

2020-12-20

Caenorhabditis elegans como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas

Joan Sebastián Gutierrez Sánchez
Programa de Biología, Universidad de La Salle

Harold Steven Castro Cárdenas
Programa de Biología, Universidad de La Salle

Sara Emilia Giraldo Quintero
Programa de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle

Yenny Yolanda Lozano Jiménez
Programa de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle

Ruth Mélida Sánchez Mora
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/ai>

Citación recomendada

Gutierrez Sánchez, Joan Sebastián; Castro Cárdenas, Harold Steven; Giraldo Quintero, Sara Emilia; Lozano Jiménez, Yenny Yolanda; and Sánchez Mora, Ruth Mélida (2020) "Caenorhabditis elegans como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas," *Ámbito Investigativo: Iss. 2*, Article 4.

Disponibile en:

This Artículo de divulgación is brought to you for free and open access by the Revistas de divulgación at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ámbito Investigativo* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Caenorhabditis elegans como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas



JOAN SEBASTIÁN
GUTIÉRREZ SÁNCHEZ
HAROLD STEVEN
CASTRO CÁRDENAS
SARA EMILIA
GIRALDO QUINTERO
YENNY YOLANDA
LOZANO JIMÉNEZ

Programa de Ingeniería Agronómica,
Universidad de La Salle

RUTH MÉLIDA
SÁNCHEZ MORA

Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca



Caenorhabditis elegans como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas



JOAN SEBASTIÁN
GUTIÉRREZ SÁNCHEZ
HAROLD STEVEN
CASTRO CÁRDENAS

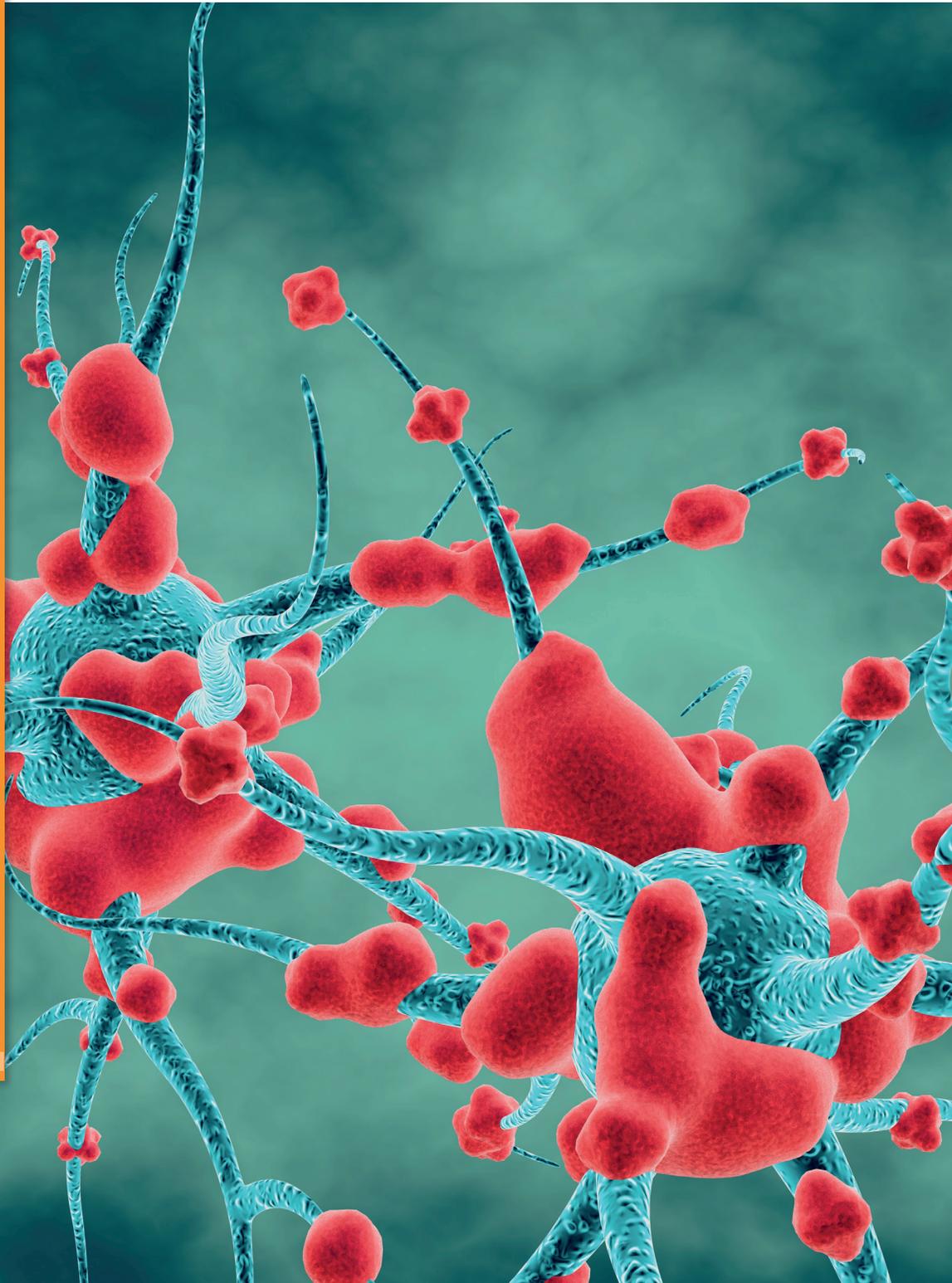
Programa de Biología,
Universidad de La Salle

SARA EMILIA
GIRALDO QUINTERO
YENNY YOLANDA
LOZANO JIMÉNEZ

Programa de Ciencias Básicas,
Universidad de La Salle

RUTH MÉLIDA
SÁNCHEZ MORA

Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Colegio Mayor de
Cundinamarca



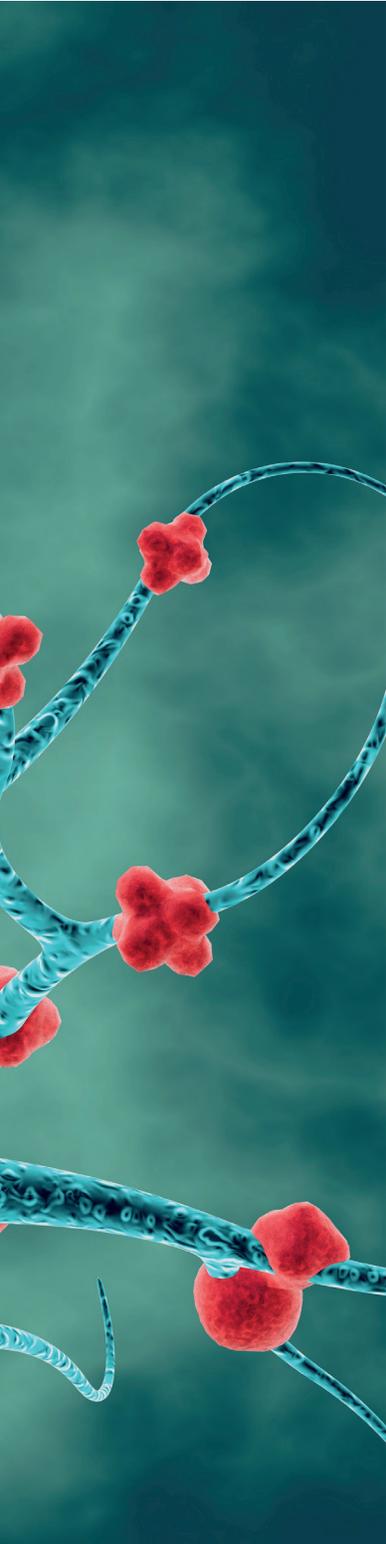
Las enfermedades neurodegenerativas afectan a millones de personas a nivel mundial. Por ello, es importante encontrar tratamientos que ayuden a combatir o eliminar este tipo de enfermedades. Para poder probar la efectividad de estos tratamientos, es necesario realizar pruebas que les permitan a los investigadores identificar el efecto de potenciales agentes terapéuticos sobre diferentes afecciones. Uno de los organismos que nos permite realizar una primera aproximación es *Caenorhabditis elegans*. Este organismo es un nemátodo no parasitario, implementado como modelo de estudio de excelencia biológica desde los años 60, y utilizado en la actualidad en múltiples campos como modelo de estudio experimental (Corsi, Wightman, y Chalfie, 2015).

¿Qué son las enfermedades neurodegenerativas?

Las enfermedades neurodegenerativas se podrían definir como un conjunto diverso de condiciones neurológicas caracterizadas por un efecto de neurodegeneración, es decir, un daño neuronal en zonas anatómicas específicas del cerebro (Przedborski, Vila, y Jackson-Lewis, 2003). Esta caracterización fue importante, ya que permitió establecer un punto de partida en la coordinación de los esfuerzos para encontrar tratamientos contra este tipo de enfermedades. Pese a que en la actualidad se han identificado muchas enfermedades de este tipo, gran parte de la comunidad médico-científica solo se ha concentrado en cinco. Estas son: el Alzheimer, el Parkinson, el Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la demencia frontotemporal (Maher, 2019).

Las enfermedades neurodegenerativas son relativamente comunes. Según la organización mundial de la salud, 50 millones de personas alrededor del mundo sufren de alguna demencia (aproximadamente el 5 % de la población de adultos mayores del mundo), y es la séptima causa de muerte a nivel global. Además, las proyecciones hacia el futuro no son nada esperanzadoras; se estima que un registro de 152 millones de personas padezca dichos trastornos a nivel mundial para el 2050 (OMS, 2018). Para el año 2020 en Colombia, se estima que 342.956 personas mayores de 60 años sufrirán de algún tipo de demencia, 258.498 de ellos tendrán Alzheimer, con un mayor porcentaje de afección en las mujeres (Ministerio de Salud, 2017).

Este tipo de trastornos neurológicos están concentrados en la población de adultos mayores. Este hecho sugiere que existe alguna relación entre los cambios que se generan en el sistema nervioso central debido al envejecimiento, y el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Las alteraciones cerebrales causadas por el envejecimiento, relacionadas con la neurodegeneración, son: incremento en el estrés oxidativo, alteración en el metabolismo energético, pérdida de la capacidad de



producción de factores tróficos que favorecen la supervivencia de las células neuronales, alteraciones en el procesamiento de las proteínas, disfunción del sistema neurovascular, y la activación del sistema inmune.

Por otra parte, además del envejecimiento, otros factores de riesgo que influyen en la detonación de la enfermedad son de orden genético y ambiental. La combinación de estas características hace que las enfermedades neurodegenerativas sean patologías bastante complejas. Esto implica una dificultad elevada en el desarrollo de estrategias de prevención, y de agentes terapéuticos que curen o alivien la enfermedad. En la actualidad no existen tratamientos disponibles que permitan curar a los pacientes que padecen estos trastornos de una forma definitiva.

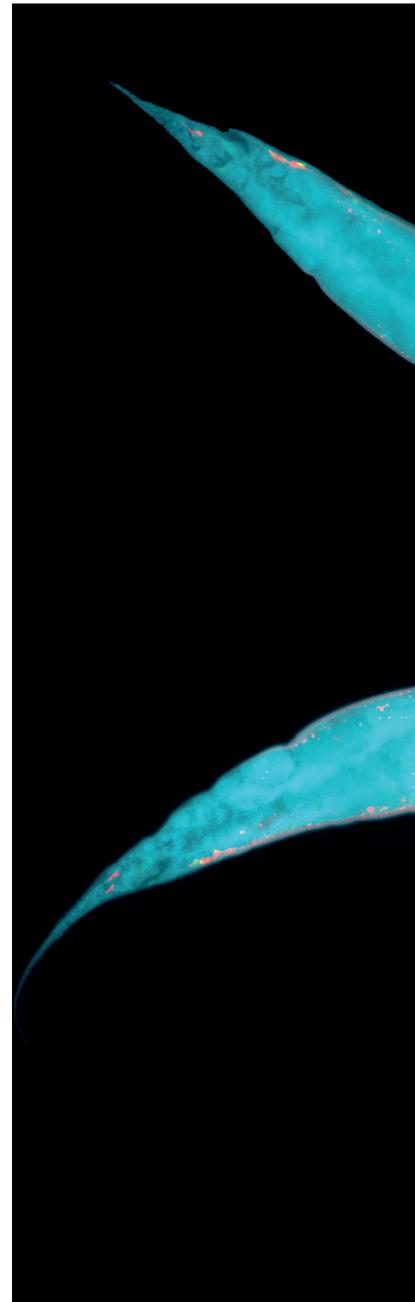
Debido a la alta incidencia de las enfermedades neurodegenerativas o demencias, es necesario investigar la biología de estas enfermedades, para que se puedan establecer medidas preventivas y, a su vez, tratamientos adecuados y efectivos. En esta búsqueda, los modelos de estudio han permitido ampliar la frontera del conocimiento sobre estas patologías y también probar agentes terapéuticos que minimicen la alta mortalidad de estas enfermedades.

Una aproximación a las enfermedades neurodegenerativas usando

modelos de estudio

Los modelos de estudio son organismos o partes de estos (células, tejidos, órganos, etc.), de los que se posee un conocimiento considerable sobre su biología y, por lo tanto, permiten abordar diferentes fenómenos biológicos, y extrapolar las conclusiones obtenidas hacia otros sistemas vivos. Una manera de conocer el funcionamiento de las enfermedades neurodegenerativas es generar modelos en los que se encuentren las características de la enfermedad de interés. Tradicionalmente, para este fin se han utilizado diferentes organismos como el ratón, la rata, los gusanos redondos, la mosca de la fruta, entre otros. Gracias a estos se han entendido aspectos claves de las enfermedades (Gitler, Dhillon y Shorter, 2017).

Para generar los modelos de enfermedades neurodegenerativas se usan estrategias como: el uso de organismos longevos como modelos espontáneos; la exposición de organismos a diferentes sustancias químicas, que generan rasgos característicos de las demencias (por ejemplo, déficit de memoria); también se hacen modelos transgénicos en donde se introducen, se activan o se bloquean, genes necesarios para el desarrollo de la enfermedad, pero que el organismo no produce naturalmente. Además de ello, se usa la inducción de daño cerebral, y los electroshocks para generar



los síntomas de las demencias (Neha, Sodhi, Amteshwar, y Singh, 2014). Por otra parte, gracias al avance en las técnicas de cultivos celulares in vitro, se pueden generar cultivos en 3D, para así generar cultivos similares a organoides que representan tejidos humanos como el cerebro (Marton y Paşca, 2016).

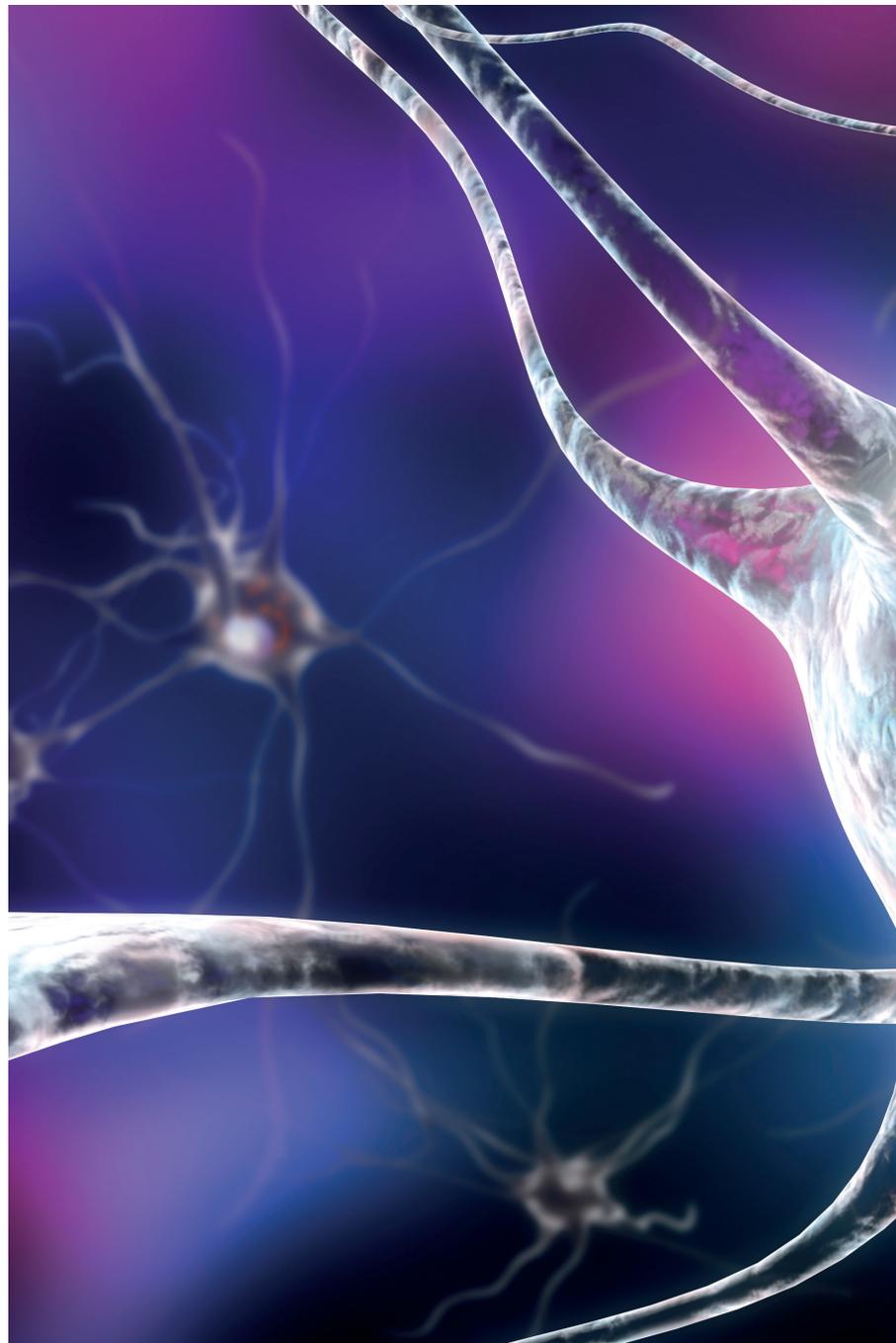
Aunque es indiscutible la importancia que han tenido los modelos de estudio —por una parte, en la ganancia y mejoramiento del conocimiento biológico relacionado con las enfermedades, y por otra parte, en el testeo de nuevos fármacos o estrategias terapéuticas—, hay que tener claridad



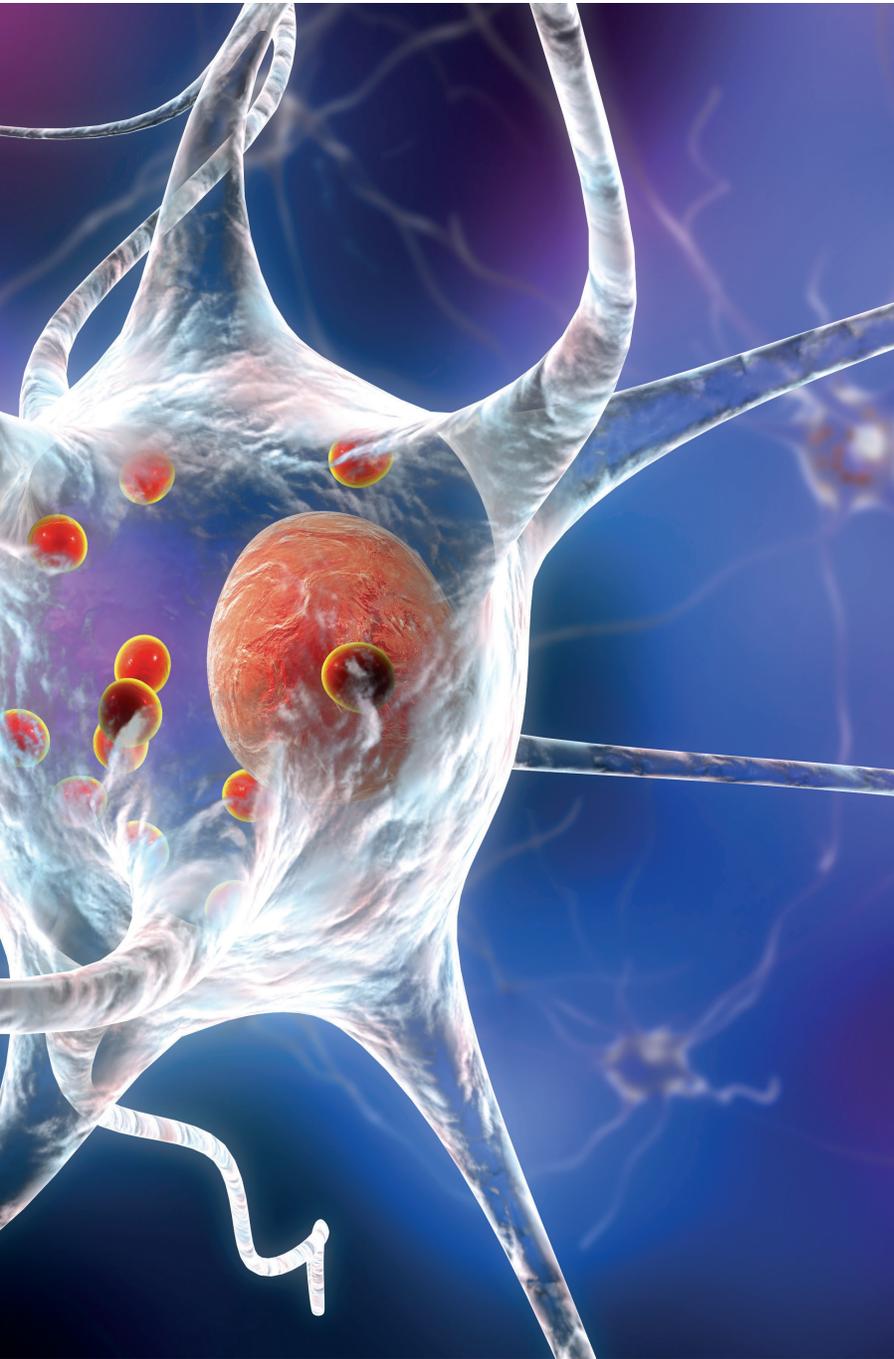
sobre la limitación en el alcance que tienen los resultados y conclusiones obtenidas en modelos, ya que, en muchos casos, estos modelos solo representan realidades parciales de las enfermedades que afectan a los humanos, y que son de interés investigativo. Esta representación parcial se debe a la complejidad subyacente de los sistemas vivos, que dificulta el acceso a un conocimiento holístico de las patologías. Es por ello que todos los modelos de estudio poseen ventajas y desventajas, y su selección dependerá de la disponibilidad de modelos y recursos que tenga el investigador, y de la pregunta de investigación que se desee responder.

***Caenorhabditis elegans* como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas**

El nemátodo *Caenorhabditis elegans* es un organismo no parasitario de vida libre, utilizado por primera vez como modelo de estudio en 1963 (Brenner, 1973). Este organismo ha sido utilizado como modelo biológico por su fácil mantenimiento y manejo en el laboratorio. Esto se da por características como su tamaño, ya que mide aproximadamente 1 mm en estado adulto, lo que permite que sean fácilmente cultivados en cajas de Petri, y así evitar la implementación de infraestructura especializada. También posee un corto ciclo de vida, que dura de dos a tres días en llegar al estado adulto,



y tiene una esperanza de vida de 20 a 30 días. Adicionalmente, se tiene conocimiento de sus genes debido a que fue el primer organismo multicelular al que se le secuenció su genoma; en este se determinó que el 38% de sus genes se comparten con el genoma



humano. Por estas características, se ha utilizado como modelo en diversos campos como las Ciencias Biomédicas (Leunge, Williams, Benedetto, Helmeck, Aschner y Meyer, 2008); la Toxicología (Koch, Havermann, Büchter y Wätjen, 2014; Ruszkiewicz et al., 2018); las

Ciencias Veterinarias (Katiki et al., 2011), entre otros.

Este organismo ha sido utilizado para evaluar enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy, el Huntington, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, la Demencia Frontotemporal, entre otras (Alexander, Marfil y Li, 2014).

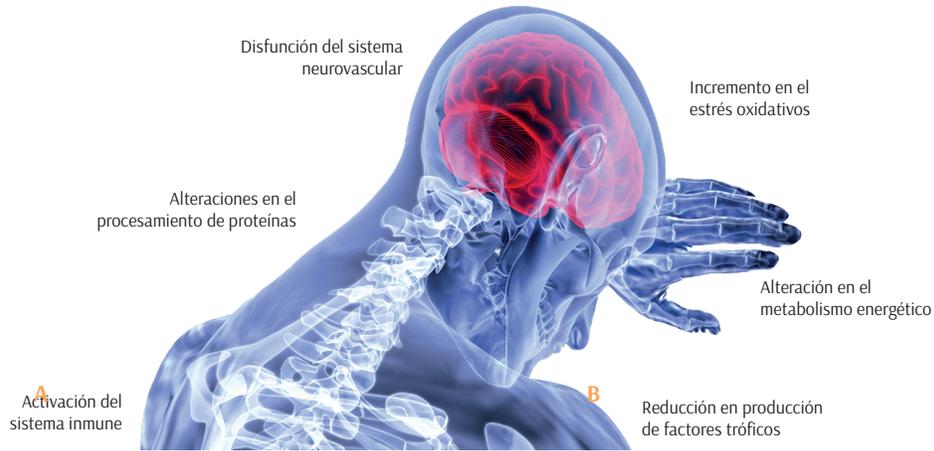
Es posible utilizar este organismo como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas por la presencia de genes ortólogos con el humano, y por la existencia de cepas transgénicas. Uno de ellos es el gen *Ap1*, presente en el *C. elegans*, ortólogo del gen *APP* (precursor proteína amiloide), gen asociado al Alzheimer. Otro ejemplo son las cepas transgénicas —como la cepa CL2120, CL2006—, las cuales expresan el péptido β -amiloide en las paredes musculares del nemátodo (Shaye y Greenwald, 2011).

También se han obtenido modelos en los que se bloquea la función de determinados genes relacionados con la función mitocondrial; y transgénicos, que expresan la proteína α -sinucleína, cuya acumulación se relaciona con la enfermedad de Parkinson.

El *C. elegans* es utilizado como modelo, ya que a partir de características fisiológicas y comportamentales se puede determinar, de manera semicuantitativa, su estado fisiológico; esto es reflejo del efecto de los fármacos en las diferentes

patologías. Por ejemplo, en la cepa CL2006, su movilidad es reflejo de la acumulación de péptidos β amiloide en el tejido muscular. Esta acumulación evita que realice el movimiento característico en onda sinusoide (Figura 1). Por ello, un aumento en el número de oscilaciones significaría un efecto positivo del fármaco o tratamiento probado para la Enfermedad de Alzheimer (McColl et al., 2009).

Figura 1.



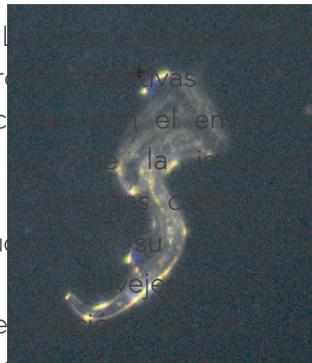
Fuente: elaboración propia

Figura 2. *C. elegans* cepa silvestre N2 (A), movimiento característico onda tipo sinusoide, comparado con *C. elegans* cepa CL2006 (B), modelo de estudio de la Enfermedad de Alzheimer



Nota: esta cepa acumula péptido β -amiloide en las paredes musculares, lo que dificulta su locomoción, y evita que realice su movimiento característico.

Fuente: elaboración propia



Las alteraciones en las vías de señalización conservadas entre los nemátodos y los mamíferos, y el metabolismo de agregados proteicos tóxicos. Sin embargo, se

plantea la pregunta sobre cuándo es adecuado utilizar el *C. elegans* como modelo de estudio.

Ventajas y desventajas de *C. elegans* en comparación con otros modelos

A pesar de todas las ventajas de este modelo, también posee algunas desventajas, como un plan corporal bastante simple, una falta de determinados tejidos como el cerebro, la diferencia evolutiva con los humanos, entre otras (Tissenbaum, 2015). La diferencia evolutiva es una de las desventajas que se debe considerar al escoger modelos, ya que la variación fisiológica puede generar una evaluación incorrecta de los resultados, y al momento de evaluar los efectos de los determinados compuestos o fármacos a probar en este nemátodo. Uno de los modelos que se utilizan para evitar la variación son los modelos celulares.

Los cultivos celulares son utilizados desde el siglo XIX como una alternativa a los modelos *in vivo* (Lozano, Ochoa y Zapata, 2019). Se usan porque no requieren mucho espacio y son de fácil mantenimiento. Adicionalmente, se hacen cultivos de células humanas, que permiten hacer una evaluación directa de los efectos de los fármacos a probar. Sin embargo, una de sus desventajas principales es que solo se puede evidenciar los efectos de los compuestos en un solo tipo de células o conjunto de ellas, y no es posible evaluar la respuesta

fisiológica completa por la falta de interacción de tejidos y sistemas (Centeno, Cimarosthi y Bithell, 2018). A raíz de este problema, se desarrollaron cultivos en 3D, como se mencionó previamente. Una de sus ventajas es que en pocos días se puede evidenciar que en estos cultivos se generan diferentes tipos de conexiones y redes neuronales, que simulan el ambiente neuronal (Carter, Liu, Yue y Wallace, 2017). Claro está, estos modelos son costosos, y se dificulta la visualización de estos cultivos en el microscopio (Centeno *et al.*, 2018).

Otros modelos utilizados son los *murinos*, principalmente el *Mus musculus* cepa C57BL/6, que se usa para generar transgénicos como ejemplares para enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, requieren instalaciones más especializadas, en comparación con modelos como *C. elegans* y modelos celulares. Además, en algunos casos es necesario esperar hasta el envejecimiento del organismo para poder evaluar la respuesta global de las enfermedades y su etiología, lo que puede tardar de 9 a 18 meses, mientras se expresan las mutaciones o genes insertados en modelos transgénicos (Neff, 2019). Una dificultad similar se presenta con los primates, pues aunque tienen grandes ventajas (como el hecho de que es posible evaluar el efecto multisistémico de las enfermedades neurodegenerativas, y la etiología de la enfermedad), el efecto no se ve hasta que hayan pasado varios años.

Por ello, dependiendo la pregunta y los objetivos de la investigación, es importante escoger el modelo más adecuado.

Como se discutió previamente, no hay un modelo biológico perfecto o universal. Dado el incremento en el número de casos de demencia alrededor del mundo, se sugiere utilizar un modelo que nos permita hacer una primera aproximación al efecto fisiológico de los determinados tratamientos o fármacos en la patología de interés. Por esta razón, el *C. elegans* es el más práctico, por su corto ciclo de vida y rápido envejecimiento.

Referencias

- Alexander, A. G., Marfil, V., y Li, C. (2014). Use of *Caenorhabditis elegans* as a model to study Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Genetics*, 5, 279. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00279>
- Arias, L., Pedreros, W., y Rosero, M. (2015). Acción de *Witheringia coccoloboides* en la reducción de agregados proteicos en cepas mutantes NL5901 (Parkinson) y CL200 (Alzheimer) del *Caenorhabditis elegans*. *Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca*.
- Bishop, N., Lu, T., y Yankner, B. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464, 529-535. <https://doi.org/10.1038/nature08983>
- Brenner, S. (1973). The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge, CB2 2QH, England*, 77(1), 71-94.
- Bustos, A. V. G., Jiménez, M. G., y Mora, R. M. S. (2017). The *Annona muricata* leaf ethanol extract affects mobility and reproduction in mutant strain NB327 *Caenorhabditis elegans*. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 282-286. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.04.016>.
- Carter, S. S. D., Liu, X., Yue, Z., y Wallace, G. G. (2017). Three-dimensional neuronal cell culture: in pursuit of novel treatments for neurodegenerative disease. *MRS Communications*, 7(3), 320-331. <https://doi.org/10.1557/mrc.2017.96>
- Centeno, E. G., Cimarosti, H., y Bithell, A. (2018). 2D versus 3D human induced pluripotent stem cell-derived cultures for neurodegenerative disease modelling. *Molecular neurodegeneration*, 13(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0258-4>
- Corsi A.K., Wightman B., y Chalfie M. A. (2015). Transparent window into biology: A primer on *Caenorhabditis elegans*. *Corrigendum*, 200(2), 387-407. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.176099>
- Giraldo, S. E. (2010). Aislamiento e identificación de metabolitos activos sobre el sistema nervioso central obtenidos de *Valeriana pavonii*. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia. <http://bdigital.unal.edu.co/8644/1/192810.2010.pdf>
- Gitler, A., Dhillon, P., y Shorter, J. (2017). Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 10(5), 499-502. <https://doi.org/10.1242/dmm.030205>
- González, J. L. (2018). *Evaluación del efecto del extracto etanólico de Witheringia coccoloboides sobre agregados de α -sinucleína en la cepa NL5901 de Caenorhabditis elegans* (Tesis de Maestría). Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
- Katiki, L. M., Ferreira, J. F. S., Zajac, A. M., Masler, C., Lindsay, D. S., Chagas, A. C. S., y Amarante, A. F. T. (2011).

- Caenorhabditis elegans* as a model to screen plant extracts and compounds as natural anthelmintics for veterinary use. *Veterinary Parasitology*, 182(2-4), 264-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.020>.
- Keowkase, R., Shoomarom, N., Bunargin, W., Sitthithaworn, W., y Weerapreeyakul, N. (2018). Sesamin and sesamol reduce amyloid- β toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 107, 656–664. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.037>.
- Koch, K., Havermann, S., Büchter, C., y Wätjen, W. (2014). *Caenorhabditis elegans* as model system in pharmacology and toxicology: Effects of flavonoids on redox-sensitive signalling pathways and ageing. *Scientific World Journal*, <https://doi.org/10.1155/2014/92039>.
- Leung, M. C. K., Williams, P. L., Benedetto, A., Au, C., Helmcke, K. J., Aschner, M., y Meyer, J. N. (2008). *Caenorhabditis elegans*: An emerging model in biomedical and environmental toxicology. *Toxicological Sciences*, 106(1), 5–28. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn121>.
- Li, Y., Guan, S., Liu, C., Chen, X., Zhu, Y., Xie, Y., y Li, M. (2018). Neuroprotective effects of *Coptis chinensis* Franch polysaccharide on amyloid-beta ($A\beta$)-induced toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease (AD). *International Journal of Biological Macromolecules*, 113, 991–995. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.035>.
- Lozano, Y. Y., Ochoa, D. C., y Zapata, A. C., (2019) Cultivos de células animales: historia, aplicaciones y perspectivas. *Ámbito Investigativo*: Iss. 1, Article 11. Disponible en <https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1038&ycontext=ai>
- Luo, Y. (2006). Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and *Ginkgo biloba* leaf extract. *Life Sciences*, 78(18), 2066–2072. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.004>.
- Ma, X., Cui, X., Li, J., Li, C., y Wang, Z. (2017). Peptides from sesame cake reduce oxidative stress and amyloid- β -induced toxicity by upregulation of SKN-1 in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*, 39, 287–298. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.032>.
- Maher, P. (2019). The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms20123056>.
- Marton, R., y Paşca, S. (2016). Neural Differentiation in the Third Dimension: Generating a Human Midbrain. *Cell Stem Cell*, 19(2), 145–146. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.07.017>
- McCull, G., Roberts, B. R., Gunn, A. P., Perez, K. A., Tew, D. J., Masters, C. L., y Bush, A. I. (2009). The *Caenorhabditis elegans* A beta 1-42 model of Alzheimer disease predominantly expresses A beta 3-42. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(34), 22697–22702. <https://doi.org/10.1074/jbc.C109.028514>
- Ministerio de Salud y protección social. (2017). Boletín de salud mental Demencia. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
- Ndjonka, D., Agyare, C., Lüersen, K., Djafsia, B., Achukwi, D., Nukenine, E. N., y Liebau, E. (2011). In vitro activity of Cameroonian and Ghanaian