

CAPÍTULO III

Sistemática de los roedores utilizados en el laboratorio

3.1 Sistemática del ratón

3.1.1 Origen filogenético de los roedores

Como el castor, la ardilla o la chinchilla, el ratón y la rata pertenecen al orden de los roedores (**Rodentia**), que con sus casi 2.000 especies constituye el orden más numeroso dentro de los mamíferos. El tamaño de los roedores varía desde el ratón pigmeo, de cinco gramos, hasta el capibara (o carpincho) sudamericano, que llega a pesar hasta 70 kilos. La evolución ha dado a estos animales una dentición especial (reducida en número), adaptada a la alimentación de vegetales duros. En particular, los incisivos son muy grandes, con una raíz abierta y de crecimiento continuo. La gran mayoría de los roedores presenta dos incisivos superiores y dos inferiores, separados de los molares por un espacio (**diastema**), y ausencia de caninos. Basándose en la estructura del cráneo, los dientes y los músculos de la mandíbula, el orden Rodentia se subdivide, a su vez, en tres subórdenes: **Myomorpha** (roedores similares a las ratas), **Hystricomorpha** (roedores similares al puercoespín) y **Sciuromorpha** (roedores similares a las ardillas). El suborden Myomorpha es el grupo de mayor número de especies dentro del orden y posee una superfamilia llamada **Muroidea**, en la cual se encuentran clasificados la mayoría de los roedores utilizados en el laboratorio y descriptos en este capítulo, a excepción del cobayo (**Figura 3.1**). Dentro de la superfamilia Muroidea hay tres grandes familias: **Arvicolidae**, ratones de campo conocidos como topillos (en inglés, *voles*), **Cricetidae** (hámsters y jerbos) y **Muridae** (rata y ratón).

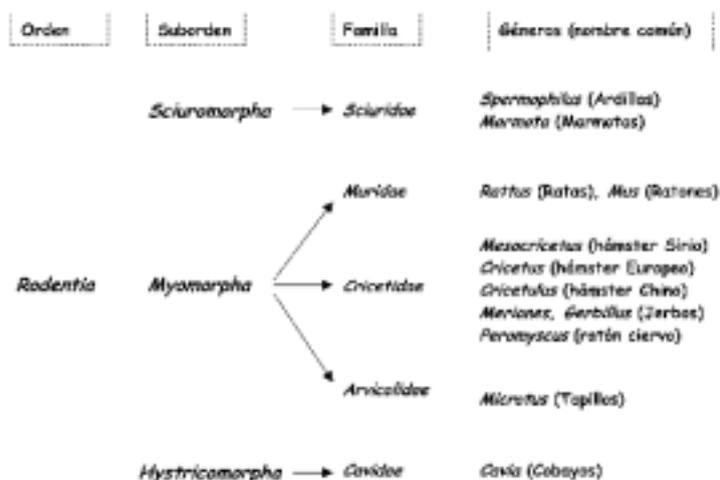


Figura 3.1. Sistemática de los roedores de laboratorio. El gráfico representa en forma simplificada la clasificación sistemática de los roedores utilizados como animal de laboratorio. Para obtener detalles sobre las diferentes especies, ver el texto.

3.1.2 Sistemática del género *Mus*

El género *Mus* abarca una gran variedad de especies y subespecies; entre ellas encontramos a los denominados “ratones caseros” (del inglés *house mouse*¹), pertenecientes a la especie *Mus musculus*. Según los datos aportados recientemente por la paleontología, el origen del género *Mus* se sitúa probablemente en Asia, actualmente Afganistán, Pakistán y norte de la India, donde se encontró un fósil de 7 millones de años (Figura 3.2). Existe la prueba de que había ratones a mediados del Pleistoceno en China, Grecia e Israel y más recientemente, en Turquía, se encontraron restos fósiles de ratones en excavaciones que datan del período neolítico. Ya en la edad de hierro, los ratones estaban con seguridad entrando en Europa; con las invasiones romanas, el avance de las comunicaciones y el cambio de las prácticas agrícolas, estos pequeños roedores terminan de dispersarse por toda Europa. Finalmente, en el siglo XV, llegan a América de la mano de la conquista.

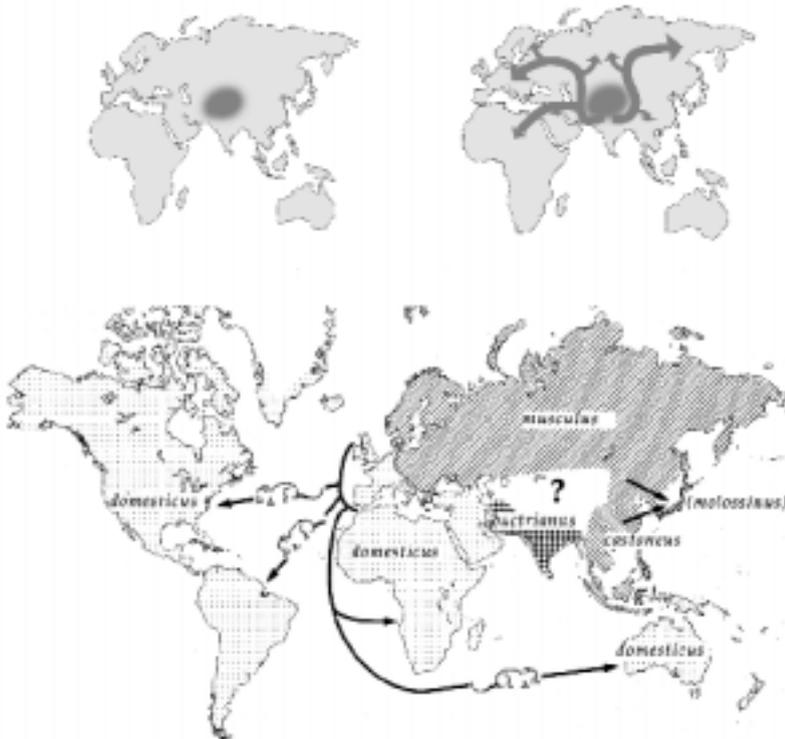


Figura 3.2. Origen del ratón doméstico. Los mapas de arriba muestran el origen evolutivo del ratón (actualmente Afganistán, India y Pakistán) y su dispersión hacia el resto del mundo. El mapa de abajo presenta los límites geográficos de las cuatro subespecies de ratón del grupo *Mus musculus*. La región que abarca cada subespecie se dibuja con un patrón diferente. Las flechas indican el camino (supuesto) de la dispersión del grupo *M. m. domesticus* durante los últimos 600 años hacia América, África y Australia. También se indica el movimiento de las dos subespecies asiáticas dentro de Japón para formar la “falsa” subespecie (híbrido) *M. m. molossinus*. Tomado de Bonhomme, 1986 y Bonhomme and Guénet, 1996.

¹ El término *mouse* tiene sus orígenes en el latín (*mus*), el griego (*mys*) y el sánscrito (*mush*), cuyo significado es en todos los casos “robar”.

Si tenemos en cuenta los datos aportados recientemente por los estudios estructurales de los genomas nucleares y mitocondriales en mamíferos, podemos especular que el ratón diverge del hombre aproximadamente 70-80 millones de años y, a su vez, la rata (*Rattus spp.*) y el ratón (*Mus spp.*) divergen de un ancestro común entre 10 y 12 millones de años (Figura 3.3). La evolución ha permitido que, en esos diez millones de años, el género *Mus* haya divergido en diferentes especies. Pero la sistemática de este género es una historia compleja debido a que los criterios utilizados para definir una especie han sido muchas veces poco precisos o no fidedignos.

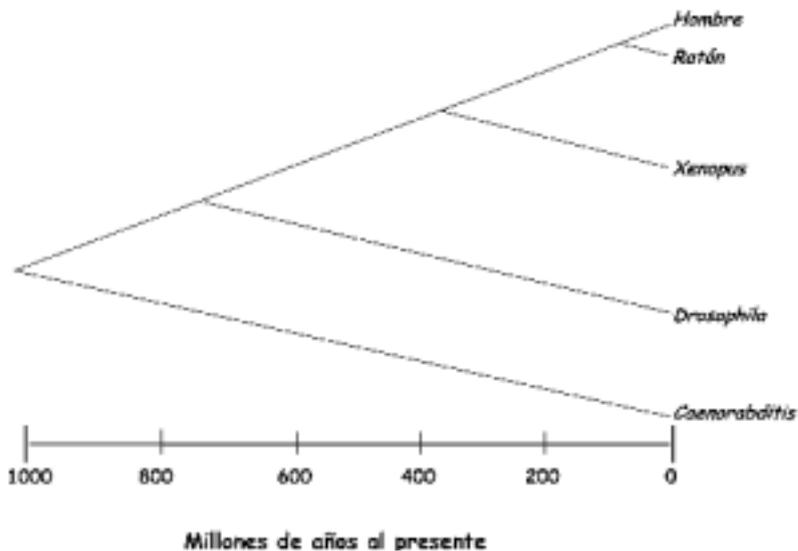


Figura 3.3. Relación evolutiva entre organismos modelo en genética. El gráfico representa la relación evolutiva del hombre, el ratón y otros organismos modelo, como el nematode terrestre *C. elegans*, la mosca de la fruta (*D. melanogaster*) y el anfibio *Xenopus laevis*. Se indica el tiempo aproximado de divergencia (en millones de años al presente) con un ancestro común. Adaptado de Silver L. M. (ed) *Mouse Genetics. Concepts and applications*. Oxford University Press, Oxford, 1995.

Durante mucho tiempo, hemos clasificado a los ratones teniendo en cuenta criterios geográficos o morfológicos, como el largo de la cola, la forma de los molares o el color del vientre. Hoy en día, estos criterios de clasificación son discutibles: por ejemplo, la cola del ratón (con funciones de regulación de temperatura y balance del equilibrio) presenta dimensiones que varían en función del hábitat, y el color del vientre (si bien es determinado genéticamente) es un carácter poco útil para la sistemática. En cuanto a los criterios geográficos, sabemos que si bien los ratones son incapaces de trasladarse más que unos pocos kilómetros por sus propios medios, pueden hacerlo involuntariamente, con la ayuda de los hombres, a través de miles de kilómetros. Así, los ratones europeos han partido, a bordo de las naves de colonos y aventureros, hacia el nuevo mundo, Nueva Zelanda y Australia.

Con el desarrollo de las técnicas de genética molecular, la evolución de los roedores —especialmente del género *Mus*— y su sistemática han sido muy clarificadas. Una gran parte de esos

conocimientos se la debemos a los especialistas en evolución de la *Université de Montpellier*, Francia (Louis Thaler y François Bonhomme, <http://www.univ-montp2.fr/~genetix/labo.htm>), *Berkeley University*, Estados Unidos (Richard Sage y Joseph T. Marshall), el *Royal Veterinary College*, Londres, Inglaterra (Richard Berry) y el *National Institute of Genetics, Mishima*, Japón (Kazuo Moriwaki). Usando criterios mucho más objetivos como el análisis del polimorfismo electroforético de enzimas o el análisis de las secuencias de ADN mitocondrial (ADNmt) o genómico, estos investigadores pudieron poner en evidencia la existencia de una decena de especies de ratón. Se ha demostrado también que el número de cromosomas es un rasgo que no está totalmente fijado en las distintas especies de ratón, ya que existe una gran variedad de complementos cromosómicos en los ratones europeos.

A pesar de ello, la sistemática sigue siendo compleja debido a que existen especies que, en algunas regiones, conviven en los mismos territorios sin llegar a hibridarse (especies **simpátricas**); mientras que otras especies (en zonas de transición) mantienen una franca hibridación con flujo de genes. Para simplificar, podemos considerar que hay un grupo de especies que no están completamente individualizadas unas de otras y a las cuales sería mejor calificar como subespecies (lo que se designa especie **politépica**, es decir compuesta por varias subespecies o variedades). Este grupo corresponde al complejo de ratones *Mus musculus* dentro del cual encontramos cuatro subespecies (**Figura 3.4**):

Mus musculus domesticus. Esta subespecie se encuentra distribuida en Europa Oriental, la cuenca del Mediterráneo, Africa, Arabia y el Medio Oriente y ha sido transportada por el hombre hacia América, Australia y el Pacífico sur (**Figura 3.2**). Se trata de la primera especie de ratón reconocida y descrita por Linneo. Si bien la mayoría de los animales pertenecientes a esta subespecie porta un cariotipo con 40 cromosomas acrocéntricos ($2n=40$), se ha informado de varias sub-poblaciones con diferentes tipos de **translocaciones Robertsonianas** (ver Capítulo I).

Mus musculus musculus. Individuos de esta subespecie ocupan una región que va desde Europa Oriental hasta Japón, pasando por Rusia y el norte de China (**Figura 3.2**). Al igual que la subespecie anterior, estos ratones pueden hallarse en estado salvaje o comensal.

Mus musculus castaneus. Se distribuyen desde la isla de Ceilán (Sri Lanka) en el sudeste Asiático hasta la península de Malasia (**Figura 3.2**).

Mus musculus bactrianus. La especie ancestral se encontraba, probablemente, en la región de la actual Irán, Afganistán, Pakistán y la India (**Figura 3.2**).

A pesar de tratarse de subespecies diferentes (según los criterios genéticos), ninguna de las subespecies mencionadas está completamente aislada, en términos reproductivos, de las otras tres subespecies. Estos ratones pueden hibridarse en la naturaleza y, por consecuencia, intercambiar genes en todas las regiones donde se superponen, existiendo evidencias de un intercambio genético que va desde una introgresión limitada a una mezcla completa. Sin embargo, algunas especies no tienen contacto, como *M. m. musculus* y *M. m. domesticus*. Estos inter-

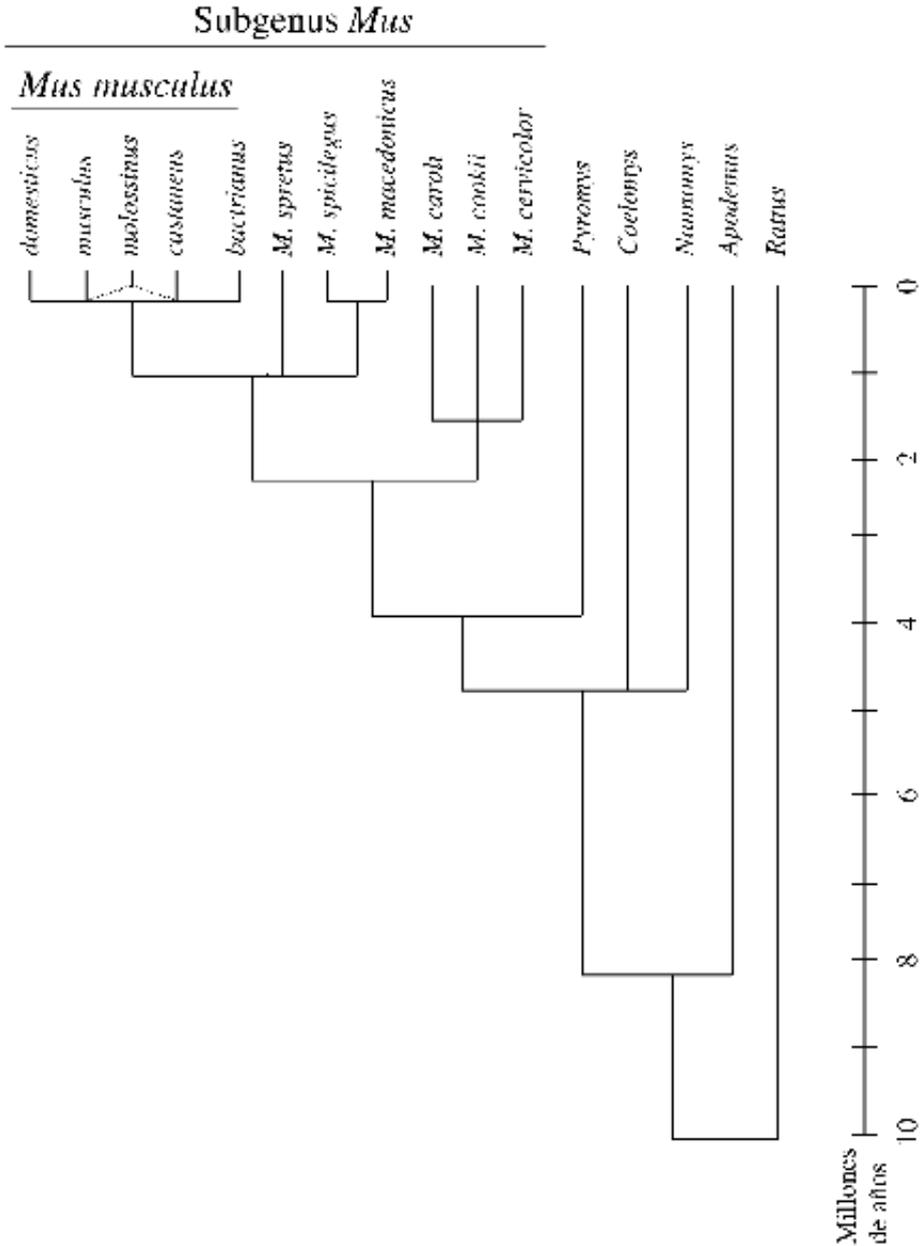


Figura 3.4. Sistemática de los Múridos. Filogenia (consenso) de varias especies del género *Mus* basada en diversas técnicas moleculares. La ordenada es una medida del tiempo de divergencia estimado por métodos de hibridación ADN-ADN y basada en una separación *Mus/Rattus* de 10 millones de años. Tomado de Bonhomme y Guénet "The Laboratory mouse and its wild relatives" En: *Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse* (M.F. Lyon, S. Rastan, y S. Brown, Editores), pp. 649-662. Oxford University Press, Oxford, 1996.

cambios justifican el uso de nombres subespecíficos (trinomios en latín) para su designación. Estos híbridos no son siempre fértiles, en particular el macho, como consecuencia del denominado **efecto Haldane**. Como un ejemplo, vale la pena señalar el caso de una especie japonesa (considerada por algunos como una quinta subespecie del grupo *Mus musculus*) llamada *Mus musculus molossinus* que resultó de la introgresión e hibridación de otras dos subespecies: *Mus musculus musculus*, originaria del oeste y el norte de la isla, y *Mus musculus castaneus* llegada, desde China, por el sur del Japón (**Figura 3.4**).

Además, se conocen otras seis especies de ratón (especies verdaderas en este caso) que viven en superposición con las cuatro (para algunos cinco) subespecies del género *Mus*, compartiendo el mismo territorio en forma simpátrica, es decir sin hibridarse ni intercambiar flujo genético. Estas especies las podemos encontrar en Europa occidental y en Asia. Las especies europeas son *Mus spretus*, *Mus spicilegus* y *Mus macedonicus*, mientras que las asiáticas son *Mus caroli*, *Mus cervicolor* y *Mus cooki*. La especie *Mus spretus* es un ratón de cola corta que vive en los alrededores de las casas y habita toda la cuenca del Mediterráneo occidental, sur de Francia, España, Portugal y norte de África. La especie *Mus spicilegus*, llamado también **ratón de las estepas**, construye nidos en forma de montículos de tierra y vive alrededor del Mar Negro. *Mus macedonicus* está restringido a la parte este del Mediterráneo, en Grecia y Turquía, y *Mus caroli*, *Mus cervicolor* y *Mus cooki* habitan en el sudeste asiático. Finalmente, las formas más distantes, pero aún pertenecientes al género *Mus* (con un complemento de 40 cromosomas acrocéntricos), son las especies indias de ratones pigmeo *Mus booduga* y *Mus dunnii*. Como se verá, es posible obtener híbridos viables en cautiverio (en el laboratorio), hecho que revolucionó los trabajos de mapeo de genes en el ratón debido al gran polimorfismo aportado por estas cruas.

3.1.3 El ratón como animal de laboratorio

Se sabe que los hombres han tenido curiosidad por investigar los ratones y sus variantes de color desde antes de la era cristiana. Por ejemplo, existen escritos de origen chino, de tres mil años de antigüedad, que mencionan la existencia de ratones manchados. Este interés se expandió más tarde desde Japón hacia Europa, donde se publicaron datos sobre la herencia del color del pelaje del ratón ya en el siglo XVIII. Después del hombre, el ratón es sin duda el mamífero más conocido, debido a que sobre esta especie se han realizado la mayor parte de las experiencias *in vivo* de la biología y la medicina. Haciendo a un lado la investigación en neurobiología, la cirugía experimental y la nutrición, para las cuales se elige animales más grandes, el ratón es el animal de laboratorio del cual nos servimos para conocer la reacción de un organismo mamífero frente a una agresión, a una intoxicación o a una infección experimental. Formalmente, el primer uso del ratón como animal de experimentación data del año 1664, cuando Robert Hooke los usó para estudiar las propiedades del aire. De la misma manera, el ratón ha sido el animal de experimentación elegido por los genetistas a principios de siglo XX. Los primeros experimentos fueron realizados por Lucien Cuénot y William E. Castle (primera década del 1900) sobre la herencia del color del pelaje, y sirvieron para confirmar que las leyes de Mendel podían ser aplicadas también a los mamíferos.

Después de la segunda guerra mundial, en los años 1950, cuando fue necesario evaluar el riesgo que generaba la utilización de la energía nuclear para el patrimonio genético humano, el ratón fue, una vez más, el animal de elección. Desde entonces, millones de ratones han sido irradiados, tanto en Estados Unidos (*Oak Ridge National Laboratory*) como en Gran Bretaña (*Harwell Laboratory, MRC*); como estas radiaciones son mutágenos muy eficaces, han sido aisladas cientos de mutaciones de la más diversa índole. Más recientemente, el ratón ha sido el animal de experimentación por excelencia para elucidar diversos procesos biológicos como la patogénesis del cáncer, el determinismo genético, la biología del desarrollo o el funcionamiento del sistema inmune, entre otros. Muchos investigadores consideran al ratón como un modelo animal casi perfecto porque, además de su talla pequeña, su corto tiempo generacional, su fácil mantenimiento y su gran rendimiento reproductivo (del inglés, *breeding performance*) a lo largo de todo el año, tiene varias características que, cuando se las considera en conjunto, lo hacen un modelo único para la genética experimental. De esas características hay tres que vale la pena hacer resaltar:

- (i) Debido a que soportan bien la consanguinidad, es posible obtener (por medio de cruces repetidas entre individuos emparentados) líneas de individuos genéticamente idénticos, virtualmente homocigotas para todos sus loci (ver Capítulo IV).
- (ii) El ratón es inusual en el sentido de que es posible criar híbridos viables y fértiles acoplando las líneas de laboratorio con varias especies derivadas de animales salvajes, como se verá más adelante en este capítulo y en el Capítulo VI.
- (iii) Se ha conseguido el desarrollo de técnicas de mutagénesis dirigida (del inglés *gene targeting*) que producen alteraciones heredables del genoma casi "a pedido", cosa que, por el momento, no es posible en ninguna otra especie de laboratorio (ver Capítulo VIII).

3.1.4 Origen de las líneas de ratones de laboratorio

Habiendo comenzado en los inicios del siglo XX, el establecimiento de líneas de ratones genéticamente estandarizadas le debe mucho a la existencia previa de una tradición de cría y venta de ratones como "mascota". Existen evidencias milenarias de la presencia de ratones "de compañía"; por ejemplo, en el antiguo Egipto se criaban ratones blancos sólo por diversión y eran considerados animales muy especiales. Este interés por los ratones, llevó, años más tarde, a los criadores asiáticos y europeos del siglo XVIII y XIX a seleccionar y desarrollar una gran variedad de animales mutantes, con diferentes colores o características particulares, como el ratón japonés "valseador" (en inglés, *waltzing mice*) y los ratones albinos. Esto explicaría porqué el albinismo, una mutación relativamente poco frecuente en la naturaleza, se encuentra presente en tantas líneas de laboratorio.

Una pieza clave en la conexión entre criadores y genetistas de principio de siglo fue una maestra, Abbie Lathrop, quien comenzó a criar ratones para la venta en el año 1900 en

Granby, Massachusetts, Estados Unidos. El destino la colocó muy cerca del *Bussey Institute* perteneciente a *Harvard University* y dirigido por William Castle (considerado hoy como el padre de la genética de mamíferos). No sólo proveyó de diversas variedades de ratones al *Bussey Institute*, sino que tuvo sus propios programas de cría experimental. Muchas de las líneas más comunes usadas en la actualidad, como la C57BL/6 y la C57BL/10, derivan enteramente de aquellos ratones del género *Mus*.

Una de las principales contribuciones del grupo de Castle, en particular de Clarence Cook Little, fue la creación de las primeras líneas genéticamente homogéneas (consanguíneas) de ratones de laboratorio (ver Capítulo IV). Las primeras cruzas fueron realizadas por Little en 1909 y desembocaron en la creación de la primera línea consanguínea, DBA; llamada así por portar alelos mutantes (recesivos) en tres loci del color del pelaje: *dilute* (*d*), *brown* (*b*) y *non-agouti* (*a*). En el año 1918 Little se mudó al *Cold Spring Harbor Laboratory, Long Island, Estados Unidos*, donde, con la ayuda de otros investigadores como Leonell C. Strong, desarrollaron las líneas consanguíneas más famosas, incluyendo C57BL/6, C57BL/10, C3H, CBA y BALB/c (**Figura 3.5**). Si bien el motivo inicial del desarrollo de estas líneas fue demostrar las bases genéticas de varias formas de cáncer, estas líneas han jugado un papel crucial en todas las áreas de la genética del ratón. Otra contribución de Little hacia la genética del ratón fue su función de fundador y primer director del *Jackson Laboratory*, inaugurado en 1929 en *Bar Harbor, Maine, Estados Unidos*; considerado como el laboratorio más importante del mundo en la materia.

El linaje de las líneas clásicas del ratón de laboratorio muestra claramente que, en las fases iniciales de su desarrollo, han ocurrido cruzas e intercambios genéticos entre ratones obtenidos de criadores y otros capturados de la naturaleza. Leonell Strong, colega de Little como fundadores de la genética del ratón, relata en su libro sobre el origen de las líneas de laboratorio cómo capturó y crió ratones salvajes para su laboratorio en *Cold Spring Harbor* (¡llegando al extremo de ponerlos debajo de su cama de recién casado para que no tuvieran frío!). Por otro lado, estas líneas clásicas de laboratorio parecen estar muy emparentadas y descender de un núcleo reducido de hembras, lo que explicaría en parte su bajo nivel de polimorfismo (ver Capítulo V). En este sentido, son muy elocuentes los trabajos que demuestran que la mayoría de las líneas clásicas comparten el mismo tipo de ADNmt de origen *Mus musculus domesticus*. Estudios posteriores sobre el cromosoma Y pusieron en evidencia una curiosidad: la composición genética de estas líneas es un mosaico de subespecies (en proporciones desiguales), forzada por una cría dirigida y en confinamiento. En particular, la mayoría presenta un componente *Mus musculus musculus* (por ejemplo el cromosoma Y), que sería de origen asiático, sobre un fondo *Mus musculus domesticus*. Algunos autores reconocen a *Mus musculus castaneus* como un tercer componente parental en la formación de las líneas clásicas de laboratorio. Por ello, las líneas clásicas pueden considerarse recombinantes inter-subespecíficas no existentes en la naturaleza y a las cuales podría referirse como *Mus "laboratorius"*. Esto fue confirmado recientemente por medio de estudios comparativos de secuencias polimórficas SNP (ver Capítulo VI) a lo largo del genoma.

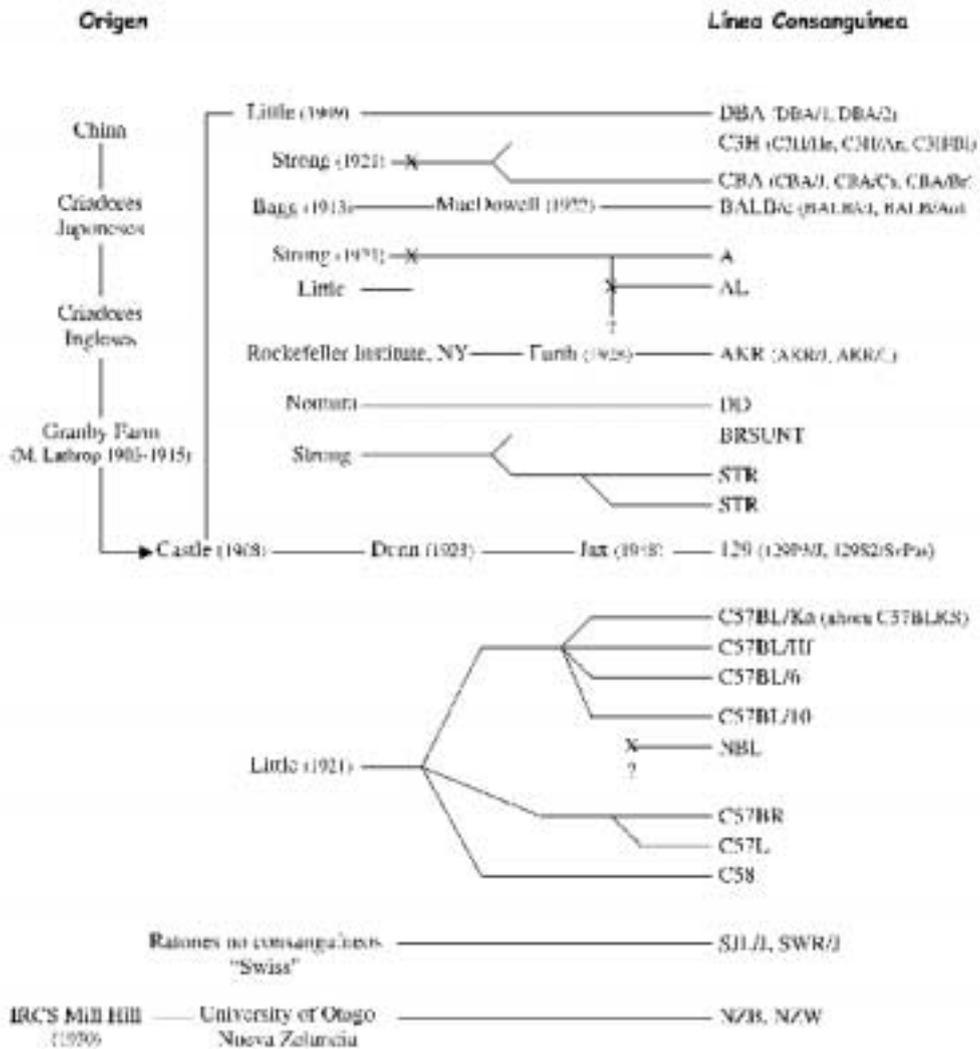


Figura 3.5. Origen de las líneas consanguíneas. Origen de algunas de las líneas (cepas) consanguíneas "clásicas" y los nombres de los investigadores que las desarrollaron en las tres primeras décadas del siglo XX. Adaptado de Morse III, H. *Origins of Inbred Mice*. Academic Press, New York, 1978.

3.1.5 Las líneas de ratones de origen salvaje

La relativa homogeneidad genética de las líneas clásicas de laboratorio ayudó a los primeros genetistas simplificando, en cierta medida, el análisis del determinismo genético de algunos genotipos complejos, como aquellos implicados en la histocompatibilidad o la predisposición a ciertos tipos de cáncer. Por otro lado, esto se convirtió en un gran inconveniente a la hora de realizar mapas genéticos (ver Capítulo VI), estudiar el *imprinting* genómico, los efectos de la epistasia o la predisposición a ciertas enfermedades infecciosas. Haciendo una analogía con la pintura, podríamos decir que al trabajar con las líneas clásicas de laboratorio los genetistas están usando una paleta a la cual le faltan varios colores fundamentales. Es en parte por esta razón que fueron creadas nuevas líneas consanguíneas a partir de ratones capturados en la naturaleza, en estado salvaje. La desventaja de las líneas clásicas de poseer un grupo de genes restringido, con una variación alélica relativamente baja, fue superada cuando los genetistas del ratón decidieron tomar la diversidad existente en los especímenes salvajes del género *Mus*.

Haciendo un análisis del polimorfismo genético entre estas nuevas líneas consanguíneas y las líneas clásicas, se encontró que el mismo era significativamente mayor al comparar estos grupos que dentro de las líneas clásicas. Esto sirvió para desarrollar cruza muy polimórficas entre líneas de origen salvaje y las líneas clásicas de laboratorio, como son las **cruzas inter-específicas** y las **inter-subespecíficas** (ver Capítulo VI). Además de su gran valor como fuente de polimorfismo, los ratones salvajes representan también una fuente valiosa de variaciones morfológicas a nivel del cariotipo. Por todo lo expresado, queda claro que las líneas consanguíneas "salvajes" son una herramienta fundamental para el clonaje posicional de genes, es decir, el clonaje de un gen que es conocido sólo por su fenotipo deletéreo.

Teniendo en cuenta que las líneas de ratones de laboratorio presentan un espectro de reacciones muy pobre cuando son infectados con organismos patógenos (o son expuestos a una droga), es muy probable que estudiando la reacción de los ratones salvajes se llegue a la identificación de genes potencialmente interesantes. Como veremos en el Capítulo IV, en los últimos 25 años, los genetistas del ratón han desarrollado una gran variedad de líneas consanguíneas a partir de animales atrapados en estado salvaje. Entre ellas, encontramos las líneas MAI/Pas, MBT/Pas y PWK/Ph (derivadas de ratones *Mus musculus musculus*), la línea CAST/Ei (*Mus musculus castaneus*), las líneas MOLC/Rk y MSM/Ms (*Mus musculus molossinus*), y las líneas SEG/Pas, STF/Pas y SPRET/Ei (*Mus spretus*). Muchas de estas líneas pueden ser adquiridas comercialmente (*The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Estados Unidos*, <http://jaxmice.jax.org>).

3.2 Sistemática de la rata

La **rata Noruega** (*Rattus norvegicus*), conocida también como **rata marrón**, ha sido utilizada en investigación por más de un siglo y es, de hecho, la primera especie de mamífero domesticada fundamentalmente para propósitos científicos. Sin embargo, la primera especie de rata que fue comensal del hombre fue la denominada **rata negra** (*Rattus rattus*), pero no es utilizada primariamente como animal de laboratorio; aunque existe cierto interés en su uso como modelo en parasitología y enfermedades infecciosas. El género *Rattus* pertenece al orden Rodentia y a la familia Muridae (**Figura 3.1**), y contiene alrededor de 137 especies; a su vez, *Rattus norvegicus* tiene cinco subespecies. El cariotipo normal de la rata Noruega es de 21 pares de cromosomas ($2n=42$), por su parte, la rata negra tiene 19 pares ($2n=38$) y se sabe que estas dos especies no pueden hibridarse.

El origen de la rata Noruega se sitúa en las zonas más frías de Asia central (desde el Mar Caspio hasta Siberia), mientras que la rata negra provendría probablemente de la India y la península Malaya. Se cree que la rata Noruega invadió Europa (vía Rusia) en forma tardía, posiblemente en el siglo XVIII. El primer informe data de la ciudad de Copenhague, Dinamarca, en el año 1716. Alrededor de 1750, ya se encontraban en Alemania y Francia, y para el fin de ese siglo habrían alcanzado Italia, España e inclusive la costa este de América del Norte, a través de los colonizadores ingleses. El nombre de la especie proviene de la creencia errónea de que su origen estaba situado en Noruega.

Como se dijo, *Rattus norvegicus* no es la primera especie de rata que colonizó Europa, ya *Rattus rattus* lo hizo en la edad media (alrededor del siglo XII), proveniente de oriente (llevando consigo la peste bubónica). Con el tiempo, la rata Noruega, con su mayor tamaño (hasta 500 gramos de peso, contra 350 gramos para la rata negra) y gran adaptabilidad, fue reemplazando a la rata negra. Hoy en día, las ratas negras se encuentran sólo en los puertos (de allí el nombre de "rata de los barcos") mientras que las ratas marrones han colonizado el mundo entero como animales comensales del hombre. En el laboratorio, las ratas se adaptan muy bien al confinamiento (como el ratón, son de hábitos nocturnos) y son animales poco agresivos y fáciles de manipular (con variaciones según las líneas). A diferencia del ratón, el macho de la rata no suele pelear cuando se lo coloca en grupos dentro de una misma jaula y, a su vez, aceptan el confinamiento individual sin problemas.

En la Europa del siglo XIX, ya se utilizaba a la rata en estudios de fisiología, anatomía y nutrición. Los primeros informes provienen de Francia (Philpeaux 1856), Inglaterra (Savory 1863) y Alemania (Crampe 1877). Con respecto al origen de las líneas de laboratorio, se sabe que comenzó a fines del siglo XIX y principios del XX, en los Estados Unidos. Sin embargo, se desconocen datos referentes a los ancestros de muchos grupos de ratas de laboratorio, aunque existe información bien documentada en algunos casos en particular como ser la rata **Wistar** y la **Sprague-Dawley**. Los primeros intentos para criar líneas de laboratorio fueron comenzados en 1906 por Henry H. Donaldson (llamado el padre de la rata de laboratorio), en el *Wistar Institute, Philadelphia*, Estados Unidos. Si bien se desconoce el origen de los animales, allí se establecieron dos tipos de colonias: las no consanguíneas, con pelajes de color heterogéneo, y las líneas consanguíneas, mantenidas con apareamientos hermano x hermana.

Henry Donaldson y William Castle fueron los primeros en desarrollar líneas consanguíneas con la intención de usarlas en estudios de cáncer experimental. Las ratas provenientes del *Wistar Institute* (conocidas genéricamente como ratas Wistar) han contribuido, más que ningún otro grupo, con el mayor número de líneas descendientes. Entre las líneas consanguíneas de rata más populares podemos enumerar a las líneas F344, LEW, ACI, BN, WKY y PVG, entre otras (ver Capítulo IV). Como veremos en el capítulo IX, existen también líneas de ratas mutantes y congénicas (desarrolladas fundamentalmente en Estados Unidos y en Japón) que son muy buscadas como modelos de enfermedades humanas. A modo de ejemplo, la mutación *Rowett nude* (*rmu*) (comercializada en fondo no consanguíneo por *Taconic* como Tac:N:NIH-Whn), es análoga a la mutación en el ratón, y afecta la expresión de un factor de transcripción de la familia *forkhead*. Una lista de líneas consanguíneas, líneas congénicas, grupos de ratas no consanguíneas y ratas mutantes puede obtenerse de Internet en el *NIH Animal Genetic Resource, Veterinary Resources Program* (<http://vrp.od.nih.gov/s&slst.htm>).

Estudios hechos sobre el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de ratas de laboratorio (llamado complejo *RTI*), demostraron que existe un polimorfismo limitado (oligomorfismo) de sus genes, por lo que se supone que todas las líneas se han originado de un grupo pequeño de animales. En cambio, el nivel de diversidad en los genes del complejo *RTI* en ratas salvajes es alto, comparable al de los ratones salvajes (ver Capítulo V). En un estudio de 61 líneas consanguíneas de rata con marcadores genéticos (microsatélites), se pudo obtener un perfil único para cada línea, incluyendo líneas emparentadas como las líneas BN/M y BN/Cub-1x, o las líneas SHR/OlaHsd y SHRSP/Riv (**Figura 3.6**). Comparaciones entre líneas consanguíneas de laboratorio y ratas capturadas en la naturaleza mostraron que alrededor del 80% de los microsatélites estudiados fueron polimórficos. Este alto nivel de polimorfismo de-

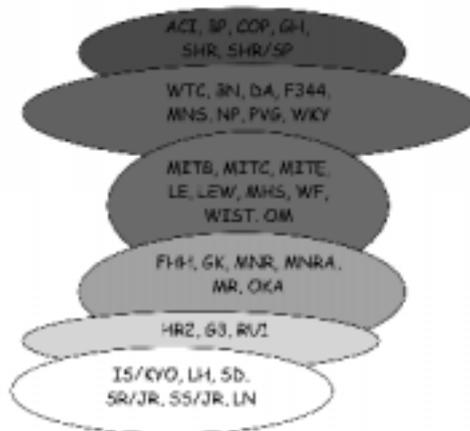


Figura 3.6. Las líneas consanguíneas de rata y las ratas salvajes. El gráfico representa el grado de relación genética entre líneas consanguíneas y ratas salvajes (*Rattus norvegicus*), según un análisis de clusters jerárquicos (del inglés *hierarchical cluster*) por marcadores microsatélites. HR2, G3 y RU1 son ratas salvajes de Alemania; MITB, MITC y MITE son ratas salvajes de Japón. Adaptado de Voigt et al., *Mammalian Genome* 11: 789-790, 2000.

bería ser aprovechado para generar líneas consanguíneas derivadas de ratas salvajes; de esta manera se aportarían nuevos alelos de microsatélites útiles para la construcción de mapas genéticos, como lo hemos visto para el ratón.

La rata, después del ratón, es el animal de experimentación más utilizado en investigaciones biomédicas, especialmente en fisiología, toxicología, farmacología, comportamiento, inmunología y oncología. Esto se ve apoyado por el hecho de que algunas líneas de rata de laboratorio presentan una susceptibilidad específica para ciertas enfermedades complejas como la obesidad o el cáncer. Su mayor tamaño permite realizar ciertos protocolos que son muy difíciles de llevar a cabo en el ratón. Por ejemplo, con el desarrollo de las técnicas de microcirugía, y desde la existencia de líneas definidas (con un detallado conocimiento de sus parámetros inmunológicos), la rata de laboratorio se ha convertido, por lejos, en la especie más importante como modelo en trasplantes de órganos.

Hasta la década de 1980, el uso de la rata en estudios genéticos se vio empobrecido por el poco desarrollo de su mapa genético y la baja disponibilidad de líneas genéticamente definidas. En los últimos años, esto ha cambiado mucho gracias al desarrollo de mapas detallados y a la decisión de llevar a cabo la secuenciación completa del genoma de la rata (ver Capítulo VI). Esta decisión está basada en el hecho de que la rata y el ratón han tenido, históricamente, un papel muy diferente en las investigaciones. Mientras que el ratón fue el animal donde se estudiaron la mayoría de las enfermedades monogénicas, la rata, debido a su historia como modelo para la fisiología, es un modelo más apto para la evaluación de fenotipos cuantitativos y enfermedades complejas. Es así que, en la actualidad, la rata está siendo utilizada cada vez más en genética experimental; en particular, es el modelo preferido para el estudio de varias enfermedades de genética compleja, como lo son la hipertensión, la diabetes, las enfermedades renales, las enfermedades autoinmunes y los desórdenes del comportamiento (ver Capítulo IX).

Para más detalles sobre la biología y el manejo de la rata en el animalario, consultar los libros *The Laboratory Rat Vol I y II* (1979 y 1980) de H. Baker, J. Russell Lindsey y S. Weisbroth, y *The Laboratory Rat* (1998) de P. Sharp y M. LaRegina.

3.3 Sistemática del hámster

Existen básicamente cuatro especies de hámster utilizadas como animal de experimentación: el hámster Sirio, el hámster Chino, el hámster Zungaria y el hámster Armenio. Todas son originarias de Asia (región del Cáucaso) y pertenecen al orden de los roedores, familia Cricetidae (**Figura 3.1**). Son criaturas muy bien adaptadas a la vida en el desierto y por lo tanto a conservar agua en su organismo, la cual obtienen principalmente de la comida.

El **hámster Sirio** (*Mesocricetus auratus*), también llamado hámster dorado (en inglés, *Syrian Hamster* o *Golden Hamster*), tiene su origen como animal de laboratorio (y como mascota)

en la captura de una hembra y sus crías realizada en 1930 en Siria. Llevadas primero a Israel (*Hebrew University*, Jerusalén), fueron introducidas en Inglaterra y posteriormente a Estados Unidos. Desde entonces, el hámster Sirio ha sido muy utilizado como modelo de enfermedades infecciosas (virales en particular), parasitarias, oncología (carcinogénesis), inmunología, cronobiología, endocrinología y reproducción. El hámster Sirio tiene un cariotipo de 22 pares de cromosomas ($2n=44$) y un mapa genético poco desarrollado.

Los hámsters son roedores de hábitos nocturnos y en el estado natural viven dentro de madrigueras; en el laboratorio son más agresivos y más propensos a escapar de sus jaulas que los ratones y las ratas. El hámster dorado (tal el color de su pelaje) presenta un dimorfismo sexual en el cual la hembra adulta (hasta 150 gramos de peso) es más grande que el macho (hasta 130 gramos de peso). Una de las características anatómicas más distintivas de la mayoría de los hámsters es la existencia de una bolsa en las mejillas (del inglés *cheek pouch*) que le permite almacenar alimentos. El período de gestación es de tan sólo 16-17 días y dan a luz un promedio de 7 a 8 crías, las cuales serán destetadas a los 21 días. Es importante destacar el bajo nivel de polimorfismo que presentan las moléculas de clase I del CMH (designado *Hm-1*) en los hámster de laboratorio, hecho que permite el trasplante de tumores y tejidos, aun entre animales no relacionados (ver Capítulo V). Este fenómeno se debe al reducido número de ancestros que originaron las poblaciones de laboratorio.

Existen algunas líneas consanguíneas (por ejemplo, LSH/N) y varios grupos de animales no consanguíneos, entre ellos: N:M70 y N:SYR (*Veterinary Resources Program*, NIH); HsdHan:AURA (*Harlan*); Sim:(SYR) BR (*Simonsen Laboratories Inc.*); y Lak:LVG(SYR)BR (*Charles River Laboratory*). Hay también algunas líneas mutantes de hámster, como la línea *nude* (pelados y con un timo rudimentario, como la rata y el ratón *nude*), la línea BIO14.6 CM (cardiomiopatía), deficiente en delta-sarcoglicano, y la línea deficiente en el factor C6 del complemento, entre otras.

El hámster Chino (*Cricetulus griseus*) está menos difundido que el hámster Sirio, aunque existen grupos exocriados disponibles en forma comercial (HsdHan:CHIN de *Harlan*). Este pequeño roedor de no más de 35 gramos de peso es también conocido como hámster enano chino (y en inglés como *striped hamster*). Son animales agresivos (y más difíciles de criar en cautiverio que el hámster dorado) que fueron usados originalmente en parasitología como receptores de *Leishmania donovani*. El hámster chino se conoce principalmente por ser la fuente de las líneas celulares CHO (*chinese hamster ovary*) de uso extensivo en distintas disciplinas *in vitro*, desde la producción de proteínas recombinantes hasta la formación de híbridos de células somáticas. La característica que ha hecho al hámster chino un modelo popular en citogenética es el bajo número de cromosomas ($2n=22$) (agrupados en subgrupos bien distinguibles) y la baja incidencia de aberraciones cromosómicas espontáneas (por eso es usado en ensayos de mutagenesis). Finalmente, el descubrimiento de diabetes hereditaria (tipo I) dentro de los hámster chinos de laboratorio ha extendido los estudios hormonales y pancreáticos en esta especie.

El hámster Zungaria o Siberiano (en inglés, *Djungarian hamster* o *Siberian hamster*) (*Phodopus sungorus*) es originario de las zonas esteparias de Siberia, Manchuria y Mongolia. Son animales

pequeños (peso adulto de 35 a 50 gramos) y el color del pelo es gris con una franja más oscura en el dorso. Su aplicación como animal de laboratorio se limita a las áreas de endocrinología, fisiología y biología de la reproducción. El **hámster Armenio** (*Cricetulus migratorius*), también llamado hámster gris, fue introducido como animal de laboratorio in 1963 debido a su susceptibilidad a ciertos agentes carcinógenos. Al igual que el hámster chino, tiene un número diploide de cromosoma $2n=22$. El **hámster Europeo** (*Cricetus cricetus*) es mucho mas grande que el dorado (el macho puede pesar hasta 450 gramos) y es usado en estudios de fotoperíodo (glándula pineal) y carcinogénesis (especialmente pulmonar). El uso del **hámster Rumano** (*Mesocricetus newtoni*) y el **hámster Turco** (*Mesocricetus brandti*) como animales de laboratorio está muy poco extendido.

Para más detalles sobre la biología y el manejo de los hámsters en el animalario, consultar los libros *The Laboratory Hamster* (1987) de G. Hoosier y C. McPherson y *The Laboratory Hamster & Gerbil* (1999) de K. Field y A. Sibold.

3.4 Sistemática del cobayo

Todas las especies salvajes de **cobayo** son originarias de América del Sur, entre ellas, *Cavia porcellus* es la utilizada normalmente como animal de laboratorio. Se cree que los europeos ingresaron, en el siglo XVII, varios ejemplares para venderlos como mascota pasando finalmente a Estados Unidos. Este sería el origen de los animales usados en experimentación. En inglés se los conoce como *guinea pigs*, nombre que provendría del paso de las naves por Guinea, en Africa Occidental, aunque está claro que ni son cerdos ni provienen de Guinea. Es más, su pertenencia al orden de los roedores (suborden Hystricomorpha) está actualmente muy discutida por distintos estudios de genética molecular, proponiéndose una nueva ubicación taxonómica (posiblemente un nuevo orden). El período de gestación de los cobayos es de alrededor de 63 días, con un rango de crías (las mismas nacen con pelo) entre 1 y 8. El número de cromosomas de la especie es de 32 pares ($2n=64$) y todavía no se ha empezado a construir su mapa genético.

En el área de la genética, el cobayo fue usado por muchos años para el estudio de la herencia del color (con más de 30 loci descritos) y la textura del pelaje, siendo de los primeros animales de laboratorio en los cuales se desarrollaron las líneas consanguíneas (las líneas 2 y 13). Las únicas dos líneas consanguíneas disponibles son aún la 2/N (tricolor) y la 13/N, desarrolladas en 1915 por Sewall Wright en el *Bureau of Animal Industry*, Estados Unidos. La empresa *Simonsen Laboratories Inc.* es una de las pocas que comercializa una de estas líneas (2/NSim), obtenida del *Frederick Cancer Research Center, Maryland*, Estados Unidos, en 1999. En el *Veterinary Resources Program, NIH Animal Genetic Resource*, Estados Unidos (<http://vrp.od.nih.gov/nihagr.htm>), se pueden obtener ambas líneas, 2/N (resistente a la encefalomielitis alérgica experimental y susceptible a la tiroiditis autoimmune experimental) y 13/N (susceptible a la encefalomielitis alérgica experimental pero muy resistente a la tiroiditis autoimmune experimental).

Existen varios grupos de animales no consanguíneos (exocriados) de cobayos. Los de origen inglés son: Dunkin-Hartley, Pirbright-Hartley y Short-haired; y los norteamericanos son: N:NIH (varios colores) y N:HART (albino), ambos de origen Hartley. Entre otras características, los cobayos Hartley presentan una predisposición al desarrollo espontáneo de osteoartritis. Existen también cobayos mutantes utilizados en la investigación biomédica. Entre ellos se destacan: (i) C4D/N (varios colores), con fallas en el sistema del complemento (deficiencia de C4), (ii) la mutación dominante *Waltzing* (*Wz*) que provoca movimientos en círculo y sordera debido a la atrofia del órgano de Corti, (iii) la mutación recesiva *Quiverer* (*qvr*) con fenotipo neurológico, (iv) *Glaucoma* (*glc*) y, (v) *hairless*, de la cual existen dos variedades, la inmunodeficiente (timo atrófico) y la inmunocompetente (eutímicos). El grupo de cobayos *hairless* inmunocompetentes se puede obtener del *Charles River Laboratory* [stock Cr:IAF(HA)-hrBR]. Esta mutación fue identificada en 1978, en una colonia de cobayos albinos Hartley, en el *Institut Armand Frappier* (IAF) de Montreal, Canadá.

Para más detalles sobre la biología y el manejo del cobayo en el animalario, consultar el libro *The Biology of the Guinea Pig* (1987) de J. Wagner y P. Manner.

3.5 Sistemática del jerbo

El **jerbo**, o jerbillo (en inglés, *Mongolian Gerbil*), es un animal de laboratorio (y de compañía) relativamente nuevo y su nombre deriva de la palabra latina *gerbillus* (que quiere decir "pequeño roedor saltarín"). El *Meriones unguiculatus*, tal su nombre científico, es la única especie de jerbo disponible como animal de laboratorio. Tiene 22 pares de cromosomas ($2n=44$) y todos los ejemplares derivan de 20 parejas capturadas en los desiertos de Mongolia y Manchuria en el año 1935 por C. Kasuga; de allí fueron llevados a Japón (*Kitasato Institute*) y luego a Estados Unidos. A estos roedores de la familia Cricetidae (subfamilia Gerbillinae) (**Figura 3.1**) se los puede encontrar, en estado salvaje, en los desiertos del norte de África, India, Asia central, norte de China y algunas áreas del este de Europa. Otras especies de jerbo citadas en la literatura científica son: *Meriones shawi*, *Meriones libycus*, *Meriones persicus*, *Gerbillus amoenus* y *Gerbillus pyramidum*, con tamaños y características muy dispares.

Parte de la utilidad científica del jerbo reside en el hecho de que, debido a su adaptación a la vida en el desierto, presenta cierta actividad diurna, rasgo muy valorado para los estudios de comportamiento en cautividad. También llama la atención la gran capacidad de estos animales para resistir la falta de agua (hasta 45 días). Tienen además la particularidad de presentar convulsiones epileptiformes ante estímulos fuertes (probablemente una defensa natural para confundir a los depredadores). Estos animales de costumbres excavadoras raramente superan los 130 gramos de peso, poseen una cola característica (larga y con pelos) y fuertes patas traseras. El período de gestación es de 24-26 días y dan a luz un promedio de 5 a 7 crías, las cuales se destetan entre los 21 y 28 días de edad. Debido a un particular metabolismo de las grasas, los jerbos deben ser alimentados con dietas bajas en grasa, de lo contrario desarrollan altos niveles de colesterol y obesidad. Los jerbos son usados en investigaciones relacionadas al

envejecimiento, las enfermedades dentales (tienen tendencia a formar caries), la endocrinología, la oncología, la nutrición, el comportamiento, las enfermedades infecciosas y las apoplejías. Es además, junto con el hámster, el único mamífero de laboratorio (no perteneciente a una línea consanguínea) que presenta tolerancia a los **aloinjertos** (ver Capítulo V), debido al reducido número de ancestros.

Si bien se usan fundamentalmente grupos de jerbos no consanguíneos (por ejemplo: Tum: MON), hay algunas líneas consanguíneas de *Meriones unguiculatus* como la MON/Tum e inclusive algunas líneas con mutaciones del color (albinas, manchadas y negras). Algunos grupos que se pueden adquirir comercialmente son: Hsd:MON (*Harlan*) y CrI:(MON)BR (*Charles River Laboratory*). Este último grupo fue obtenido de *Tumblebrook Farms*² en 1995 (color agutí con algo de negro).

Para más detalles sobre su biología y manejo en el animalario consultar el libro de K. Field y A. Sibold: *The Laboratory Hamster & Gerbil* (1999).

Otro roedor perteneciente a la misma subfamilia Gerbillinae, aunque no lleva el nombre de jerbo, es la **rata de la arena** (del inglés *sand rat*) (*Psammomys obesus*). Este roedor de alrededor de 180 gramos es un habitante de los desiertos del norte de África y el medio oriente, y ha sido muy utilizado en el laboratorio como modelo de diabetes melitus tipo II (asociada a obesidad) y fisiología renal. Esta especie se encuentra disponibles en *Harlan* como HsdHu:Sand Rat.

Para más detalles sobre las líneas y grupos (*stocks*) de rata, hámster, cobayo y jerbo disponibles en todo el mundo, consultar el *International Index of Laboratory Animals* (Festing, 1993) o acceder a las páginas de Internet de las principales firmas comerciales de animales de laboratorio (ver Anexo III).

3.6 Otros roedores utilizados como animal de experimentación

Un roedor muy usado en investigación, fuera de los ya descritos, es el **ratón ciervo** (*Peromyscus maniculatus*), perteneciente a la familia Cricetidae. Este pequeño roedor omnívoro de 20-25 gramos de peso se encuentra distribuido en toda América del Norte y es muy utilizado en estudios genéticos y en virología.

Llevados por el interés en este animal, en el año 1985 fue establecido el *Peromyscus Genetic Stock Center* en *University of South Carolina*, Estados Unidos (<http://stkctr.biol.sc.edu/>). Este

² La empresa *Tumblebrook Farm, Inc.*, Massachusetts, Estados Unidos, distribuyó por varios años (en forma gratuita) la publicación *The Gerbil Digest*, volúmenes I (1974) al 16 (1990).

centro de investigación ofrece grupos de animales genéticamente definidos, líneas mutantes (alrededor de 40), publicaciones (*Peromyscus Newsletter*) y una base de datos (*PeroBase*) (<http://wotan.cse.sc.edu/perobase/>). El centro ofrece también información sobre otras especies del género *Peromyscus*, como ser el **ratón de California** (*Peromyscus californicus*) y el **ratón de patas blancas** (*Peromyscus leucopus*).

Dos roedores originarios de América del Norte con cierto uso de laboratorio son la **rata del algodón** (*Sigmodon hispidus*), suborden Myomorpha, y la **marmota del Canadá** (en inglés, *woodchuck*) (*Marmota monax*), suborden Sciuromorpha. La rata del algodón (del inglés *cotton rat*) es un buen modelo de caries dentales y de virología (en particular, poliovirus, adenovirus y virus respiratorio sincisial); mientras que la marmota del Canadá es un interesante modelo de obesidad, hepatitis viral y hepatocarcinomas. La rata del algodón es comercializada como grupo exocriado (Hsd:Cotton Rat) por *Harlan* (<http://www.harlan.com/us/price/other/cottonrat.htm>) e inclusive existe una línea consanguínea (SIG/N) que se encuentra por encima de la generación de endocria F30 y es distribuida por el *Veterinary Resources Program, NIH Animal Genetic Resource*, Estados Unidos (<http://vrp.od.nih.gov/nihagr.htm>).

Otros roedores usados en investigación (presentes en forma natural en Europa y América) son el **topillo** (*Microtus spp.*), suborden Myomorpha, y la **ardilla terrestre** (*Spermophilus spp.*), suborden Sciuromorpha. El topillo tiene un mapa genético bastante avanzado y es usado en pruebas de calidad de alimentos, parasitología, virología y comportamiento. Dentro de las 30 especies de ardillas terrestres presentes en América del Norte, sólo tres son criadas como animal de laboratorio, fundamentalmente para su uso en el estudio de colelitiasis, aterosclerosis y hepatitis viral.

Dentro de los roedores originarios de Sudamérica, la **chinchilla** (*Chinchilla laniger*) y el **degú** (*Octodon degu*), ambos pertenecientes al suborden Hystricomorpha, son los más vistos en el ámbito del laboratorio. Al igual que el cobayo, estos roedores nacen muy maduros (con pelaje completo y ojos abiertos) y tienen períodos de gestación más largos que el resto de los roedores (110 días en el caso de la chinchilla). La chinchilla se usa para estudios de audiolología, enfermedades infecciosas, reproducción y comportamiento; el degú (conocido también como *trumpet-tailed rat*) se utiliza particularmente como modelo de diabetes melitus y cataratas congénitas.

Existen otros roedores usados como animales de experimentación, pero no serán tratados en este libro por no ser utilizados en forma extensiva. Entre ellos encontramos el **ratón canguero** (*Dipodomys spp.*), la **rata del arrozal** (*Oryzomys spp.*), la **rata maderera** (*Neotoma spp.*), la **rata multimamas** (*Praomys spp.*), la **rata de cola blanca** (*Mystromys spp.*) y el **ratón maicero** (*Calomys spp.*). (En el lenguaje corriente no existe una distinción real entre ratas y ratones, y muchas veces es sólo una cuestión de tamaño; animales de menos de 30 gramos de peso son comúnmente llamados ratones.)

Es un hecho concreto que el ratón, y en segundo lugar la rata, son los animales de laboratorio en los cuales la genética se encuentra más desarrollada. Debido a esta realidad, este libro será consagrado casi enteramente a los aspectos de la genética del ratón (sirviendo como modelo para el resto de los roedores), salpicado con referencias oportunas sobre la rata.

Bibliografía General

- ALTMAN P, KATZ D. (eds.). *Inbred and genetically defined strains of laboratory animals, part 2: hamster, guinea pig, rabbit and chicken*. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 1979.
- ATCHLEY W, FITCH W. *Genes trees and the origins of inbred strain of mice*. *Science* 254: 554-558, 1991.
- AVNER P, AMAR L, DANDOLO L, GUÉNET J-L. *Genetic analysis of the mouse using interspecific crosses*. *Trends in Genetics* 4: 18-23, 1988.
- BAKER HJ., RUSSELL LINDSEY J, WEISBROTH SH. *The Laboratory Rat, Vol I*. New York, Academic Press, Inc., 1979.
- BAKER HJ, RUSSELL LINDSEY J, WEISBROTH SH. *The Laboratory Rat, Vol II*. New York, Academic Press, Inc., 1980.
- BECK JA, LLOYD S, HAFEZPARAST M, LENNON-PIERCE M, EPPIG JT, FESTING MF, FISHER EM. *Genealogies of mouse inbred strains*. *Nature Genetics* 24: 23-25, 2000.
- BISHOP C, BOURSOT P, BARON B, BONHOMME F, HATAT D. *Most classical "Mus musculus" domesticus laboratory mouse strains carry a "Mus musculus musculus" Y chromosome*. *Nature* 325: 70-72, 1985.
- BONHOMME F, MARTIN S, THALER L. *Hybridization between "Mus musculus domesticus" and "Mus spretus" under laboratory conditions*. *Experientia* 34: 1140-1141, 1978.
- BONHOMME F. *Evolutionary relationships in the genus "Mus"*. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 127: 19-34, 1986.
- BONHOMME F, GUÉNET J-L. *The wild house mouse and its relatives*. En: "Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse" (M.F. Lyon, S. Rastan y S. Brown, Editores), pp. 649-662. Oxford University Press, Oxford, 1996.
- CAVAGNA P, STONE G, STANYON R. *Black rat (Rattus rattus) genomic variability characterized by chromosome painting*. *Mammalian Genome* 13: 157-163, 2002.
- CRAMER DV, CHAKRAVARTI A, ARENAS O, HUMPRIERES J, MOWERY PA. *Genetic diversity within and between natural populations of "Rattus norvegicus"*. *Journal of Heredity* 79: 319-324, 1988.
- CROW JF. C. C. *Little, cancer and inbred mice*. *Genetics* 161: 1357-1361, 2002.
- D'ERCHIA AM, GISSI C, PESOLE G, SACCONI C, ARNASON U. *The guinea-pig is not a rodent*. *Nature* 381: 597-600, 1996.
- DEWEY MJ, DAWSON WD. *Deer mice: "The Drosophila of North American mammalogy"*. *Genesis* 29: 105-109, 2001.
- DOOLITTLE D, DAVISSON M, GUIDI J, GREEN M. *Catalog of mutant genes and polymorphic loci*. En: "Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse" (M.F. Lyon, S. Rastan. y S. Brown, Editores), pp. 17-854. Oxford University Press, Oxford, 1996.
- FERRIS S, SAGE R, WILSON A. *Evidence from mtDNA sequences that common laboratory strains of inbred mice are descended from a single female*. *Nature* 295: 163-165, 1982.
- FESTING M. *International Index of Laboratory Animals, 6th edition*. Lion Litho Ltd., Carshalton, Surrey, UK, 1993.
- FESTING MF. *Inbred strains in biomedical research*. Macmillan Press, London: Oxford University Press, New York, 1979.
- FESTING MF. *Origins and characteristics of inbred strains of mice, 11th listing*. *Mouse Genome* 91: 393-550, 1993.
- FIELD K AND SIBOLD A. *The Laboratory Hamster & Gerbil*. CRC Press, Boca Ratón, 1999.
- FOSTER HL, SMALL JD AND FOX JG (Eds). *The Mouse in Biomedical Research, Vol I*. Academic Press, New York, 1981.
- GILL TJ 3RD, SMITH GJ, WISSLER RW, KUNZ HW. *The rat as an experimental animal*. *Science* 245: 269-76, 1989.
- GRAUR D, HIDE W, LI W. *Is the guinea-pig a rodent?* *Nature* 351: 649-652, 1991.
- GUÉNET J-L, SIMON D, AVNER P. *The use of interspecific mouse crosses or gene localization: present status and future perspectives*. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 137: 13-17, 1988.
- GUÉNET J-L Y MONTAGUTELLI X. *The contribution of wild specimens to the establishment of the mouse genetic map*. En: "Genetics in Wild Mice" (K. Moriwaki et al., Editores). Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, 1994.

- GUÉNET J-L, BONHOMME F. *Wild mice: an ever-increasing contribution to a popular mammalian model*. Trends in Genetics 19: 24-31, 2003.
- HEDRICH H. *Genetic monitoring of inbred strains of rats*. Stuttgart, New York. Gustav Fischer Verlag, 1990.
- HOOSIER GLV, MCPHERSON C. *The Laboratory Hamster*. Academic Press, New York, 1987.
- JACKSON RK. *Unusual Laboratory Rodent Species: Research Uses, Care, and Associated Biohazards*. ILAR Journal 38: 13-21, 1997.
- JAMES MR, LINDPAINTNER K. *Why map the rat?* Trends in Genetics 13: 171-173, 1997.
- JOYNER CP, MYRICK LC, CROSSLAND JP, DAWSON WD. *Deer Mice As Laboratory Animals*. ILAR Journal 39: 322-330, 1998.
- KLEIN J. *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*. John Wiley & Sons, New York, 1986.
- KLOTING I, VOIGT B, KOVACS P. *Comparison of genetic variability at microsatellite loci in wild rats and inbred rat strains (Rattus norvegicus)*. Mammalian Genome 8: 589-591, 1997.
- MORSE III, H. *Origins of Inbred Mice*. Academic Press, New York, 1978.
- NADEAU JH. *"Rattus norvegicus" and the Industrial Revolution*. Nature Genetics 22: 3-4, 1999.
- SHARP P, LAREGINA M. *The Laboratory Rat*. CRC Press, Boca Ratón, 1998.
- SILVER LM. (ed). *Mouse Genetics. Concepts and applications*. Oxford University Press, Oxford, 1995. (Versión online disponible en <http://www.informatics.jax.org/silver/>)
- VOIGT B, KITADA K, KLOTING I, SERIKAWA T. *Genetic comparison between laboratory rats and Japanese and German wild rats*. Mammalian Genome 11: 789-790, 2000.
- WAGNER JE, MANNER PJ. *The Biology of the Guinea Pig*. Academic Press, New York, 1987.
- YONEKAWA H, MORIWAKI K, GOTOH O, HAYASHI JI, WATANABE J, MIYASHITA N, PETRAS ML, TAGASHIRA Y. *Evolutionary relationships among five subspecies of "Mus musculus" based on restriction enzyme cleavage patterns of mitochondrial DNA*. Genetics 98: 801-816, 1981.