

Un modelo animal permite estudiar nuevos tratamientos contra la epilepsia

La Universidad de Salamanca tiene una cepa de hámster que sufre convulsiones similares a las que se producen en humanos y el análisis genético de estos animales dará paso al desarrollo de ratones transgénicos que servirán para probar terapias

La Universidad de Salamanca cuenta con un modelo animal para estudiar la epilepsia. El hámster denominado GASH:Sal (*Genetic Audiogenic Seizure Hamster:Salamanca*) presenta convulsiones de origen genético similares a las humanas. Estudios morfológicos, genéticos, farmacológicos y fisiológicos confirman que el modelo es válido y útil para probar cualquier terapia antiepiléptica que se quiera desarrollar.

En otros modelos animales es necesario inducir las crisis convulsivas mediante productos químicos o estimulaciones eléctricas, pero en este caso se desencadenan simplemente cuando el roedor escucha un sonido. Los investigadores consideran que esta opción es mucho más fiable de cara al desarrollo de investigaciones. Además, sus crisis convulsivas son profundas y extensas, de manera que permiten analizar al detalle la reacción del animal frente a posibles tratamientos contra la epilepsia.

“Llevamos 10 años trabajando en este modelo y lo hemos caracterizado desde muchos puntos de vista, como su respuesta ante fármacos antiepilépticos y su conducta ante las crisis, y hemos realizado estudios sobre histología del sistema nervioso”, afirma Dolores López, investigadora del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL) de la Universidad de Salamanca.

El origen de esta investigación es mucho más antiguo. “Es una historia curiosa, en los años 70 en la Universidad de Valladolid se dieron cuenta de que estos animales sufrían episodios convulsivos cuando se producía un ruido estridente en la sala donde estaban”, recuerda Luis Muñoz, responsable del Servicio de Experimentación Animal de la Universidad de Salamanca.

A partir de 2005, el trabajo de Luis Muñoz permitió recuperar y caracterizar esta cepa de animales y ahora “la idea es intentar preservar esta línea para la comunidad científica y que pueda servir como un modelo de experimentación de fármacos, de manera que sean validados para su uso en medicina humana”.

Con ese objetivo, un nuevo proyecto trata ahora de conocer cuáles son exactamente las diferencias genéticas de los animales que tienen esta epilepsia audiógena. Los investigadores han podido desarrollar este trabajo gracias a la convocatoria Prueba de Concepto de la Fundación General de la Universidad de Salamanca, dentro del programa TCUE de la Junta de Castilla y León, cofinanciado con fondos FEDER.

Desentrañar esas claves genéticas va a permitir avanzar en la investigación terapéutica contra la epilepsia, por ejemplo, para desarrollar un ratón transgénico susceptible de padecer crisis convulsivas. Además, al haber introducido modificaciones genéticas concretas, este animal sería patentable.

“Hemos empleado estrategias indirectas para analizar el genoma del hámster, como realizar un análisis comparativo de los genes de nuestra cepa y los hámsteres dorado controles, mediante el uso de la tecnología de secuenciación NovaSeq 6000 de Illumina, que usa una base de datos de genes de ratón para comparar”, explica Dolores López.

“Esta actuación se encuadra en el Plan TCUE 2015-2017, y ha sido seleccionada en el marco de un programa operativo cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y la Junta de Castilla y León”

Dos genes tienen la clave

Tras un análisis bioinformático, los resultados indican que son dos los genes que diferencian el modelo GASH:Sal de los controles, por lo que “estamos realizando la secuenciación de estos genes y queremos ver su relación con las crisis epilépticas”.

Además, los científicos quieren comprobar qué diferencias hay entre las proteínas que codifican estos genes. Para ello, “estamos realizando un análisis comparativo que consiste en separar todas las proteínas mediante una técnica que se llama electroforesis bidimensional diferencial y después llevamos a cabo un análisis por espectrometría de masas”. Todo ello permitirá confirmar las diferencias existentes entre los hámsteres de la cepa que presenta convulsiones y los animales que sirven de control.

Además, uno de los objetivos de los científicos es asegurar la permanencia de esta cepa y para ello pretenden preservar el patrimonio genético de estos animales mediante congelación de embriones.

Diferencias auditivas

Por otra parte, según explica Ricardo José Gómez Nieto, también científico del INCYL, de este proyecto se derivan otros estudios que utilizan sistemas computarizados de análisis y *reconstrucción* tridimensional, en concreto, un software conocido como *NeuroLucida*. “Estos estudios tratan de determinar las alteraciones morfológicas y funcionales en los núcleos de la vía auditiva que podrían contribuir a la susceptibilidad de nuestro modelo de roedor a padecer crisis epilépticas”, afirma.

En definitiva, “la idea es caracterizarlos del todo”, apunta Dolores López. “Si sabemos cuáles son las secuencias génicas que producen esta susceptibilidad a padecer las convulsiones, el paso siguiente es realizar un ratón transgénico, porque es más fácil de utilizar en todos los laboratorios y, al haber introducido nosotros estos genes, podríamos patentarlo”, resume.

“Esta actuación se encuadra en el Plan TCUE 2015-2017, y ha sido seleccionada en el marco de un programa operativo cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y la Junta de Castilla y León”

An animal model to study new treatments against epilepsy

The University of Salamanca has a hamster strain of that suffers seizures similar to those that occur in epileptic humans so the genetic analysis of these animals will lead to the development of transgenic mice that will serve to test therapies.

The University of Salamanca has an animal model to study epilepsy. The hamster called GASH: Sal (Genetic Audiogenic Seizure Hamster: Salamanca) presents seizures of genetic origin similar to those suffered by epileptic humans. Morphological, genetic, pharmacological and physiological studies confirm that the model is valid and useful to test any developing antiepileptic therapy.

In other animal models it is necessary to induce seizures by using chemical products or electrical stimulation, but in this case, they are triggered simply when the rodent hears a sound. The researchers believe that this option is much more reliable. In addition, their seizures are deep and extensive, so that they allow to analyze in detail the reaction of the animal to possible treatments against epilepsy.

"We have been working on this model for 10 years and we have characterized in depth considering several characteristics such as its response to antiepileptic drugs and its behavior during epileptic crises. We have also conducted studies on the histology of the nervous system," says Dolores López, a researcher at the Institute of Neurosciences of Castilla y León (INCYL) of the University of Salamanca.

This is an old research. "It started in the 70's in a curious way. A group of researchers from the University of Valladolid realized that these animals suffered convulsive episodes when there was a shrill noise in the room where they were kept," recalls Luis Muñoz, head of the Animal Experimentation Service of the University of Salamanca.

From 2005, the work of Luis Muñoz allowed to recover and characterize this strain of animals and now "the idea is to preserve this line for the scientific community as an experimental model for testing new drugs so that they might be validated for its use in humans.

Bearing this objective in mind, a new project is now trying to find out the genes responsible for these animals audiogenic epilepsy. Researchers have been able to develop this work thanks to the Proof of Concept call of the General Foundation of the University of Salamanca, within the TCUE program of the Regional Government of Castilla y León, co-financed with FEDER funds.

Discovering those keys genes will be crucial to progress in therapeutic research against epilepsy, for example, to develop a transgenic mouse susceptible to seizures. In addition, having introduced specific genetic modifications, this animal would be patentable.

"We have employed indirect strategies to analyze the hamster genome, such as performing a comparative analysis of the genes of our strain and the golden hamsters as control, by using the NovaSeq 6000 sequencing technology from Illumina, which uses a gene database of mice to compare ", explains Dolores López.

Tow key genes

"Esta actuación se encuadra en el Plan TCUE 2015-2017, y ha sido seleccionada en el marco de un programa operativo cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y la Junta de Castilla y León"



FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO
REGIONAL



UNIÓN EUROPEA

After a bioinformatic analysis, the results indicate that there are two genes that differentiate the GASH:Sal model from the control mice, so "we are performing the sequencing of these genes to explore their connection with the epileptic seizures."

In addition, scientists want to see what differences there are between the proteins coded by these genes. To do this, "we are carrying out a comparative analysis that consists of separating all the proteins by means of a technique called differential bidimensional electrophoresis and then we carry out an analysis by mass spectrometry". All this will confirm the differences between the hamsters of the strain that presents seizures and the animals that serve as a control.

In addition, one of the objectives of scientists is to ensure the seizure strain conservation and for this purpose, they intend to preserve the genetic heritage of these animals by freezing embryos.

Hearing differences

On the other hand, according to Ricardo José Gómez Nieto, also an INCYL scientist, from this project are derived other studies that use computerized systems of analysis and three-dimensional reconstruction, in particular, a software known as NeuroLucida. "These studies try to determine the morphological and functional alterations in the nuclei of the auditory pathway that could contribute to the susceptibility of our rodent model to epileptic seizures," he says.

In short, "the idea is to characterize them completely," says Dolores López. "If we know which gene sequences produce this susceptibility, the next step is to make a transgenic mouse, because it is easier to use and, having introduced these genes, we could patent it", summarizes.

"Esta actuación se encuadra en el Plan TCUE 2015-2017, y ha sido seleccionada en el marco de un programa operativo cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y la Junta de Castilla y León"

