

ISBN 978-950-33-1731-0

María Gabriela Fissore
Francisco Elías Moreno
Barbara Paez Sueldo
Martina Schilling
(Eds.)

Filosofía de las Ciencias

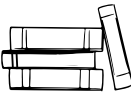
por Jóvenes Investigadores



Vol. 3

Filosofía de la Ciencia por Jóvenes Investigadores vol. 3

María Gabriela Fissore
Francisco Elías Moreno
Barbara Paez Sueldo
Martina Schilling
(Eds.)

Colecciones
del CIFYH 

Filosofía de la ciencia por jóvenes investigadores / Julián Arriaga... [et al.]; editado por Fissore María Gabriela... [et al.]. - 1a ed - Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Filosofía y Humanidades, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-950-33-1731-0

1. Filosofía de la Ciencia. I. Arriaga, Julián II. María Gabriela, Fissore, ed.

CDD 501

Publicado por

Área de Publicaciones de la Facultad de Filosofía y Humanidades - UNC

Córdoba - Argentina

1º Edición



Área de

Publicaciones

Diseño de portadas: Manuel Coll y María Bella

Diagramación: María Bella

2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.



Ratas en el laboratorio: un estudio de caso sobre el uso de organismos modelo

Ignacio Heredia*

Introducción

El trabajo con animales en el laboratorio es una práctica extendida en las ciencias contemporáneas. Una de las formas de emplearlos consiste en utilizarlos como organismos modelo, esto es, como instrumentos de investigación que sirven tanto como fuente y como medio de conocimiento (Morgan & Morrison, 1999). Este empleo ha sido frecuentemente identificado como una forma distintiva de llevar a cabo investigaciones, particularmente en biología (Ankeny & Leonelli, 2011).

Para explorar cómo son usados los organismos modelo, los filósofos de la ciencia han recurrido a diversas estrategias. El objetivo de este trabajo es evaluar las categorías de análisis propuestas por Jessica Bolker (2009), quien identifica dos roles diferenciados que pueden cumplir los animales modelos: como ejemplares o como sustitutos. Estos dos papeles implican diferencias sustanciales en los supuestos que deben asumirse, las formas de representar el *target*,¹ las preguntas de investigación a las que responden, los criterios para elegir organismos y los tipos de inferencias utilizados.

Evaluaré el ajuste de esta distinción a las prácticas científicas y su utilidad como herramienta de análisis en el contexto de un estudio de caso: una investigación del Instituto de Farmacología Experimental de Córdoba (IFEC-CONICET) en el que se usan ratas para estudiar la adicción a la cocaína. El resultado de este análisis sugiere que la distinción tajante entre modelos ejemplares y modelos sustitutos no logra captar la complejidad de las prácticas con organismos modelo en farmacología.

1 Aquello que el modelo pretende representar o sustituir.

* CIFFyH (FFyH, UNC)

Mail de contacto: igheredia97@gmail.com

La distinción entre organismos modelo sustitutos y ejemplares

Bolker (2009) propone distinguir entre dos roles que pueden cumplir los modelos: “Un modelo puede funcionar de una manera entre dos: o sirve como ejemplo de un grupo más grande, o actúa como sustituto de otra entidad de interés directo” (p. 486).

Me interesa remarcar que la autora indica enfáticamente que un modelo no puede cumplir ambos roles de forma simultánea. Se trata de maneras distintivas y exclusivas de llevar a cabo una investigación, y existe un “contraste fundamental entre las dos formas en que les biólogos (de investigadores básicos a clínicos) *usan* los modelos y exploran su significancia” (Bolker, 2009, p. 486, énfasis de la autora). Bolker admite, sin embargo, que algunos organismos como la rata Wistar han sido utilizados en ambos contextos, aunque en distintas investigaciones. Si un organismo cumplió los dos roles, no sucedió en simultáneo sino de forma alternativa.

A continuación, reconstruiré brevemente las características de cada rol, resumidos en la siguiente figura.

Figura 1: Comparación entre los roles ejemplares y sustitutos de los organismos modelo

	Modelos ejemplares	Modelos sustitutos
Tipo de investigación	Investigación básica.	Investigación aplicada: clínica y biomédica.
Tipo de inferencia	Inducción.	Sustitución directa.
Representandum o target	Taxón más alto al que pertenece.	<i>Homo sapiens</i> .
Elección de organismo	Consideraciones filogenéticas: deben conservar genéticamente características ancestrales compartidas.	Consideraciones fenotípicas: deben coincidir los aspectos relevantes.
Supuestos necesarios	1. Una especie puede servir como ejemplo representativo de un taxón más alto. 2. El modelo que elegimos es un buen representante, no un valor atípico. 3. Nuestra elección del modelo no está influenciada por factores que sesguen su representatividad.	1. El sustituto coincide con el target en los aspectos relevantes. 2. El sustituto responderá a manipulaciones de la misma forma en que lo haría el target. 3. Podemos separar etiología (o causación) de sintomatología.

Nota: En esta tabla resumo los aportes de Bolker (2009)

Organismos modelo ejemplares

Sería ridículo esperar que los científicos estudien individuos de cada una de las especies para comprender algunos procesos y mecanismos ampliamente compartidos. Para esto, se estudian organismos tratados como muestras ejemplares de grupos más grandes.

Según Bolker (2009), los organismos modelo funcionan como ejemplares cuando son utilizados en investigaciones básicas, caracterizadas por tener el objetivo de “elucidar patrones y mecanismos biológicos fundamentales o generales”, como así también para “comprender mejor los procesos evolutivos” (pp. 487-488). Se usan, entonces, en disciplinas como la genética y la fisiología para comprender principios aplicables a un gran número de organismos.

Sin embargo, los conocimientos obtenidos en una especie no pueden extrapolarse directamente a cualquier grupo. Los organismos que se estudian son muestras ejemplares de los taxones a los que pertenecen, esto es, de conjuntos más amplios de especies con las que están emparentadas genéticamente. La alta conservación genética entre especies del mismo taxón —que comparten un ancestro común lo suficientemente cercano— nos permite realizar una inferencia inductiva, en la que generalizamos conocimiento obtenido en una especie particular, tratada como una instancia de un universal (Bolker, 2009, p. 488). Por ello, se afirma que los ejemplares representan a un taxón más alto, siempre y cuando estén incluidos en este. Además, la elección de un organismo modelo depende directamente de consideraciones filogenéticas: se elegirá una especie con un grado suficiente de conservación genética de los aspectos relevantes para la pregunta de investigación.

Para que sea posible la representación, les científiques deben sostener tres supuestos a la hora de trabajar con modelos:

1. Una especie puede servir como ejemplo representativo de un taxón más alto.
2. El modelo que elegimos es un buen representante (para nuestra pregunta de investigación), no un valor atípico.
3. Nuestra elección del modelo no está influenciada por factores que puedan sesgar su representatividad.

Organismos modelo sustitutos

Cuestionaríamos nuestra sensatez moral si esperamos que el desarrollo y testeo de drogas para tratar enfermedades humanas se realicen sobre seres

humanos directamente. Para evitar este problema ético, y para obtener una gran cantidad de ventajas prácticas, los científicos estudian las enfermedades humanas en otras especies.

Los organismos modelo funcionan como sustitutos cuando se emplean en investigaciones biomédicas, clínicas o farmacológicas, cuyos objetivos son “entender los mecanismos y la etiología de enfermedades humanas, y finalmente desarrollar tratamientos”, como así también “conservar especies amenazadas” (Bolker, 2009, pp. 488-489).

Se utilizan como sustitutos porque funcionan como un reemplazo que ocupa el lugar del organismo del que se quiere obtener conocimiento. Por este motivo, en lugar de una inducción, se realiza una “sustitución directa” (Bolker, 2009, p. 489). Este proceso no requiere una cercanía de los linajes evolutivos del modelo y del *target*: solo es necesario que compartan los aspectos relevantes para la pregunta de investigación. Gracias a que compartimos la mayoría de nuestra biología con otros animales, como también muchas enfermedades, es posible estudiar al *Homo sapiens* a partir de muchas otras especies, aunque no estén cercanamente emparentadas.

Debido a la orientación específica de los estudios con modelos sustitutos, el *target* representado es, en la mayoría de los casos, el *Homo sapiens*. Para ello, los científicos deben sostener tres supuestos:

1. El sustituto coincide con el *target* en los aspectos relevantes a la pregunta de investigación.
2. El sustituto responderá a manipulaciones de la misma forma en que lo haría el *target*.
3. Podemos separar etiología (o causación) de los síntomas.

Rehab murino

Analizaré una investigación realizada por científicos del IFEC en el que se utilizan ratas para estudiar la recaída en la adicción a la cocaína inducida por el estrés (Guzmán et al., 2021).

La hipótesis que sometieron a experimentación es que la inhibición del receptor endocannabinoide CB1R, ubicado en la zona central del núcleo accumbens (NA), reduce el riesgo de recaída inducida por estrés. Este

receptor está asociado, por diferentes estudios, con el comportamiento de búsqueda de drogas, al estar implicado en el sistema de recompensa del cerebro (Herkenham et al., 1991; Mackie, 2005). Además, se midieron los niveles de glutamato extracelular mediante técnicas de microdialísis in vivo, que permiten medir en tiempo real los aumentos y disminuciones de esta sustancia en el NA. Diferentes investigaciones mostraron que los niveles de glutamato extracelular están asociados al estrés (Popoli et al., 2011).

Para llevar a cabo esta investigación se utilizaron ratas Wistar macho, entrenadas para hacerse adictas a la cocaína y luego condicionadas para extinguir ese comportamiento. Para alcanzar este objetivo, utilizaron el paradigma CPP (*conditioned place preference*, preferencia condicionada por lugar), en el que se asocia un lugar físico a la administración de cocaína. El aparato CPP consiste en dos salas separadas por un pasillo. En una colocan a las ratas luego de administrarles una dosis de cocaína, mientras que en la otra se las coloca luego de una dosis de solución salina. Eventualmente, las ratas asocian una habitación a la cocaína y la otra a la solución salina. Después de algunos días de entrenamiento, tienden a dirigirse a la habitación asociada a la cocaína cuando son liberadas en el pasillo. El siguiente paso es desintoxicar a las ratas, administrándoles solo solución salina, hasta que dejen de exhibir preferencia hacia la sala asociada a la cocaína.

Una vez que les científiques obtuvieron este grupo de ratas rehabilitadas, se las somete a estrés por restricción. El procedimiento consiste en atar a las ratas a camillas ubicadas en el pasillo del aparato CPP durante sesiones de 30 minutos. A partir de todo este procedimiento, les investigadores consiguen manifestar el fenómeno estudiado: la recaída en la adicción a la cocaína inducida por estrés.

El experimento consiste en aplicar, luego del procedimiento de restricción, una dosis de AM251, un antagonista del CB1R (un inhibidor de su actividad), mediante un catéter conectado directamente al NA, y medir la frecuencia de la recaída. Se lo compara con un grupo al que se le aplica ACEA, un agonista del CB1R (un potenciador de su actividad).

Los resultados fueron que la administración de AM251 en el núcleo del NA suprimió la recaída por estrés en ratas con preferencia de lugar extinta. Además, se demostró que la administración de ACEA en el núcleo del NA facilitó la recaída por estrés en ratas con preferencia de lugar extinta (Guzmán et al., 2021, p. 5)

Con el objetivo de aportar más evidencia a investigaciones anteriores, se midieron los niveles de glutamato extracelular antes y después de la administración de AM251 y de ACEA. Se demostró, en consonancia con la bibliografía, que los niveles disminuyen cuando se aplica AM251 y aumentan cuando se aplica ACEA. (Guzmán et al., 2021, p. 7).

Se condujeron algunos estudios similares a este, en el que se administran drogas directamente en el NA, pero nunca antes se habían distinguido entre las dos partes del NA: el núcleo y la corteza (revisadas en Floresco, 2015). Por ese motivo, se realizó la administración de AM251 y de ACEA en las dos partes del NA de forma diferenciada. Se demostró que las drogas sólo tuvieron efecto al ser aplicadas en el núcleo y no en la corteza.

¿Son las ratas de Guzmán et al. ejemplares o sustitutas?

Tipo de investigación

Para distinguir entre los contextos de empleo de organismo modelo, Bolker utiliza la distinción entre investigación básica y aplicada. Si bien esta dicotomía tiene límites difusos, es posible afirmar que la autora se refiere al contraste entre contextos de investigaciones genéticas e investigaciones clínicas, debido a que sus ejemplos se basan casi exclusivamente en esas disciplinas.

En el caso de Guzman et al. (2021), podemos afirmar, a primera vista, que las preguntas a las que responde son particularmente farmacológicas, clínicas. De hecho, el resultado principal del estudio es referido al efecto de fármacos que inhiben y potencian CB1R en la recaída en la cocaína inducida por el estrés. Además, es una investigación del Departamento de *Farmacología* de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) y del IFEC, por lo que el marco institucional de la investigación está vinculado con el desarrollo y testeo de drogas.

Pero, aunque ese sea el objetivo principal de la investigación, el estudio también demostró un mecanismo subyacente, el incremento de glutamato extracelular. Además, esta investigación aporta a mejorar nuestra comprensión sobre el sistema endocannabinoide, del receptor CB1R, de las diferencias entre la corteza y el núcleo del NA, del cerebro de los ratones y del del homo sapiens, entre otros. Esta amplitud en la pretensión de la investigación condice con lo afirmado por los mismos científicos:

Para esto, sacamos ventaja de combinar el paradigma CPP con la técnica de microdialísis in vivo para monitorear cambios específicos al contexto en el glutamato extracelular acumbal en ausencia de los efectos de la cocaína, y lograr un mejor entendimiento del rol de CB1R en la modulación de la expresión de la búsqueda de drogas condicionada. (Guzmán et al., 2021, p. 2, énfasis propio)

Este fragmento parece indicarnos que el objetivo de la investigación no se reduce al desarrollo de fármacos, sino que también apunta a una comprensión general de mecanismos fundamentales, como es el funcionamiento de CB1R. Esto parece acercarse a la definición de Bolker de investigación básica —“elucidación de patrones y mecanismos fundamentales o generales” (2009, p. 487). Esta cercanía entre investigación básica y aplicada coincide con lo relatado por los propios científicos: “Nuestra contribución a un mejor entendimiento de los aspectos clave del sistema endocannabinoide pueden ser útiles en el desarrollo de tratamientos farmacológicos para pacientes con desórdenes relacionados al abuso de drogas” (Guzmán et al., 2021, p. 15); como así también con el objetivo de la institución a la que pertenecen: “El IFEC es una unidad ejecutora estructurada esencialmente para investigación básica, con la disponibilidad de extender este objetivo a la investigación aplicada” (IFEC, 2021).

Considero, entonces, que este caso nos muestra que no es posible aplicar una distinción limpia entre contextos de investigación básica e investigación aplicada sin restringir el amplio dominio de conocimientos que se pueden obtener mediante el uso de organismos modelo. La investigación de Guzmán et al., (2021), aporta al entendimiento de mecanismos generales y de respuestas farmacológicas de forma simultánea e inseparable.

Representandum o target

¿Las ratas de Guzmán et al. representan al *Homo sapiens* o a un taxón más alto? Sin lugar a dudas representan al *Homo sapiens*, aunque nos sorprenderá la omisión de esta referencia en todo el texto. Se menciona al humano solo una vez, en la primera oración de la introducción.

El hecho de que no se limite explícitamente el alcance representacional del trabajo de Guzmán et al. (2021), nos indica que los resultados de las investigaciones podrían extenderse a otras especies, más allá de la rata y el humano. El requisito que debieran tener los organismos para extender estos conocimientos es ser capaces de hacerse adictos a la cocaína, tener

cerebro (en especial NA), tener glutamato extracelular, entre otros. Aspectos que, por cierto, son características biológicas compartidas por una gran cantidad de animales. El punto importante es que la extensión de los resultados a otras especies dependerá de un nuevo estudio empírico que pueda establecer los límites del alcance representacional del modelo, que no está limitado a priori. Acordando con Ankeny y Leonelli (2020),

los programas de investigación con organismos modelo comparten una interpretación del alcance representacional de sus organismos; el alcance representacional asumido o hipotético es más amplio e inclusivo en el caso de los organismos modelo que en otros organismos experimentales. (p. 7)

De esta manera, la limitación tan estricta que asume Bolker (2009) con respecto al alcance representacional de los organismos modelo que se usan en farmacología parece incapaz de dar cuenta de la apertura de este tipo de investigaciones con respecto a la diversidad de transferencias posibles en diferentes especies.

Criterios de elección de organismo

La elección de la rata Wistar como organismo modelo para estudiar la adicción a la cocaína no está justificada en el cuerpo del texto publicado por Guzman et. al. (2021). Este tipo de cuestiones suele ser omitida de las publicaciones científicas, por lo que es necesario, si se desea hacer un estudio del caso, acudir a entrevistas y *grey literature*. Debido a la extensión de este trabajo, reservaré ese análisis para otra ocasión.

Sin embargo, es posible realizar una evaluación parcial de los criterios seleccionados por Bolker (2009), quien afirma que en el caso de los modelos sustitutos

no necesitan estar cercanamente emparentados [con la especie target]: todo lo que importa es qué tan precisamente coincide con su representandum con respecto al proceso bajo estudio. El modelo no necesita ser ni remotamente similar a su target en otros aspectos. (p. 492)

Este criterio, extremadamente amplio, se aplica sin problemas a las ratas: comparten los aspectos relevantes de la fisiología humana. Sin embargo, dista de ser una razón suficiente para la elección del organismo. Si

solo tuviéramos ese criterio, elegiríamos especies con cerebros más parecidos en términos de tamaño, peso y composición, como puede ser el de los orangutanes.

Evidentemente, existen otros factores que influyen en la elección de la rata Wistar. En primer lugar, cabe mencionar que el conocimiento ya disponible sobre el uso de ratones en el laboratorio es una buena razón para utilizarlos. Existe una enorme cantidad de bibliografía y protocolos sobre cómo cuidar, usar y mantener ratones, así como también qué aspectos y en qué grados son similares a los del *Homo sapiens*.

En segundo lugar, es más fácil para los científicos conseguir ratones, debido a que el IFEC tiene su propio bioterio dedicado a la cría de ratones Wistar. Conseguir otras especies sería más caro, no solo porque habría que comprarlos en el exterior,² sino porque habría que crear una infraestructura edilicia para criarlos en condiciones que aprueben una evaluación ética de los organismos pertinentes.

En tercer lugar, debemos considerar el vínculo del trabajo de Guzmán et. al. (2021) con otros emparentados. En el artículo se citan numerosos estudios sobre el mismo fenómeno (o fenómenos concomitantes) estudiado en ratas Wistar. Así, la comunidad de investigación tiene sus propios hábitos con los que los investigadores deben vincularse si quieren aportar al campo de estudio, lograr publicaciones en revistas de alta categoría y, en consecuencia, que su estudio sea leído y citado por sus colegas.

En cuarto lugar, las instituciones que financian esta investigación tienden a priorizar estudios con ratones en comparación con, por ejemplo, grandes primates. Las razones económicas son obvias, pero además deberíamos contemplar los problemas éticos que se nos presentan con más recalcitrancia al tratarse de especies más cercanas al *Homo sapiens*. Este tipo de problemas son contemplados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL), organismo obligatorio en cada dependencia de CONICET que trabaje con animales. Este comité tiene la tarea de evaluar el uso de animales de laboratorio, regulando los protocolos utilizados, controlando las cepas, y velando por el bienestar relativo de los animales.

2 Las condiciones de obtención de animales de laboratorio son relativamente complicadas en Argentina. Los animales más utilizados, ratas y ratones, son en su mayoría adquiridos en el extranjero y mantenidos durante algunas generaciones. Para más información véase Díaz (2018).

Estos factores —institucionales, sociales y pragmáticos— nos ayudan a comprender la elección de la rata Wistar como organismo modelo en esta investigación. El criterio de coincidencia de aspectos relevantes entre *target* y modelo propuesto por Bolker (2009) se nos presenta como insuficiente para explicar la elección de la rata frente a otras especies posibles.

Supuestos

A la luz de lo mencionado en los apartados anteriores, es difícil afirmar de forma directa y textual que el estudio de Guzmán et. al. (2021) cumpla con los supuestos requeridos en el uso de modelos como sustitutos propuestos por Bolker (2009). En primer lugar, deberían suponer que el sustituto coincide con el *target* en los aspectos relevantes. Pero como afirmé anteriormente, el alcance representacional amplio de esta investigación no permite comprometernos con la idea de que el *Homo sapiens* es el *target* exclusivo del modelo. Teniendo en cuenta esta sutileza, podemos acordar con Bolker: si se quiere extender estos resultados al *Homo sapiens* debemos suponer que comparte con las ratas Wistar los aspectos relevantes.

En segundo lugar, les científiques deberían asumir que el sustituto responde a las manipulaciones de la misma forma en que lo haría el *target*. Sin embargo, parece extraño creer que el fenómeno que inducimos en las ratas es el mismo que queremos estudiar: ¿queremos saber, acaso, cómo responde un humano en rehabilitación a ser atado en una camilla durante treinta minutos y ser inyectado AM251 mediante un catéter cerebral?

En función de esto, deberíamos tener en cuenta que el trabajo con modelos requiere de algún grado de idealización de las situaciones modeladas. No replicamos el fenómeno tal cual es, sino que lo evocamos modificado, con diferencias sustantivas que no debemos perder de vista. Por esto mismo, el trabajo con organismos modelo no requiere creer que el sustituto responderá de la *misma* forma que el *target*. La tarea de extrapolación requiere que prestemos atención a las idealizaciones, esto es, a las diferencias intencionales entre *target* y modelo.

Por último, el caso también cumple con dos de los supuestos requeridos por los modelos ejemplares, que por su generalidad no podrían ser omitidos. Por un lado, que la elección de modelo es buena, y por otro, que no está influenciada por sesgos que limiten su representatividad. Estas

cláusulas *ceteris paribus* son necesarias para cualquier tipo de diseño experimental.

Conclusiones

En este trabajo revisé el ajuste de la diferencia entre modelos sustitutos y modelos ejemplares a las prácticas científicas, utilizando como caso la investigación de Guzmán et. al. (2021). A partir de este estudio, que podría considerarse como un caso paradigmático de investigación farmacológica, intenté desafiar algunas ideas sobre el uso de organismos modelo defendidas por Bolker (2009). El caso muestra que no existe una disyunción exclusiva entre el uso de modelos como ejemplares y como sustitutos. De hecho, encontramos una amplitud de la investigación característica del trabajo con modelos: el estudio aporta al conocimiento de mecanismos fundamentales como así también al desarrollo de terapias farmacológicas; el modelo representa al humano pero no se limita su aplicación a priori, pues mantiene un alcance representacional abierto, que depende de nuevas investigaciones empíricas; la elección del modelo no se agota en aspectos coincidentes entre target y modelo, sino que involucra una serie de aspectos institucionales, sociales y pragmáticos. En el análisis de los supuestos necesarios para el trabajo con cada tipo de organismo modelo pudimos observar las sutilezas particulares de esta investigación, como los aspectos idealizados, que siempre varían de acuerdo al contexto específico de la pregunta de investigación.

De esta forma, concluyo que el “contraste fundamental entre las dos formas en que les biólogos usan modelos” (Bolker, 2009, p. 486) no es tan definido como podría asumirse, y que el trabajo con organismos modelo a menudo atraviesa las categorías estrechas que las investigaciones filosóficas pretenden. Este trabajo pretende ser un pequeño aporte a la idea de que no pueden revisarse los alcances y los límites del uso de los modelos científicos a partir de una taxonomía que responda a posicionamientos filosóficos, sino que, por a la inversa, nuestras categorías de análisis deben responder a las prácticas reales de los científicos que utilizan modelos.

Referencias bibliográficas

- Ankeny, R. A., y Leonelli, S. (2011). What's so special about model organisms? *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, 42(2), 313-323.
- Ankeny, R. A., y Leonelli, S. (2020). *Model Organisms*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bolker, J. A. (2009). Exemplary and Surrogate Models: Two Modes of Representation in Biology. *Perspectives in Biology and Medicine*, 52(4), 485-499.
- Díaz, S. L. (2018). *Análisis de la situación de la ciencia y la tecnología de animales de laboratorio en Argentina. Elementos estratégicos para delinear una política en el área* (Tesis de maestría). Universidad de Buenos Aires. En línea en http://bibliotecadigital.econ.uba.ar/econ/collection/tpos/document/1502-1243_DiazSL. Consultado en junio de 2021.
- Instituto de Farmacología Experimental. (2021). *Objetivos*. IFEC. <https://ifec.fcq.unc.edu.ar/2021/05/11/objetivos/>
- Floresco, S. B. (2015). The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 25-52.
- Guzman, A. S., Avalos, M. P., De Giovanni, L. N., Euliarte, P. V., Sanchez, M. A., Mongi-Bragato, B., Rigoni, D., Bollati, F. A., Virgolini, M. B., y Cancela, L. M. (2021). CB1R activation in nucleus accumbens core promotes stress-induced reinstatement of cocaine seeking by elevating extracellular glutamate in a drug-paired context. *Scientific Reports*, 11(1), 12964.
- Herkenham, M., Lynn, A., Johnson, M., Melvin, L., de Costa, B., y Rice, K. (1991). Characterization and localization of cannabinoid re-

ceptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience*, 11(2), 563-583.

Mackie, K. (2005). Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. En R. G. Pertwee (Ed.), *Cannabinoids Vol. 168* (pp. 299-325). Amsterdam: Springer-Verlag.

Morgan, M. S., y Morrison, M. (Eds.). (1999). *Models as mediators: Perspectives on natural and social sciences*. Cambridge: Cambridge University Press.

Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., y Sanacora, G. (2012). The stressed synapse: The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(1), 22-37.