19. OVERSTREET DH, RUSSELL RW, HELPS SC, MESSINGER M: Selective breeding for sensitivity to the anticholinesterase, DFP. *Psychopharmacology*, 65:15-20, 1979.
20. OVERSTREET DH, RUSSELL RW: Selective breeding for sensitivity to DFP. Effects of cholinergic agonists and antagonists. *Psychopharmacology*, 78:150-154, 1982.
21. OVERSTREET DH, BOOTH R, DANA R, RISCH SC, JANOWSKY DS: Enhanced elevation of corticosterone following arecoline administration in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Psychopharmacology*, 88:129-130, 1986.
22. OVERSTREET DH, JANOWSKY DS, GILLIN JC, SHIROMANI PJ, SUTIN EL: Stress-induced immobility in rats with cholinergic. *Biol Psychiatry*, 21:657-664, 1986.
23. OVERSTREET DH: Selective breeding for increased cholinergic function: Development of a new animal model of depression. *Biol Psychiatry*, 21:49-58, 1986.
24. OVERSTREET DH, RUSSELL RW, CROCKER AD, GILLIN JC, JANOWSKY DS: Genetic and pharmacological models of cholinergic supersensitivity and affective disorders. *Experientia*, 44:465-472, 1988.
25. OVERSTREET DH, DILSAVER SC, JANOWSKY DS, REZVANI AH: Effects of bright light on responsiveness to a muscarinic agonist in rats selectively bred for endogenously increased cholinergic function. *Psychiatry Res*, 33:129-150, 1990.
26. OVERSTREET DH, JANOWSKY DS: A cholinergic supersensitivity model of depression. En: Boulton A, Baker G, Martin-Iverson M (Eds.). *Neuromethods*, Vol. 19. *Animal Models in Psychiatry II*. Humana Press, Clifton, 81-114, 1991.
27. OVERSTREET DH, REZVANI AH, JANOWSKY DS: Genetic animal models of depression and ethanol preference provide support for cholinergic and serotonergic involvement in depression and alcoholism. *Biol Psychiatry*, 31:919-936, 1992.
28. OVERSTREET DH, RUSSELL RW, HAY DA, CROCKER AD: Selective breeding for differences in cholinergic function: Biometrical genetic analysis of muscarinic responses. *Neuropsychopharmacology*, 7:197-204, 1992.
29. OVERSTREET DH: The Flinders sensitive rats: A genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 17:51-68, 1993.
30. PEPE S, OVERSTREET DH, CROCKER AD: Enhanced benzodiazepine responsiveness in rats with increased cholinergic function. *Pharmacol. Biochem Behav*, 31:15-20, 1988.
31. PORSOLT R: Behavioral despair. En: Enna J, Malik JG, Richelson E (Eds.). *Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*. Raven Press, Nueva York, 121-139, 1989.
32. PUCILOWSKI O, OVERSTREET DH, REZVANI AH, JANOWSKY DS: Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiol Behav*, 54:1215-1220, 1993.
33. RISCH SC, SIEVER LH, GILLIN JC, JANOWSKY DS, SITARAM N, WEKER J, COHEN RM, MURPHY D: Differential moods effects of arecoline in depressed patients and normal volunteers. *Psychopharmacol Bull*, 19:696-698, 1981.
34. RISCH SC: β -endorphin hypersecretion in depression: Possible cholinergic mechanisms. *Biol Psychiatry*, 17:1071-1079, 1982.
35. RUSSELL RW, OVERSTREET DH, MESSENGER M, HELPS SC: Selective breeding for sensitivity to DFP. Generalization of effects beyond criterion variables. *Pharmacol Biochem Behav*, 17:885-891, 1982.
36. SACHAR E: Disorders of feeling: Affective disorders. En: Kandel E, Schwartz JF (Eds.). *Principles of Neural Science*. Elsevier, Nueva York, 17-726, 1985.
37. SCHILLER GD, PUCILOWSKI O, WIENICKE C, OVERSTREET DH: Immobility-reducing effects of antidepressants in a genetic animal model of depression. *Brain Res Bull*, 28:821-823, 1992.
38. SHIROMANI PJ, OVERSTREET DH, LEVY D, GOODRICH CA, CAMPBELL SA, GILLIN JC: Increased REM sleep in rats selectively bred for cholinergic hyperactivity. *Neuropsychopharmacology*, 1:127-133, 1988.
39. SHIROMANI PJ, VELAZQUEZ-MOCTEZUMA J, OVERSTREET DH, SHALAUTA M, LUCERO S, FLOYD C: Effects of sleep deprivation on sleepiness and increased REM sleep in rats selectively bred for cholinergic hyperactivity. *Sleep*, 14:116-120, 1991.
40. SITARAM N, JONES D, DUBE S, KESHAVAN M, BELL J, DAVIES A, REYNAL P: The association of supersensitive cholinergic REM induction and affective illness within pedigrees. *J Psychiatry Res*, 21:487-497, 1987.
41. VELAZQUEZ-MOCTEZUMA J, SHALAUTA MD, GILLIN JC, SHIROMANI PJ: Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sleep. *Neurosci Lett*, 115:265-268, 1990.
42. VELAZQUEZ-MOCTEZUMA J, DIAZ RUIZ O: Neonatal treatment with clomipramine increased immobility in the forced swim test: an attribute of animal models of depression. *Pharmacol. Biochem Behav*, 42:737-739, 1992.
43. WALLIS E, OVERSTREET DH, CROCKER AD: Selective breeding for increased cholinergic function: Psychopharmacological evidence for altered serotonergic sensitivity. *Pharmacol Biochem Behav*, 31:345-350, 1988.
44. WEHR TA, WIRZ-JUSTICE A: Circadian rhythm mechanism in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry*, 15:31-39, 1982.
45. WHYBROW PG, AKISKAL HS, MCKINNEY WT: Mood disorders: Toward a new psychobiology. Plenum Press, Nueva York, 1984.
46. WILLNER P: The validity of animal models of depression. *Psychopharmacol*, 83:1-16, 1984.
47. WILLNER P, TOWELL A, SAMPSON D, MUSCAT R, SOPHOKLEOUS S: Reduction of sucrose preference by chronic mild stress and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacol*, 93:358-364, 1987.
48. WILLNER P: Animal models of depression: An overview. *Pharmacol Ther*, 45:425-455, 1990.
49. WILLNER P: Animal models as simulations of depression. *Trends Neurosci*, 12:131-136, 1991.