

# Un modelo animal natural para la enfermedad del Alzheimer

Algunos neurobiólogos chilenos y franceses demostraron que el degus de Chile - un pequeño roedor - sufre seguido, 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; los pacientes que tienen la enfermedad, para hacer un diagnóstico, determinar los síntomas, seguir la evolución de la enfermedad y testear medicamentos potenciales; el cerebro de pacientes luego de su muerte, para observar las consecuencias neuropatológicas de la enfermedad; y los 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  $\beta$ -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

Modelos animales han permitido a los científicos a dilucidar mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, por ejemplo la degeneración de las neuronas es a menudo precedida por un mal funcionamiento y la reorganización de las sinapsis (conexiones entre neuronas), con una disminución en la cantidad de proteínas sinápticas. Para ello, los investigadores incorporan en los roedores - ratas y ratones - genes humanos que saben causan la enfermedad. Pero estos modelos presentan inconvenientes: todas las lesiones de la enfermedad no son necesariamente representadas en el cerebro de animales, la velocidad de propagación de la enfermedad no es la misma, no siempre llega a las mismas regiones del cerebro, los genes mutados a menudo se sobreexpresan, tal que la proteína en los animales está presente en cantidades mucho mayores que en los humanos; y los genes mutados corresponden sólo a las formas similares a los de la enfermedad.

A. Palacios y sus colegas encontraron que las ratas con *Octodon degus* que trabajan desde hace años (por razones distintas de la enfermedad La enfermedad de Alzheimer) a menudo se desarrolla una forma de enfermedad de Alzheimer esporádica, sin ninguna modificación genética. Los investigadores han caracterizado a su patología. Con la edad (entre 36 y 60 meses), se acumulan en las placas de cerebro de rata ovillos neurofibrilares y seniles, de acuerdo a los patrones temporales y espaciales idénticos a los del hombre. Y el desarrollo y la difusión de la lesiones, incluyendo la acumulación de proteína  $\beta$ -amiloide en una forma soluble, se relacionan con las capacidades cognitivas de las ratas, sobre todo una disminución de la memoria espacial y su capacidad para reconocer objetos.

Los científicos también han confirmado la disfunción de la sinapsis y su plasticidad, y la disminución en la cantidad de proteína postsináptica fisiopatológico de - Antes de la degeneración de las neuronas. Llegan a la conclusión de que esta rata es

un modelo ideal para estudiar las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer esporadico y el desarrollo de terapias.