



1821 Universidad de Buenos Aires

Resolución Consejo Directivo

Número:

Referencia: EX-2022-02008023- -UBA-DMESA#FCEN - Aprobada en sesión del día 4 de abril de 2022

VISTO:

La nota presentada por la Dirección del Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado **Análisis Conductual de Modelos Animales de Desórdenes Psiquiátricos (DOC8800533)** para el año 2022,

CONSIDERANDO:

lo actuado por la Comisión de Doctorado,

lo actuado por la Comisión de Posgrado,

lo actuado por este Cuerpo,

en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo 113° del Estatuto Universitario,

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD

DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

RESUELVE:

ARTÍCULO 1º: Aprobar el dictado del curso de posgrado **Análisis Conductual de Modelos Animales de Desórdenes Psiquiátricos (DOC8800533)** de 110 horas de duración, que será dictado por la Dra. Amaicha Depino con la colaboración de los Dres. Noelia Weisstaub y Juan Belforte.

ARTÍCULO 2º: Aprobar el programa del curso de posgrado **Análisis Conductual de Modelos Animales de Desórdenes Psiquiátricos (DOC8800533)**, que como anexo forma parte de la presente Resolución, para su dictado en marzo de 2022.

ARTÍCULO 3º: Aprobar un puntaje máximo de cuatro (4) puntos para la Carrera del Doctorado.

ARTÍCULO 4º: Establecer un arancel de **CATEGORÍA 4** estableciendo que dicho arancel estará sujeto a los descuentos y exenciones estipulados mediante la Resolución CD N° 2852/19. Disponer que los fondos recaudados ingresen en la cuenta presupuestaria habilitada para tal fin, y sean utilizados de acuerdo a la Resolución 072/03.

ARTÍCULO 5º: Disponer que de no mediar modificaciones en el programa, la carga horaria y el arancel, el presente Curso de Posgrado tendrá una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la presente Resolución.

ARTÍCULO 6º: Comuníquese a todos los Departamentos Docentes, a la Dirección de Estudiantes y Graduados, a la Dirección de Movimiento de Fondos, a la Dirección de Presupuesto y Contabilidad, a la Biblioteca de la FCEyN y a la Secretaría de Posgrado con copia del programa incluida. Cumplido, archívese.

ANEXO

PROGRAMA

Análisis conductual de modelos animales de desórdenes psiquiátricos

Fundamentación

La investigación neurocientífica básica en modelos animales es esencial para comprender la naturaleza de desórdenes del cerebro que afectan a los seres humanos y para desarrollar terapias efectivas. Por otro lado, muchos proyectos de investigación básica en neurociencias incluyen el análisis conductual de los animales en estudio, sea porque son nuevas líneas de animales genéticamente modificados, o porque se pretende analizar el efecto que determinado tratamiento tiene sobre la fisiología del cerebro, y la conducta es considerada el resultado final de ese funcionamiento.

Muchos estudiantes de doctorado se ven así frente a diversas preguntas. ¿Cuál es el mejor ensayo para poner a prueba una hipótesis en particular? ¿Qué métodos funcionan mejor en ratón y cuáles en rata? ¿Cuáles son los controles adecuados?

¿Cuáles son los posibles artefactos, falsos positivos y falsos negativos?

Este curso propone un acercamiento a los modelos animales de desórdenes psiquiátricos desde dos enfoques distintos. Por un lado, se brindarán las herramientas básicas para analizar distintos espectros de la conducta, de forma de poder descubrir áreas del comportamiento que se encuentran modificadas en determinado modelo experimental. Por el otro, se tomarán ciertas enfermedades neuropsiquiátricas testigo y se presentarán y analizarán los modelos animales utilizados, sus ventajas, desventajas y validez.

Se espera que el/la alumno/a al finalizar el curso pueda: 1) acceder fácilmente y de manera crítica a la literatura científica que utiliza análisis conductuales; 2) ser capaz de diseñar protocolos de análisis conductual frente a hipótesis específicas; 3) adquirir conocimiento práctico de algunos métodos de análisis conductual.

Duración

El curso tendrá una duración de 3 semanas (15 días hábiles). Las primeras dos semanas consistirán en teóricos (9-13hs) y seminarios (14:30-17:30hs). En la tercera semana se

realizará un trabajo práctico durante los primeros 4 días, de 9 a 18hs. El último día de 9 a 13hs se integrarán los resultados obtenidos en el trabajo práctico. Por la tarde se realizará la evaluación final escrita.

Cronograma de teóricas

Primera parte: Estrategias de análisis conductual

1. ¿Qué es un modelo animal?

Introducción al concepto de modelo animal. Tipos de modelos (farmacológicos, por lesión, genéticos clásicos y condicionales). ¿Cómo se genera una línea de ratones transgénicos o nulos para analizar su comportamiento?

1. Funciones motoras y sensoriales.

Análisis del comportamiento motor (Open field, holeboard, rotarod, equilibrio, agarre, actividad circadiana, circling, estereotipo, ataxia, convulsiones). Análisis de las habilidades sensoriales (olfato, visión, oído, gusto, tacto y nocicepción).

1. Comportamientos sociales y reproductivos

Comportamientos sexuales y parentales. Interacción social, anidamiento, acicalamiento, juego juvenil, agresión.

1. Comportamiento emocional: Modelos animales de enfermedades psiquiátricas. Análisis de comportamientos relacionados con la ansiedad, la depresión y la esquizofrenia.

2. Recompensa y adicción.

Alimentación y bebida (consumo diario, acceso restringido, pruebas de elección, análisis microestructural). Auto-administración de drogas adictivas, preferencia condicionada de lugar.

Segunda parte: Algunos modelos animales de enfermedades psiquiátricas.

1. Modelos de ansiedad y depresión.

Conceptos básicos de la enfermedad (etiología, síntomas, bases neuronales, tratamientos). Introducción a los modelos animales de ansiedad. Modelos genéticos (genes relacionados con la regulación de la serotonina y de GABA), modelos farmacológicos. Validación de los modelos con drogas ansiolíticas. Programación perinatal del comportamiento relacionado con la ansiedad.

Introducción a los modelos animales de depresión. Modelos genéticos, modelos farmacológicos, depresión por estrés. Validación de los modelos con drogas antidepresivas.

1. Modelos de esquizofrenia.

Conceptos básicos de la enfermedad (etiología, síntomas, bases neuronales, tratamientos). Introducción a los modelos animales de esquizofrenia. Modelos genéticos, modelos farmacológicos.

1. Modelos de autismo y Frágil X.

Conceptos básicos del trastorno del espectro autista (etiología, síntomas, bases neuronales, tratamientos). Introducción a los modelos animales de autismo. Modelos genéticos, modelos farmacológicos. Problemas particulares de los modelos de autismo.

Conceptos básicos de la enfermedad (etiología, síntomas, bases neuronales, tratamientos). Modelos animales de una enfermedad genética. Validez predictiva. Problemas particulares del modelo de frágil X.

1. Modelos de comportamientos obsesivo-compulsivo.

Conceptos básicos de la enfermedad (etiología, síntomas, bases neuronales, tratamientos). Introducción a los modelos animales de ADHD. Modelos genéticos, modelos farmacológicos.

1. Resumiendo: Conceptos importantes durante el análisis conductual de modelos animales de desórdenes psiquiátricos.

Elección de ensayos, orden de testeo, número de animales, equipamiento, ambientes de almacenamiento y testeo.

Cronograma de seminarios:

En los seminarios se discutirán trabajos científicos centrales (descripciones originales de los modelos y últimos avances en la generación y análisis de nuevos modelos) al tema dado en la teórica del mismo día. Los alumnos contarán con la bibliografía antes de iniciar la cursada, y se favorecerá la discusión crítica de los trabajos seleccionados.

1. Organización de los seminarios. Introducción general al análisis conductual.
2. Funciones motoras y sensoriales.
3. Recompensa y adicción.
4. Comportamientos sociales y reproductivos.
5. Comportamiento emocional: Modelos animales de enfermedades psiquiátricas.
6. Modelos de ansiedad y de depresión.
7. Modelos de esquizofrenia.
8. Modelos de autismo y Frágil X.
9. Modelos de OCD.
10. Explicación y organización del trabajo práctico.

Cronograma de trabajos prácticos:

En los trabajos prácticos los alumnos adquirirán experiencia en la manipulación de ratones, en la evaluación de la conducta y en el análisis de los resultados de ensayos conductuales. Los trabajos prácticos se realizarán de manera intensiva en la última semana del curso, durante 4 días de 9 a 18hs. Contará de dos bloques:

Bloque 1: Análisis de la conducta a partir de videos. Para maximizar el entrenamiento en analizar el comportamiento en ensayos relevantes para modelos de enfermedades psiquiátricas, se les dará acceso a todos los estudiantes a videos de animales realizando ensayos que evalúan niveles de comportamientos relacionados con la ansiedad (open field y elevated plus maze), depresión (tail suspension test y natación forzada), comportamientos sociales (ensayo de 3 cámaras) y comportamientos repetitivos (Y maze y self-grooming). Los datos de cada estudiante serán comparados con el resto de la cursada, y se discutirá la importancia de la estandarización, la declaración de los criterios a utilizar y las fuentes de error y de variabilidad.

Bloque 2: Práctica de laboratorio. El curso será dividido en 3 grupos, tratando de priorizar el interés y necesidad de los estudiantes de profundizar en ciertos ensayos conductuales. Planeamos ajustar los ensayos a utilizar, según los intereses de la cohorte (a través de una encuesta previa al curso). Los docentes del curso cuentan con la experiencia y el equipamiento para realizar una gran variedad de ensayos conductuales, así como acceso a distintos modelos genéticos y farmacológicos. Los grupos asistirán durante los 4 días a una de las 3 *facilities* de conducta y evaluarán ratones en al menos 3 tests diferentes. Se compararán los resultados obtenidos en el modelo elegido frente a animales control. Se discutirán herramientas estadísticas apropiadas para cada caso. A modo de ejemplo, en años anteriores hemos 1) comparado los comportamientos relacionados con ansiedad (a través de los ensayos de elevated plus maze y open field) y de depresión (a través del ensayo de suspensión de la cola) en ratones de las cepas C57BL/6J y Balb/c; 2) evaluado animales knock-out para el receptor 5-HT1A en distintos ensayos conductuales (elevated plus maze, open field, y rotarod acelerado); y

1. evaluado el efecto del múltiple testeo en ensayos de interacción social y respuesta a un campo abierto.

Bibliografía

El curso se basa originalmente en el libro de Jacqueline N. Crawley “What’s wrong with my mouse? Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice. Second Edition. Wiley”. Sin embargo, ese libro del 2006 ya ha quedado desactualizado, por lo cual los docentes del curso han venido actualizando el contenido año a año. Así, si bien se les da a los estudiantes acceso al libro mencionado, la bibliografía consiste casi exclusivamente en artículos originales, históricos y nuevos, que permiten conocer el estado de cada tema de manera actualizada. Dichos trabajos son complementados con artículos de revisión.

Se copian a continuación los trabajos y artículos de revisión utilizados en la última edición del curso (2019), que serán actualizados al 2022 y ediciones posteriores del curso, previo al dictado.

Seminario 1: Funciones motoras y sensoriales

1. Behavioural profiles of inbred mouse strains used as transgenic backgrounds. I: motor tests. S. P. Brooks, T. Pask, L. Jones and S. B. Dunnett. *Genes, Brain and*

- Behavior* (2004) 3: 206-215.
2. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. T. D. Gould and I. I. Gottesman. *Genes, Brain and Behavior* (2006) 5: 113-119.
 3. Systematic, standardized and comprehensive neurological phenotyping of inbred mice strains in the German Mouse Clinic. Ilka Schneider, Werner S. Tirsch, Theresa Faus-Keßler, Lore Becker, Eva Kling, Rose-Leah Austin Busse, Andreas Bender, Berend Feddersen, Johannes Tritschler, Helmut Fuchs, Valérie Gailus-Durner, Karl-Hans Englmeier, Martin Hrabě de Angelis, Thomas Klopstock. *Journal of Neuroscience Methods* (2006) 157: 82-90.

Seminario 2: Recompensa y adicción

1. Glucocorticoid receptor gene inactivation in dopamine-innervated areas selectively decreases behavioral responses to amphetamine. S. Parnaudeau, M. Dongelmans, M. Turiault, F. Ambroggi, AS. Delbes, C. Cansell, S. Luquet, P.V. Piazza, F. Tronche, J. Barik. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (2014) 8.
2. The differential effects of OX1R and OX2R selective antagonists on morphine conditioned place preference in naïve versus morphine-dependent mice. M. Tabaeizadeh, R. Motiei-Langroudi, H. Mirbaha, B. Esmaeili, P. Tahsili- Fahadan, M. Javadi-Paydar, M. Ghaffarpour, A.R. Dehpour. *Behavioral Brain Research* (2013) 237: 41-48.
3. Early adolescent nicotine exposure affects later-life cocaine reward in mice. M. Alajaji, M. Lazenca, D. Kota, L.E. Wise, R.M. Younis, F.I. Carroll, A. Levine, D.E. Selley, L.J. Sim-Selley, M. I. Damaj. *Neuropharmacology* (2016) 308-317.

Seminario 3: Comportamiento emocional

1. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. Irwin Lucki, Ashutosh Dalvi, Arthur J. Mayorga. *Psychopharmacology* (2001) 155: 315-322.
2. Prolonged depression-like behavior caused by immune challenge: Influence of mouse strain and social environment. Evelin Painsipp, Martin J. Köfer, Frank

Sinner, Peter Holzer. *Plos One* (2011) 6 (6): e20719.

1. Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. Marcel M. van Gaalen, Thomas Steckler. *Behavioural Brain Research* (2000) 115: 95-106.

Seminario 4: Comportamientos sociales y reproductivos

1. Deficit in Attachment Behavior in Mice Lacking the mu-Opioid Receptor Gene. Anna Moles, Brigitte L. Kieffer, Francesca R. D'Amato. *Science* (2004) 304: 1983-1986.
2. Hair barbering in mice: Implications for neurobehavioural research. A.V. Kalueff, A. Minasyan, T. Keisala, Z.H. Shah, P. Tuohimaa. *Behavioural Processes* (2006) 71: 8-15.
3. Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. S. S. Moy, J. J. Nadler, A. Perez, R. P. Barbaro, J. M. Johns, T. R. Magnuson, J. Piven and J. N. Crawley. *Genes, Brain and Behavior* (2004) 3: 287-302.

Seminario 5: Modelos de ansiedad y depresión

1. Serotonin receptor 1A knockout: An animal model of anxiety-related disorder. *PNAS* (1998) 95:14476-14481.
2. Abrogated Freud-1/Cc2d1a repression of 5-HT1A autoreceptors induces fluoxetine-resistant anxiety/depression-like behavior. *J Neurosci* (2017) 11967-11978.
3. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice. *Mol Psychiatry* (2014) 1-11.

Seminario 6: Modelos de OCD

1. Compulsive social behavior emerges after selective ablation of striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* (2017) 2849-2858.
2. *Dlgap1* knockout mice exhibit alterations of the postsynaptic density and selective reductions in sociability. *Sci Reports* (2018) 8: 2281.
3. Behavioral and synaptic alterations relevant to obsessive-compulsive disorder in mice with increased EAAT3 expression. *Neuropsychopharmacology* (2019)

Seminario 7: Modelos de autismo y otros trastornos del desarrollo.

1. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. *Genes, Brain and Behavior* (2008) 7: 152-163.

2. Deletion of Fmr1 results in sex-specific changes in behavior. *Brain & Behavior* (2017).
3. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron* (2002) 35: 243-254.

Seminario 8: Modelos de esquizofrenia

1. Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *PNAS* (2003) 100 (15): 8987-8992.
2. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron* (2007) 54: 387-402.
3. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nature Neuroscience* (2009).

Bibliografía adicional

1. Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. (1999) 284: 1670-1672.
2. Capítulo 13: Putting it all together. What is wrong with my mouse?
3. Erroneous analyses of interactions in neuroscience: a problem of significance. *Nature Neuroscience* (2011) 14 (9): 1105-1107.