Enfermedad de Alzheimer: Modelos animales como una alternativa para entender la patología y buscar estrategias terapéuticas más exitosas.

Alzheimer's disease: Animal models as an alternative to understand the pathology and to search more successful therapeutics.

Sofía Salas-Castillo[1]*, Jaime Fornaguera-Trías[2]

1. Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, Costa Rica

2. Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

*Autor de correspondencia: Sofía Salas Castillo. Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica, Código postal: 2060. Tel.: +506 25 11 8250. E-mail: sofia.salascastillo@ucr.ac.cr

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo; su incidencia aumenta ante una mayor esperanza de vida en muchos países. [1] La caracterizan tres eventos histopatológicos principales: la deposición de placas de β-amiloide en el espacio extracelular, la formación intracelular de ovillos neurofibrilares y una extensiva muerte neuronal, principalmente en hipocampo y corteza prefrontal; eventos asociados con el deterioro cognitivo del paciente [2-4]. En el estudio de EA, los modelos animales permiten reproducir diversos aspectos de la enfermedad y facilitan el control sobre las variables. [14] Se han trabajado modelos animales transgénicos y no transgénicos y muchos incluyen pruebas conductuales para la evaluación de déficits cognitivos. [5, 10, 30] En el caso de los roedores, específicamente ratas y ratones, se han diseñado pruebas para evaluar memoria espacial de trabajo y de referencia; dos de las más utilizadas son el laberinto acuático de Morris y el laberinto Radial. [39-41] Los modelos animales permiten abordar la EA a varios niveles, que aporta información estructural, funcional y conductual, de manera que constituyen una muy buena alternativa para entender la EA dadas las limitaciones obvias de carácter ético, moral y experimental para realizar investigación con seres humanos. [14]

Palabras clave: Alzheimer, modelo animal, transgénicos, no-transgénicos, laberinto Radial.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent neurodegenerative disease; its incidence is rising due to the increase of life expectancy in many countries.[1] It is characterized by three main histopathological events mainly in the hippocampus and the prefrontal cortex: the deposition of β-amiloid plaques in the extracellular space, the intracellular formation of neurofibrillary tangles and an extensive neuron death. These events are associated with cognitive impairments in the patient. [2-4] In the study of AD, animal models allow the reproduction of diverse conditions of the disease and facilitate the control of many variables.[14] Transgenic and non-transgenic models have been worked with, and in many cases they include behavioral tests for cognitive deficits evaluation. [5, 10, 30] In the case of rodents, specifically rats and mice, tests have been design to evaluate spatial working memory and spatial reference memory; two of the mostly used are the Morris water maze and the radial maze.[39-40] Animal models allow the study of AD at different levels, which gives structural, functional and behavioral information; so they constitute a very good option to understand the disease, due to the obvious ethical, moral and experimental concerns researching on human beings.[14]

Key words: Alzheimer's disease, animal medel, transgenics, nontransgenics, radial labyrinth.

Introducción:

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y se estima que afecta aproximadamente 33,9 millones de personas alrededor del mundo (para el 2011)[1]. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años como una consecuencia del incremento de la esperanza de vida en muchos países. Esto está teniendo importantes consecuencias en los sistemas de salud. EA es una enfermedad cuya sintomatología se detecta fundamentalmente en la población adulta mayor [1,2]; constituyéndose la edad en el principal factor de riesgo. La prevalencia en adultos mayores de 65 años es de aproximadamente un 10% y alcanza hasta un 50% para aquellos con edades superiores a los 85 años. [2] Su principal síntoma es la pérdida paulatina de la memoria declarativa, sobre todo con respecto a recuerdos y eventos recientes, que parece ser una consecuencia de la extensiva muerte de neuronas glutamatérgicas y colinérgicas, principalmente en el hipocampo y la corteza cerebral en etapas tempranas de la enfermedad. Esta muerte neuronal se ha asociado con la formación intracelular de ovillos neurofibrilares y con la deposición extracelular de placas de β-amiloide. La neurodegeneración llega a extenderse a otras regiones cerebrales, a medida que la enfermedad progresa y alcanza una mayor severidad. [3-5]

Las placas de β-Amiloide se originan a partir de la proteína precursora del beta amiloide (APP). La APP es una proteína estructural de membrana, que normalmente es cortada por las enzimas β- y γ- secretasa, sin embargo, a causa de mutaciones de pérdida de sentido en esa proteína (cambio de un nucleótido por otro, produciendo un codón que codifica para un aminoácido distinto), es cortada atípicamente y produce proteínas de β-Amiloide de 40 a 42 aminoácidos. Este β-Amiloide es secretado al parénquima neuronal, donde se agrega formando depósitos en forma de placas extracelulares (Fig.1). [3], [6-8] Se ha reportado que la formación de esta placa puede promover de la degeneración de las sinapsis y, posteriormente, provocar la muerte neuronal extensiva característica de la enfermedad. [8,9]

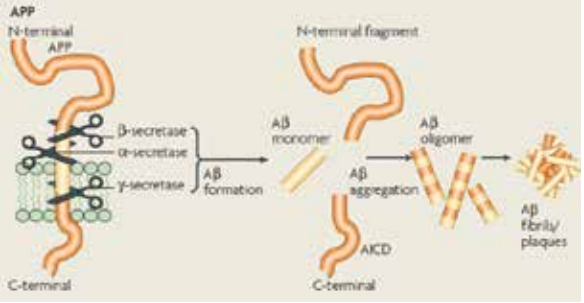


Fig. 1 Esquema de la formación de las places amiloides a través de proteólisis de la APP. (Tomando de Gotz & Ittner 2008.10)

La función de la proteína β-Amiloide aún no se conoce con claridad, pero cada vez hay más evidencia que la asocia con la regulación de la plasticidad sináptica, supervivencia neuronal y adhesión celular. [3] La EA también se ha vinculado con la presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares provocados por la hiperfosforilación de la proteína tau, que pierde así su función original, que consiste en asociarse con los microtúbulos para estabilización del citoesqueleto (Fig. 2). [6,7,10]

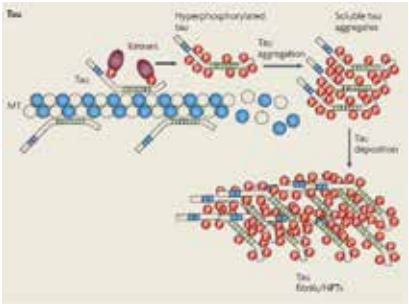


Fig 2. Esquema de la deposición de proteína tau por hiperfosforilación. (Tomando de Gotz & Ittner 2008.[10])

La EA es una enfermedad poligénica y multifactorial. Los genes asociados aumentan significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad, mas no son determinantes. [3, 11] Menos del 10% son de causa familiar, con un patrón de herencia dominante, y sin embargo aportan evidencia relevante para entender el resto de la población afectada (Alzheimer idiopático), a través de modelos animales, por ejemplo. El número de genes que se asocian con la EA ha ido en aumento [8]; aquellos que cuentan con mayor soporte experimental y asociación clínica más clara son el gen codificante para la APP, en el cromosoma [21, 9] y los genes que codifican para las proteínas presenilina 1 (PS1), localizado en el cromosoma [14] y presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1. [11-13]

Las PS1 y PS2 mutadas aumentan la actividad de la enzima γ – secretasa sobre la APP, promoviendo la proteólisis atípica, lo que favorece la deposición de la placa β-amiloide. Las placas se depositan principalmente en las hendiduras sinápticas, y estimulan la muerte neuronal a través de diferentes mecanismos, algunos aún no totalmente dilucidados. Incluso se ha descrito que favorecen la formación de ovillos neurofibrilares.[11, 14] Dado que las presenilinas también se han asociado con la activación de cascadas de señales relacionadas con el mantenimiento de la sinapsis, su disfunción podría incidir en la actividad general de la neurona y en su supervivencia. [10], [12] Esto evidencia la existencia de múltiples interacciones entre las proteínas (B-amiloide y tau), y la convergencia entre los eventos histopatológicos asociados con la enfremedad.[3]

Como se mencionó anteriormente, la EA es una es una enfermedad poligénica y multifactorial, que requiere un enfoque multinivel que incluya muchas variables para intentar tener un panorama más claro de toda su complejidad. [3] Los modelos animales han demostrado ser una herramienta muy útil para tal fin, ya que permiten controlar ciertas condiciones y así disminuir la probabilidad de que otros factores sean los responsables de los resultados obtenidos.[15] El objetivo de este artículo es hacer una pequeña reseña sobre algunos de los modelos que se han utilizado para estudiar la EA y al mismo tiempo evidenciar su potencial para entender mejor la enfermedad y proponerlos como alternativas relevantes para futuras investigaciones.

Modelos animales

Los modelos animales, desde hace muchos años, han sido utilizados ampliamente como una herramienta para la compresión del funcionamiento del cuerpo humano, del comportamiento y de diversas patologías. [15-17] Mediante ellos se ha obtenido una gran cantidad de información, que, principalmente por motivos éticos, habría sido imposible adquirir a través de experimentación en seres humanos. [15, 18] Claramente, esto no nos exime de la responsabilidad ética y moral a la hora de realizar estudios con animales. Al contrario, se debe velar porque las condiciones sean lo mejor posible para reducir el dolor y su sufrimiento; esto redundará en la obtención de datos de mayor validez y una mejor replicabilidad de los resultados y así una reducción de la cantidad de animales requeridos. [19]

Por medio de los modelos animales se busca reproducir una condición observada en el ser humano. Idealmente, pero no en todos los casos, los resultados obtenidos podrían extrapolarse. [15, 16, 20] Sin embargo hay que ser muy cuidadoso al respecto, y hacer una apropiada selección del modelo. [6, 15, 21].

Modelos animales para la Enfermedad de Alzheimer

En un inicio, el diseño y/o implementación de modelos animales de la EA trataba de

replicar los síntomas de la enfermedad observados en los seres humanos. [2, 22] Existen una gran cantidad de modelos, sin embargo nos centraremos en algunos de los más frecuentemente utilizados.

Modelos transgénicos

Son los más utilizados para el estudio de la EA. Se basan en la información sobre mutaciones de genes que se han asociado con el desarrollo de la enfermedad en humanos. Para obtener un animal transgénico se debe insertar o silenciar el gen escogido en el genoma de un organismo, con el fin de observar los efectos de su expresión o silenciamiento bajo condiciones más controladas. Se ha trabajado con diferentes mutaciones, e incluso con un conjunto de estas en la elaboración de los modelos, con el fin de reproducir una o más características de la enfermedad, así como para determinar posibles factores de riesgo. [2]

Existen diferentes métodos para generar un animal transgénico, uno de ellos consiste en tomar una copia del gen mutado en humanos y microinyectarlo en óvulos fecundados de otro organismo, generalmente ratones. Las crías se seleccionan de acuerdo con la expresión del gen y se vuelven a cruzar entre ellas hasta obtener un organismo homocigoto para ese gen particular. [30] Los ratones han sido los animales más utilizados para esta clase de modelos, por la facilidad de manipulación de sus células madre en los óvulos fecundados, que es fundamental para esta técnica. Por otro lado, el silenciamiento de genes se realiza principalmente con la técnica de knock-out. Con ella se logra un intercambio del gen original del animal, por una copia no funcional a través de recombinación génica durante la división de células madre. [31]

Los principales genes utilizados para los modelos transgénicos son los que codifican para el precursor de la APP y para las presenilinas 1 y 2 por las razones anteriormente expuestas en este artículo. [22, 30, 32] En general, los modelos transgénicos abren nuevas posibilidades para la investigación de la EA, pues permiten aislar variables específicas de la enfermedad, que inciden, entre otros, en su progresión, cambios a nivel cognitivo y conductual y reacciones ante tratamientos. [30, 33]

Hasta la fecha no se ha logrado desarrollar un modelo transgénico que reproduzca simultáneamente los tres eventos histopatológicos cardinales que se observan en humanos que padecen EA: placas amiloides, nudos neurofibrilares y pérdida de neuronas. [22-24] Los ratones transgénicos TAPP, que reproducen las placas y los nudos, pero sin degeneración neuronal, han sido considerados como el modelo más cercano a la enfermedad. [28] Aún así, en este modelo las placas presentan una menor cantidad de modificaciones en cuanto a las proteínas y los lípidos adheridos al β-amiloide, comparada con la que se presenta en humanos. [16, 26, 30]. A pesar de esto, se han realizado estudios integrando el deterioro a nivel histoquímico en el sistema nervioso central, y los cambios conductuales correspondientes. Esto es fundamental para tratar de establecer asociaciones entre cambios de estas proteínas específicas y los deterioros conductuales y cognitivos que se observan. [30]

Modelos no transgénicos

Los modelos no transgénicos no incluyen la manipulación de la información genética de los organismos. En la mayoría de los casos, para reproducir ciertos síntomas, se realizan lesiones específicas en regiones cerebrales particulares, tales como hipocampo y corteza prefrontal. [2] También se puede inducir la ausencia de neurotrasmisores, como la Acetilcolina, afectando las neuronas colinérgicas de forma similar a como ocurre en la EA, [8] o se puede inyectar la proteína β-amiloide

directamente en el cerebro, promoviendo la formación de placas. [6] Estos son modelos apropiados para estudiar aspectos puntuales que vayan más allá de la etiología de la enfermedad, tales como las interacciones entre proteínas y los cambios conductuales. [34, 35]

Por otro lado, existen modelos animales en los cuales se expresan los síntomas de manera espontánea, sin necesidad de intervenciones humanas. Un ejemplo de ellos se da en perros, que desarrollan un tipo semejante a la demencia senil a edades avanzadas, con deterioro cognitivo leve y que se acompaña con deposiciones de placas β-amiloide, pero en mucho menor proporción que lo observado en EA y además no desarrollar ovillos fibrilares. [15, 24, 35] Por su lado, en primates se presentan las dos histopatologías, así como los daños cognitivos característicos de la EA. Sin embargo, el modelo de primates es sumamente costoso y con altas demandas en cuanto a las condiciones de alojamiento de los sujetos experimentales, por lo que no siempre resulta una opción viable, ni rentable para muchas investigaciones. [21, 22, 24, 36]

El cobayo, a diferencia de ratas y ratones, presenta una secuencia del APP idéntica a la humana. Esto permite análisis fisiológicos in vivo, sin necesidad de alterar la proteína ni las condiciones fisiológicas naturales. Sin embargo, en el cobayo no se presentan depósitos de placas ni parece desarrollar déficits cognitivos, lo que lo hace no apto para estudios conductuales. El conejo además de que también cuenta con una APP idéntica a la humana, sí puede llegar a desarrollar depósitos de placa amiloide, lo que le genera dificultades de aprendizaje. De esta manera, se conforma en un modelo más integral, lo que permite un análisis multinivel. [21]

Para investigar la EA también se han utilizado modelos en animales como la mosca de la fruta (Drosophila melanogaster) y el nemátodo (Caenorhabditis elegans) [22, 28]. Estas dos especies tienen la ventaja de presentar un ciclo de vida muy corto y genomas relativamente simples, facilitando estudios a nivel genético, por medio de mutaciones espontáneas o inducidas. A través de ellos se han realizado descubrimientos importantes sobre el ARN y su rol como regulador en la transcripción de genes, lo cual, a su vez, ha arrojado gran información sobre las proteínas involucradas en la EA. En estos modelos también se han observado anormalidades sinápticas y conductuales, con diferente severidad. [10, 11]

Los modelos no transgénicos tienen una alta validez, y además representan un costo operativo mucho menor que los modelos transgénicos, por lo que se convierten en una alternativa viable para muchos laboratorios. [21, 27, 37]

Pruebas conductuales

Dado que la EA tiene como uno de sus síntomas principales el deterioro cognitivo, específicamente la memoria, muchos de los modelos animales mencionados anteriormente, tanto transgénicos, como no transgénicos, incluyen pruebas conductuales. Estas pruebas evalúan fundamentalmente habilidades espaciales del organismo están íntimamente relacionadas con el desarrollo de la memoria y el aprendizaje [38, 30]

Las habilidades espaciales son aquellas que permiten percibir y manejar la información obtenida del entorno. [39, 40] Por un lado, a través de la memoria espacial de trabajo, se recibe y almacena la información durante el tiempo en que esta está siendo utilizada; y por otro lado la memoria espacial de referencia involucra memoria a largo plazo, que se alcanza a través de experiencias repetidas. [41] Es a través de las repeticiones que se da la consolidación de la memoria espacial de referencia, lo que le otorga mayor capacidad en cuanto a la cantidad de información que se

puede retener, así como una mayor resistencia a la interferencia. En el caso de la EA, la memoria espacial de trabajo es la que va a sufrir un mayor deterioro, ya que no cuenta con la misma resistencia a la interferencia, propia de la memoria espacial de referencia. 42, 43

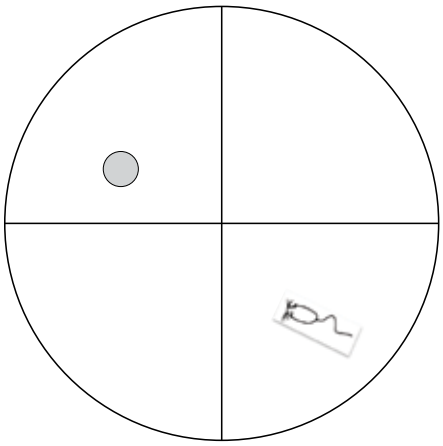
Existen muchas pruebas diseñadas para medir memoria espacial de trabajo y memoria espacial de referencia, tales como el laberinto acuático de Morris, el laberinto radial, y el laberinto en Y. Sin embargo, solo se describirán el laberinto acuático de Morris y el laberinto radial, por ser los mayormente utilizados. [40, 42]. Se enfatizará en el laberinto radial. Es importante recalcar que para cada una de estas pruebas conductuales existen un gran número de variantes, [40, 42] que arrojan información sobre diferentes aspectos subyacentes a funciones cognitivas particulares; en el presente artículo se describirán algunas de ellas.

Laberinto acuático de Morris

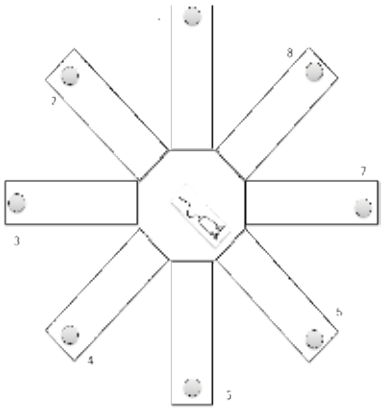
El laberinto acuático de Morris (Morris Water Maze), implementado por primera vez en 1981, [44] consiste en un estanque circular que se divide virtualmente en cuatro cuadrantes (fig. 3a).

Figura 3
laberintos de Experimentación

a. Laberinto acuático de Morris. Plataforma escondida debajo del agua



b. Laberinto Radial



En uno de los cuadrantes (el investigador escoge según los objetivos) se oculta una plataforma bajo el agua, que el animal no puede ver y que funciona como un sitio de escape, dado que el animal se puede parar sobre ella y quedar prácticamente sobre el agua. El animal es entrenado en sesiones repetidas para que aprenda a localizar el lugar dónde se encuentra situada la plataforma; para evaluar su desempeño se mide el tiempo que tarda en encontrarla. Posteriormente, en una segunda fase de la prueba aplicada al día siguiente, se remueve la plataforma y se mide el tiempo que el animal se mantiene en cada uno de los cuatro cuadrantes. [41, 45] En esta fase, si la información fue almacenada en memoria, se espera que el animal pase la mayor parte del tiempo en el cuadrante en el que se encontraba la plataforma antes de que se retrajera. Los resultados permiten inferir sobre la memoria espacial de referencia, empleada por el animal para recordar la ubicación de la plataforma producto de su previo entrenamiento. [43] La EA se caracteriza por dificultades en la memoria espacial de referencia, por lo que se observa, en este paradigma, una diferencia en el tiempo de permanencia en los cuadrantes del estanque entre el grupo experimental y el grupo control. [46, 47]

Laberinto Radial

El laberinto radial (Radial Maze) es una

herramienta útil que nos puede dar información tanto sobre la memoria espacial de trabajo, como sobre memoria espacial de referencia. [40,41,42,48,49] La memoria espacial de trabajo es utilizada por el roedor en su estrategia de forrajeo, que consiste en una conducta innata de alternancia, es decir, que va a procurar no repetir un sitio de forrajeo visitado previamente. [40,49] Partiendo de esta conducta de alternancia, se pueden analizar efectos sobre la memoria de trabajo con el laberinto radial, el cual consiste en un área central, de la cual salen 8 brazos (con variantes de 11 y hasta 17 brazos) equidistantes, del mismo largo y ancho, al fondo de los cuales hay pozos donde se colocan reforzadores (fig. 3b). Una vez que el animal se coloca en el laberinto, empieza a explorar y por lo general tiende a no repetir los brazos previamente visitados. Esto es el resultado de habilidades espaciales y de la capacidad para retener información sobre cuáles brazos ya fueron visitados. [40,50]

Los reforzadores y su localización en el laberinto son parte importante de la prueba, principalmente para evaluar memoria espacial de referencia. El roedor va a preferir entrar a aquellos brazos en donde se encuentra el reforzador, por lo que debe recordar cuáles eran esos brazos. [41] En muchos laboratorios se refuerzan todos los brazos, sin embargo se ha objetado que el resultado de la prueba puede ser producto de estrategias del sujeto que no requieran el uso de la memoria de referencia. [43] Si los reforzadores se colocan sólo en 4 de los 8 brazos, sin que estos se encuentren dispuestos alternadamente, se puede eliminar el factor confusor correspondiente a una posible estrategia por parte del animal, variable que no es relevante para este tipo de estudios. Por ejemplo, se pueden reforzar los brazos 1, 3, 4 y 7, así no se tiene el mismo ángulo entre cada uno de los brazos reforzados. De esta manera, con los resultados obtenidos, se puede inferir que el sujeto está haciendo uso de la memoria para desempeñarse en la prueba. [40,48]

Dado el laberinto radial consiste en una prueba de memoria espacial, es importante colocar pistas externas, como un tipo de información alocéntrica (información espacial obtenida del ambiente en que se encuentra), que le permitan al sujeto ubicarse. [38,40] También se debe colocar al animal siempre viendo hacia la misma dirección en cada una de las pruebas, para que así este tenga también información egocéntrica (utilizar su posición con respecto al entorno para poder ubicarse en el espacio). [41,43]

Como se mencionó anteriormente, existen diferentes protocolos que podrían seguirse a la hora de aplicar la prueba. [41,43] En nuestro laboratorio nos basamos en la metodología propuesta por Görisch y Schwarting (2006), [48], en donde se realizan 5 pruebas diarias de 5 minutos, durante 5 días. Entre cada prueba se dejan 3 minutos de receso. Existen dos criterios para dar por finalizada la prueba: 1-Cuando han transcurrido los 5 minutos o 2- en el momento en el que el animal se haya comido todos los reforzadores, cuatro en total. Es importante realizar una línea base un día antes de iniciar las pruebas, con el fin de que el animal explore y se habitúe al nuevo ambiente, además de que descubra las posibilidades de obtener alimento en el laberinto. La línea base concluye a los 30 minutos o cuando el animal se haya comido todos los reforzadores. El sujeto tiene que estar privado de alimento 24 horas antes de la prueba para lograr mantener la motivación por los reforzadores y así permanezca el interés por la búsqueda de alimento. [49]

Finalmente, la cuantificación de la memoria espacial de referencia y la memoria espacial de trabajo se da a través de la cantidad de errores cometidos por el sujeto, así como la duración total de la prueba. Como errores se toman en cuenta la entrada a brazos no reforzados, [48] lo que calificaría como menor des-

empeño en memoria espacial de referencia, ya que se asume que el animal no recuerda en cuáles brazos se encuentran los reforzadores. También están los errores por repetir entradas a brazos, los cuáles demuestran un déficit en la memoria espacial de trabajo, [42, 43] ya que, como se mencionó anteriormente, no es propio de la conducta innata del roedor repetir sitios de forrajeo, por lo que si repite la entrada a un brazo, se asume que es porque no recuerda haber entrado previamente. [40]

En esta prueba se espera que a lo largo de las sesiones y los días, los animales muestren una disminución considerable de entradas a brazos no reforzados, es decir que muestren una curva de aprendizaje típica y se disminuya el tiempo de realización de la prueba. [38] Es importante notar que la memoria de trabajo sólo es útil durante cada sesión, y no a lo largo de las sesiones. Así, se asimila la información y a través del ejecutivo central se toma la decisión de cual brazo visitar a continuación. [40, 49]

En los modelos de Alzheimer, tanto transgénicos como no transgénicos, la memoria espacial de referencia y la memoria espacial de trabajo se ven afectadas, de modo que la curva de aprendizaje y la conducta de alternancia de brazos en la prueba del laberinto radial muestran un deterioro. [22] Diferentes intervenciones son probadas de esta manera, con el fin de determinar si ocurren cambios a nivel conductual, los cuales van a asociarse con las características del modelo. Generalmente, estas se acompañan de análisis histoquímicos y/o genéticos, con el fin de integrar diferentes aspectos de la EA. [10, 30]

Chen y colaboradores (2000) mencionan estudios realizados con ratones transgénicos de EA (hAPP: con sobreexpresión de la APP humana mutada), utilizando el laberinto acuático de Morris. Ellos observaron déficits de memoria significativos, comparados con ratones controles de la misma edad. Los ratones transgénicos demostraron un muy bajo rendimiento en memoria espacial, el sujeto no logró encontrar la plataforma aún después de varios días de entrenamiento. [46] En el caso del laberinto radial, el animal continúa entrando a brazos previamente visitados, y no se observa un efecto positivo del entrenamiento a lo largo de las sesiones y los días de la prueba. Se ha observado como los déficits en memoria no son tan evidentes en animales jóvenes y que la severidad de los déficits cognitivos va en aumento con respecto a la edad del sujeto. [10, 28]

Conclusiones

Hoy en día se sabe que el Alzheimer es una enfermedad poligénica y multifactorial, y por ello se ha dificultado mucho su estudio, comprensión y el desarrollo de una terapéutica efectiva y una posible cura. [16, 20, 36, 51, 52] No se cuenta con un modelo animal que replique todas las características del Alzheimer, [24, 27] sin embargo, no es precisamente necesaria una representación de todas las características de la enfermedad para obtener resultados relevantes. Modelos con características aisladas han permitido mayor control de las variables, y así se ha alcanzado un análisis con menor interferencia de los factores involucrados en la EA. [16, 20]

Las pruebas conductuales son un instrumento clave para el estudio de esta enfermedad a través de modelos animales, pues permiten incorporar el deterioro cognitivo de la EA. Es este deterioro el que se presenta como uno de los mayores detractores en la calidad de vida de las personas que padecen de la enfermedad. Conociendo las conductas que se ven alteradas, así como los déficits en memoria y aprendizaje, se pueden desarrollar investigaciones con fármacos u otro tipo de tratamientos que permitan ver diferencias entre los animales afectados y los controles. [43, 52] Es

importante conocer la investigación con modelos animales y su utilidad como herramienta para el avance de la ciencia y la medicina. [2, 11, 36] El modelo óptimo para la EA es el ser humano, pero consideraciones éticas y morales nos impiden experimentar con personas. Sin embargo, uniendo la información obtenida utilizando modelos animales, comparada con otras técnicas que si se pueden realizar en sujetos humanos, como por ejemplo las de imágenes (fMRI, PET), se podría llegar más pronto a dilucidar todos los mecanismos subyacentes a la enfermedad y así podernos acercar más a una terapéutica efectiva y porque no, algún día, a pensar en la cura de la enfermedad de Alzheimer. [15, 53, 54]

Contribuciones

Ambos autores han participado equitativamente en la revisión y elaboración de este artículo

Conflictos de interés:

Nada por declarar.

Referencias

1. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Azheimer's disease prevalence. Lancet. Neurol. 2011; 10: 819- 828.
2. Obulesu M, Rao DM. Animal models of Alzheimer's disease: an understanding of pathology and therapeutic avenues. Int. J. Neurosci. 2010; 120: 531-537.
3. Mattson MP. Pathways toward and away from Alzheimer's disease. Nature 2004; 430: 631-639.
4. Auld, DS, Korncook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. Prog. Neurobiol 2002; 68: 209-245.
5. Berg L, Morris JC. Diagnosis. En: Terry R.D., Katzman R., Bick K.L. (Eds.), Alzheimer Disease (pp. 197-229). 1994; Nueva York, Raven Press.
6. McPhee, S.J. & G.D. Hammer. (2009). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. EEUU: McGraw Hill.
7. Selkoe D.J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy. Physiol. Rev. 81, 741-766.
8. Bales KR. Interaction of the β-Amyloid Protein in Alzheimer's disease and the Choline Transporter. 2007; UIM, Indiana.
9. Braak H, Braak E. Neuropathological staeing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol.(Berl) 1991; 82: 239-259.
10. Götz J, Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frotnotemporal dementia. Neurosci. 2008; 9: 532-544.
11. Newman M, Musgrave IF, Lardelli M. Alzheimer disease: amyloidogenesis, the presenilins and animal models. Biochem. Biophys. Acta- Mol. Basis Dis. 2007; 1772: 285-297.
12. Barnes NY, Shi J, Yajima H et al. Steady-state increase of cAMP-response element binding protein, Rac, and PDK signaling in presenilin-deficient neurons. J. Neurochem. 2008; 104(6): 1637-1648.
13. Hoernick, J. Genes de la enfermedad de Alzheimer. Rev. Neurol. 2006; 42: 302-305.
14. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloids hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002; 297: 353-356.
15. Hau J.Animal models. En Hau, J. & VanHoosier G.L. (Eds.), Handbook of Laboratory Animal Science (pp. 8-16). 2003; EEUU, CRC Press.
16. McDonald MP; Overmier JB. Present

imperfect: a critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 1998; 22: 99-120.
17. Markou A, Chiamulera C, Geyer MA et al. Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. Neuropsychopharmacology 2009; 34(1): 74-89.
18. Gallagaher M, Rapp PR. The use of animal models to study the effects of aging on cognition. Annu. Rev. Psychol. 1997; 48: 339-370
19. Guidelines for the use of animals. Guidelines for the treatment of animals in behavioural research and teaching. Animal Behav. 2012; 83: 301-309.
20. Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? Philos., Ethics, and Humanit. Med. 2009; 4: 1-20.
21. Sarasa M, Pesini P. Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res.2009; 6: 171-178.
22. Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. J. Alzheimers Dis. 2008; 15: 507-521.
23. Wu S, Ying G, Qiang W, Capecchi MR. A protocol for constructing gene targeting vectors: generating kockout mice for the cadherin family and beyond. Nature 2008; 3: 1056-1076.
24. Chambers JK, Mutsuga M, Kazuyuki U, et al. Characterization of Aβ deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. Amyloid 2011; 18(2): 63-71.
25. Lazarov O, Lee M, Peterson DA, et al. Evidence that synaptically released β-amyloid accumulates as extracellular deposits in the hippocampus of transge nic mice. J. Neurosci. 2002; 22: 9785-9793.
26. Claassen JAHR, Zhang R. Cerebral autoregulation in Alzheimer's disease. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2011; 31: 1572-1577
27. Cummings BJ, Head E, Rhuel W, et al. The canine as an animal model of human aging and dementia. Neurobiol. Aging 1996; 17(2): 259-268.
28. Higgins GA, Jacobsen H. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application. Behav. Pharmacol. 2003; 14: 419-438.
29. Luo Y, Bolon B, Kahn S, et al. Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. Nat. Neurosci.. 2001; 3: 231-232.
30. Epis R, Gardoni F, Marcello E, et al. Searching for new animal models of Alzheimer's disease. Eur. J. Pharmacol. 2010; 626: 57-63.
31. Wilner P. Behavioural models in psychopharmacology. En Wilner P. (Ed), Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives (pp. 3-18). 1991; Cambridge, Cambridge University Press.
32. Hamra FK, Gatlin J, Chapman KM, et al. Production of transgenic rats by lentiviral transduction of male germ-line stem cells. PNAS 2002; 99: 14931-14036.
33. Rohra DK, Qazi Y. Reliability of rodent models. En Conn P.M. (Ed.), Sourcebook of Models for Biomedical Research (pp. 213-220). 2008; EEUU, Humana Press.
34. Sabbagh JJ, Kinney JW, Cummings JL. Animal systems in the development of treatments for Alzheimer's disease: challenges, methods, and implications. Neurobiol.

Aging 2013; 34: 169-183.
35. Philipson O, Lord A, Gumucio A et al. Animal models of amyloid-β-related pathologies in Alzheimer's disease. FEBS J. 2010; 277: 1389-1409.
36. Dunnett SB. Neural transplantation in animal models of dementia. Eur. J. Neurosci. 2006; 2: 567-587.
37. Van Dam D, De Deyn PP. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. Brit. J. Pharmacol. 2011: 164: 1285-1300.
38. Morris RGM. Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. Phil. Trans. R. Sock Lond. 2001; 356: 1453-1465.
39. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat. Rev. Neurosci. 2009; 9: 182-194.
40. Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 1976; 2(2): 97-116.
41. Carrillo-Mora P, Giordano M, Santamaría A. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. Behav. Brain Res. 2009; 203: 151-164.
42. Buchsbaum BR, D'Esposito M. Short-term and working memory systems. In Byrne J (Ed.). Learning and Memory: A comprehensive Reference (pp 237-269). 2008; Nueva York, Elsevier.
43. Hodges H. Mazes procedures: the radial-arm and water maze compared. Cog. Brain Res. 1996; 3: 167-181.
44. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. Learn. Motiv. 1981; 2: 239-260.
45. Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature 1982; 297: 1291-1303.
46. Chen G, Chen KS, Knox J, et al. A learning deficit related to age and β-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. Nature 2000; 408: 975-979.
47. Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. Aβ peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. Nature 2000; 408: 979-982.
48. Görisch J, Schwarting RKW. Wistar rats with high versus low rearing activity differ in radial maze performance. Neurobiol. Learn. & Memory 2006; 86: 175-187.
49. Leggio JG, Mandolsi L, Federico F et al. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhances dendritic growth in the rat. Behav. Brain Res. 2005; 163: 78-90.
50. Janus C, Koperwas JS, Janus M et al. Rearing environment and radial maze exploration in mice. Behav. Proc. 1993; 34: 129-140.
51. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. Genes Brain Behav. 2006; 5: 113-119.
52. Olton DS. Mazes, maps and memory. Am. Psychol.1979; 34(7): 583-596.
53. Liu Y, Wang K, YU C, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: A review of resting-state fMRI studies. Neuropsychologia 2008; 46: 1648-1656.
54. Sperling RA, Bates JF, Chua EF, et al. FMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychitry 2003; 74: 44-50.