

Un modelo animal natural para la enfermedad del Alzheimer

Neurobiólogos chilenos y franceses demostraron que el *degus* de Chile – un pequeño roedor – sufre a menudo, cuando envejece, de una patología que se parece a la enfermedad del Alzheimer. Esto podrá representar un excelente modelo de estudios para los investigadores.

Bénédicte Salthun-Lassalle

El Alzheimer es la forma de demencia más común. En el 2010, en Francia, 850 000 personas de más de 75 años sufrían de Alzheimer, un 1,2 por ciento de la población. Esta enfermedad es entonces una apuesta de la salud pública: una gran parte de los equipos de investigación en neurociencias, en Francia y otros lugares, estudian esta patología con el fin de diagnosticarla lo más temprano posible, aminorar su evolución y encontrar un tratamiento. Adrián Palacios, del Centro interdisciplinario de neurociencias de la Universidad de Valparaíso de Chile, y sus colegas chilenos, estadounidenses y franceses, demostraron que un pequeño roedor, el *degus* de Chile (*Octodon degus*), podría ayudar a los investigadores: cuatro de cada cinco animales desarrollan naturalmente el Alzheimer cuando envejecen. Esto constituirá buenos modelos de estudio.

Con el fin de entender y de combatir una enfermedad neurodegenerativa como el Alzheimer, los equipos de investigación tienen muchas herramientas a su disposición, particularmente: células y neuronas en cultivo en placas de Petri, para testear las moléculas, determinar las disfunciones celulares y como las células interactúan; modelos animales, creados a menudo por manipulación genética, que reproducen signos clínicos y lesiones de la enfermedad humana; pacientes que tienen la enfermedad, para hacer un diagnóstico, determinar los síntomas, seguir la evolución de la enfermedad y testear medicamentos potenciales; cerebros de pacientes luego de su muerte, para observar las consecuencias neuropatológicas de la enfermedad; y métodos de imagen cerebral, en el animal y en el hombre, para estudiar el cerebro en funcionamiento.

Así se ha descubierto que dos lesiones cerebrales caracterizan la enfermedad del Alzheimer: la acumulación de proteínas tau anormales en las neuronas (estas son las degeneraciones neurofibrilares), y la aparición temprana de depósitos solubles de proteínas β -amyloïdes que se convierten en placas seniles entre las neuronas. Ambas lesiones están presentes tanto en las formas familiares de la enfermedad (relacionadas a mutaciones genéticas) y en las formas "aisladas" llamadas

esporádicas, las más numerosas, pero no está claro si las mutaciones están involucradas. Estas lesiones aparecen antes de los primeros síntomas y se difunden poco a poco en diferentes regiones del cerebro. Pero no se sabe todavía si estas lesiones causan la degeneración de las neuronas, o si otros factores son responsables.

Modelos imperfectos

Los modelos animales han permitido a los científicos dilucidar muchos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, como por ejemplo que la degeneración neuronal está a menudo precedida por un fallo de funcionamiento y una reorganización de las sinapsis (zona de conexiones entre neuronas) con una disminución de la cantidad de proteínas sinápticas. Para ello, los investigadores incorporan en roedores - ratas y ratones - los genes humanos conocidos por causar daño. Pero estos modelos tienen inconvenientes: todas las lesiones de la enfermedad no necesariamente están presentes en el cerebro de los animales; la enfermedad no progresa a la misma velocidad y no siempre llegan a las mismas regiones del cerebro; los genes mutados son a menudo sobreexpresados para causar daño, de manera que la proteína mutada del animal está presente en una cantidad mucho mayor que en los hombres; y los genes mutados reflejan únicamente las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer, las menos numerosas.

A. Palacios y sus colegas encontraron que la rata *Octodon degus* con la que han trabajado durante años (por razones distintas de la enfermedad de Alzheimer) a menudo desarrolla una forma de enfermedad de Alzheimer esporádica, sin ninguna modificación genética. Estos investigadores han caracterizado su patología. Entre los 36 y 60 meses de edad, se acumulan placas seniles y degeneraciones neurofibrilares en el cerebro de la rata, de acuerdo a los esquemas temporales y espaciales idénticos a los del hombre. El desarrollo y propagación de lesiones, particularmente la acumulación de las proteínas β -amiloide en una forma soluble, están relacionados con el deterioro de las capacidades cognitivas de las ratas, en particular con una disminución de su memoria espacial y su capacidad para reconocer objetos. Los científicos también confirmaron la disfunción de sinapsis y de su plasticidad, así como la reducción de la cantidad de proteínas postsinápticas, antes de la degeneración neuronal. Los científicos concluyen que la rata es un modelo ideal para el estudio de las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer esporádica y el desarrollo de terapias.