

## Desde el ratón al hombre: utilizando modelos animales para estudiar la EH

Los modelos animales de la EH: ¿qué nos dicen de la enfermedad y cómo nos pueden ayudar a desarrollar nuevas terapias

Por Joseph Ochaba 03 de diciembre de 2012 Editado por Dr Ed Wild

Traducido por Asunción Martínez Publicado originalmente el 29 de noviembre de 2012

---

**¿**Te parece más a un ratón de lo que crees! Los científicos pueden estudiar la EH utilizando “modelos” de mosca, ratón, oveja y otros animales. Pero, ¿cómo nos ayudan estos modelos a entender la EH y cómo tratarla? - ¿y cuáles son los problemas al utilizar estos modelos animales?

## ¿Qué nos pueden decir los bigotes y las colas sobre la EH?

La mayor parte de lo que se sabe sobre la EH es gracias a los resultados de la investigación animal. Sin embargo, crear modelos animales de enfermedades humanas es una difícil tarea para los científicos. Llamamos “modelos animales” a los animales que han sido modificados genéticamente para añadirles un gen mutado de una enfermedad que produce síntomas en los humanos. Estos modelos nos han llevado a importantes descubrimientos en ciencia y han sido de gran utilidad en el estudio de enfermedades humanas.



*Se han modificado genéticamente varias especies diferentes de animales para que se parezcan a los pacientes con EH, incluyendo ratones, ovejas, cerdos y monos. Los cerebros más grandes ofrecen modelos más precisos, pero tienen sus propios problemas prácticos, económicos y éticos.*

Hay muchas cosas que los modelos animales nos pueden decir y que sería imposible, o no llevaría demasiado tiempo, si nos limitamos al estudio de los seres humanos. Todas las investigaciones médicas con animales se rigen por unas reglas muy estrictas que garantizan un buen nivel de bienestar y minimizan el sufrimiento.

Se sorprendería de saberla cantidad de animales diferentes que nos ayudan a estudiar la EH. Hay muchos animales que son sorprendentemente similares a los humanos, pues tienen los mismos órganos que realizan las mismas funciones de la misma manera. Curiosamente, casi el 90% de los medicamentos utilizados para tratar a los animales son iguales o muy similares a los desarrollados para tratar seres humanos. Otra ventaja de los modelos animales es que se pueden estudiar muchos a la vez. Los científicos no pueden realizar experimentos en un solo animal o en un solo humano y es más seguro probar un fármaco en un gran número de animales que probarlo en un gran número de personas.

## ¿Cómo padecen los animales la EH?

A pesar de sus similitudes con los humanos, los animales no desarrollan la enfermedad de Huntington de manera natural. Los avances en la tecnología genética han permitido el desarrollo de modelos animales “transgénicos”, que tienen un gen mutado de la enfermedad insertado en su ADN, haciendo que desarrolle una enfermedad con algunas características de la EH humana.

Los genes mutados se insertan usando **la tecnología del ADN recombinante** - que es como armar un rompecabezas donde las piezas son en realidad diferentes trozos de ADN. A estos animales se les inyecta el rompecabezas terminado, el cual se incluye en las células biológicas que se convierten en “fábricas” para la producción de proteínas raras. En el caso de la EH, los animales se convierten en factorías que producen huntingtina mutada, que es la proteína distintiva de esta enfermedad. Esto permite a los científicos modificar el modelo de la EH de forma que puedan estudiarla.

Además de producir animales genéticamente modificados, los científicos pueden estudiar algunas características de la EH en animales mediante el uso de lesiones artificiales con toxinas inyectadas, o con cirugía lesionando algunas regiones del cerebro que están afectadas en la EH como por ejemplo el estriado, para producir los síntomas motores que vemos en los pacientes. Esto ayuda a los investigadores a comprender lo que ocurre en los primeros estadios de la enfermedad, cuando ciertas áreas del cerebro comienzan a degenerar, pero es una manera mucho menos precisa de crear modelos de la enfermedad que el uso de la manipulación genética.

## No olvidemos a los pequeños

No todos los modelos de laboratorio son animales peludos. Al estudiar la EH, podemos empezar por un nivel más bajo - ¡microscópico! Los modelos celulares tales como las células de la levadura y animales menos complejos, tales como las moscas de la fruta, proporcionan una rápida y valiosa información para que los científicos comprendan las causas de la EH. Las moscas, por ejemplo, comparten al menos el 50% de su ADN con los humanos y tienen un cerebro en pleno funcionamiento para la vista, el olfato, el aprendizaje y la memoria.

Estos modelos más simples permiten comprobar teorías y medicamentos rápidamente en una primera etapa de la investigación. Sin embargo, no abarcan la historia completa. Para eso, tenemos que seguir subiendo la escalera en el reino animal.

«Realmente no existe un “ratón con EH” - aún así, a veces se describen modelos de esta manera. »

La mayor parte de la investigación de las enfermedades ha utilizado ratones por muchas razones, incluyendo su disponibilidad, bajo coste, y porque son relativamente fáciles de modificar genéticamente. Compartimos muchos genes con nuestros pequeños amigos peludos - alrededor del 99% de los genes humanos tienen un equivalente en el ratón.

Uno de los primeros modelos de ratón desarrollado para la EH se llamó modelo **R6/2**. Este modelo expresa una pequeña porción del gen de la EH y desarrolla síntomas de la EH a la semana de su nacimiento y sucumbe a la enfermedad tras 4-5 meses. ¡Compare esto con la esperanza de vida normal de ratón de 2 años! Si bien esto hace que la investigación sea más rápida, la EH en los ratones es muy diferente de la que padecen la mayoría de los pacientes con EH, donde la enfermedad suele comenzar siendo adultos.

Se desarrolló otro modelo de ratón con el objetivo de que sea un poco más parecido a la enfermedad humana. Son los llamados ratones **knock-in**. En este caso, los científicos reemplazan (o “knock in”) determinadas zonas específicas del gen de la EH con copias humanas del mismo. En el caso de la EH, lo que se introduce es el tramo inusualmente largo de “repeticiones CAG” que es la causa de la EH en los seres humanos.

Estos ratones knock-in desarrollan síntomas más leves que progresan bastante lentamente, y su similitud genética con los pacientes humanos con EH los convierte en una herramienta valiosa para comprender los primeros acontecimientos que se desencadenan a consecuencia de la mutación.

Otros modelos de roedores incluyen los ratones **YAC** y **BAC** que tienen trozos extra de ADN que indican a las células que fabrique la proteína huntingtina humana entera. Y ahora también tenemos modelos de EH en ratas. Cada modelo puede darnos información diferente, siempre y cuando se tengan en cuenta las peculiaridades de la especie y la manipulación genética realizada.

## Conozca sus límites

A pesar de su utilidad para probar la eficacia de fármacos, hay muchas diferencias entre los animales y los seres humanos, lo que puede complicar las cosas para los científicos. Por ejemplo, aunque en ratones con la EH se observa una significativa degeneración cerebral, sus cerebros están claramente afectados de manera diferente a los de los pacientes humanos. Los cerebros de ratones muestran poca evidencia de muerte neuronal y ésta ocurre más tarde. Esto está en contraposición con la EH, donde existe muerte neuronal en áreas clave del cerebro antes de que comiencen los síntomas.

Otra problema es que estos modelos más pequeños no imitan completamente los síntomas de la EH que se ven en los seres humanos. Por ejemplo, los pacientes con EH humanos suelen mostrar “corea” o movimientos involuntarios como la danza, mientras que los modelos animales no lo hacen. Los científicos tienen que idear maneras inteligentes para medir los problemas de

movimiento de los animales, tales como colocar a los animales en una barra giratoria - como un leñador tratando de mantenerse en equilibrio en un tronco que gira. Los ratones con la mutación de la EH se caen antes, lo que indica que tienen problemas de movimiento, aunque no tengan corea. Los científicos pueden utilizar este tipo de pruebas y 'rompecabezas' para medir el comportamiento y las capacidades cognitivas de los animales.

Estas diferencias demuestran algo muy importante, que a menudo se pasa por alto: en realidad no existe un "ratón con la enfermedad de Huntington", aunque a veces se describen así. Algunos modelos son más precisos que otros, pero ninguno es perfecto. De hecho, el único modelo 'perfecto' es un ser humano con la mutación de la EH.



*La mayoría de los modelos animales de la EH no muestran ningún movimiento involuntario de los que se observan en pacientes humanos. Pruebas similares a un eje rotatorio, llamado 'rotarod', son una forma de medir los problemas motores en roedores.*

Debido a estas deficiencias de los modelos animales, no es de extrañar que la mayoría de los medicamentos que funcionan en ratones *no* funcionen cuando se prueban en seres humanos. Es bastante fácil inyectar distintos medicamentos en los cerebros de los modelos animales más pequeños tales como ratones. Esta es una razón por la que a menudo las familias oigan hablar de muchas terapias prometedoras que nunca funcionan en los humanos. A pesar de que los tratamientos pueden funcionar bien en ratones de laboratorio, es muy difícil hacer llegar los tratamientos para la EH dentro de los grandes cerebros humanos.

Teniendo en cuenta estos problemas con los modelos de ratón, ¿qué pueden hacer los científicos? Una posible forma de predecir mejor lo que funciona en los seres humanos es recurrir a modelos más grandes, tales como ovejas, cerdos y monos, que pueden reproducir con mayor fidelidad la EH humana.

## ¿Por qué las ovejas?

Las ovejas tienen cerebros grandes y son sorprendentemente inteligentes! Científicos de Australia, Nueva Zelanda y el Reino Unido han desarrollado un modelo de oveja genéticamente modificado, con la esperanza de estudiar cómo afecta la enfermedad de Huntington a los humanos y cómo podríamos ser capaces de tratar un cerebro grande. La estructura del cerebro y el comportamiento de las ovejas son muy similares a los humanos. Por ejemplo, son expresivos, reconocen caras y tienen buena memoria. Esto ha permitido a los investigadores desarrollar pruebas cognitivas similares a las utilizadas con los seres humanos para estudiar la progresión completa de la EH. La desventaja es que la investigación con las ovejas es mucho más lenta que la investigación con ratones: el primer modelo de EH en oveja nació en el 2007 y en el 2012, ¡las ovejas siguen sin tener signos evidentes de EH!

## ¿Quién trajo el zoo?

La utilización de primates tales como el modelo de mono Rhesus, aborda, en parte, algunas de estas cuestiones, porque son genética y físicamente muy parecidos a los seres humanos. Los monos tienen cerebros muy similares a los humanos, por lo que es un modelo muy útil, pero con un alto costo y los aspectos éticos propios. Aparece de simulan algunos de los rasgos característicos de la EH que se producen en los seres humanos tales como la degeneración del cerebro y con deficiencias motoras similares a lo que se ve en los pacientes humanos.

## Desde la jaula al lado de la cama

Esperamos que este resumen ayude a explicar cómo y por qué los modelos animales pueden ayudarnos a comprender la EH y a desarrollar tratamientos. Los investigadores creen que estos modelos son un paso crucial en el camino para la creación de tratamientos eficaces para los seres humanos. Nadie es perfecto, pero mediante la construcción de una imagen utilizando la información obtenida a través de modelos de enfermedad de Huntington, podemos entender qué descubrimientos y qué fármacos son mejores para ser puestos a prueba en el “modelo animal” más importante de todos: el ser humano.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)*

---

### GLOSARIO

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH

**repeticiones CAG** Trozo de la cadena de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene la

secuencia CAG repetida muchas veces y es anormalmente larga en personas que desarrollarán EH.

**terapias** tratamientos

**eficacia** Una medida de si un tratamiento funciona o no

**corea** Movimientos involuntarios, irregulares 'nerviosos' que son frecuentes en la EH

**R6/2** es un modelo de ratón para la enfermedad de Huntington. El ratón R6/2 ha sido modificado genéticamente con un gen anómalo que hace que produzcan el fragmento dañino de la proteína huntingtina mutada

---

© HDBuzz 2011-2018. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Generado el 28 de junio de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/106>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.