

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Modelos animales para el estudio de la sordera

Silvia Murillo-Cuesta

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". CSIC-UAM / CIBERER ISCiii

Biografía

La Dra. Silvia Murillo-Cuesta es licenciada en Veterinaria (2000) y doctora en Ciencias Veterinarias (2005) por la Universidad Complutense de Madrid. Siempre interesada en el campo de la investigación biomédica, desde el 2006 desarrolla su actividad en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), dentro del grupo de Neurobiología de la Audición, liderado por la Dra. Isabel Varela-Nieto. En el 2007 obtiene el título de Experto en Audiología por la Universidad de Salamanca y asume el cargo de responsable del Servicio de Evaluación Neurofuncional no Invasiva, un servicio técnico especializado en el fenotipado de las funciones sensoriales, especialmente la auditiva, en animales de laboratorio y que da soporte a numerosos grupos de investigación tanto nacionales como extranjeros. Además de la difusión de su actividad investigadora, es autora de varias publicaciones del campo de la audición en los últimos años, está también interesada en la divulgación científica.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

SEBBM
SEBBM
Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Resumen

Los modelos animales son herramientas fundamentales para la investigación de la sordera. Gracias a ellos podemos esclarecer los mecanismos moleculares y diseñar nuevas estrategias de tratamiento. ¡Acompáñanos a conocerlos!

Summary

Animal models are essential tools for deafness research. With them we can elucidate the molecular mechanisms and design new therapeutic strategies. Join us to meet them!

La hipoacusia neurosensorial o sordera constituye el déficit sensorial más frecuente, afectando a un 10% de la población. Esto significa que, sólo en España, hay 4.5 millones de personas con alguna dificultad auditiva (1). El impacto de la sordera en la calidad de vida depende fundamentalmente de su severidad y edad de aparición. Así, los casos más graves son las hipoacusias neurosensoriales profundas prelinguales, que afectan a niños menores de dos años, impidiendo un correcto aprendizaje del lenguaje y dificultando seriamente su desarrollo cognitivo.

Las causas de la sordera son diversas, aunque en el 70% de los casos el origen es genético (y por tanto, hereditario), es decir, está producido por la alteración de genes con un papel importante en la función auditiva, pudiendo ir acompañada (sorderas sindrómicas) o no (no sindrómicas) de otros síntomas. Existen numerosos genes

con diferentes mutaciones implicados en la aparición de sordera de los cuales sólo se ha identificado un pequeño número (2). En humanos, la sordera neurosensorial es irreversible, debido en parte a la incapacidad de las células mecanosensoriales del oído interno de mamíferos para regenerarse cuando están dañadas. Aunque en la actualidad no existe un tratamiento curativo para la sordera, se **investiga** en diferentes áreas desde las bases genético-moleculares y mecanismos fisiopatológicos, pasando por el desarrollo de herramientas de diagnóstico precoz, hasta nuevas terapias (farmacológica, génica, celular, protésica) para prevenir su aparición, paliar sus consecuencias o reparar las estructuras dañadas. En todas ellas, los **modelos animales** son una herramienta esencial. A continuación revisaremos las más importantes.

Las especies más simples se han utilizado tradicionalmente para el estudio de la **mecanotransducción** (conversión de la energía mecánica en estímulos electroquímicos que el cerebro comprende y traduce en una respuesta biológica), proceso común a todos los organismos vivos, desde bacterias a la especie humana y base de la audición. El nematodo **Caenorhabditis elegans** es un modelo especialmente adecuado para su estudio, debido a su simplicidad (está formado por aproximadamente mil células, es transparente y hermafrodita) y al desarrollo de herramientas técnicas, entre ellas la secuenciación de su genoma. Aunque no tiene un sistema específico de respuesta a sonidos, sí

que ha desarrollado respuestas complejas a otros estímulos mecánicos, como la respuesta al contacto corporal o un patrón de locomoción sinusoidal coordinado. La mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) posee órganos mecanosensoriales especializados en el equilibrio y audición. Cuando recibe un sonido, su antena vibra y transmite la vibración al órgano de Johnston, encargado de la transducción. Esta especie ofrece una ventaja fundamental, ya que permite la aplicación de métodos electrofisiológicos para monitorizar la función de las neuronas mecanorreceptoras. La generación de moscas con mutaciones en genes concretos ha permitido el estudio de su efecto en la audición. Así, el gen *atonal (ato)* en la mosca está implicado en el desarrollo del órgano de Johnston, de manera que mutantes en este gen son insensibles al sonido. El gen homólogo en ratón, *Math1*, es esencial para la génesis de las células ciliadas en el oído interno (4,5).

Las características propias del sistema auditivo de mamíferos (amplificación y sintonización del sonido) se originaron hace aproximadamente 400 millones de años en los primeros vertebrados amniotas (6). Los anfibios, peces y aves presentan un desarrollo embrionario del órgano auditivo muy semejante al de mamíferos, aunque la morfología del oído adulto es diferente. Tanto el pez cebra (*Danio rerio*) como la rana *Xenopus laevis* son muy adecuados para estudios de desarrollo porque sus huevos son grandes y numerosos, los embriones

son transparentes y el mantenimiento de las crías es sencillo. Estas especies, además, conservan la capacidad de regeneración de las células ciliadas, por lo que son ideales para investigar este proceso. El pez cebra posee un órgano especializado en audición y equilibrio con estructuras semejantes a la cóclea de mamíferos, tales como células ciliadas sensibles a vibración y canales semicirculares para detectar rotación. La generación a gran escala de *zebrafish* mutantes que producen malformaciones visibles en el oído del embrión ha permitido explorar numerosos genes causantes de sordera en el hombre, entre ellos la *cadherina23 (CDH23)* y la *miosina VIIa (MIOVIIa)*, relacionados con el Síndrome de Usher (7). Esta especie también se utiliza como modelo de hipoacusia inducida por exposición a ruido y administración de sustancias ototóxicas, así como para la investigación en regeneración de células ciliadas. Por su parte, *Xenopus laevis* es muy empleado para estudios de morfogénesis, diferenciación e inervación en estadios postnatales, así como para estudios que combinan técnicas genéticas, moleculares, fisiológicas y estudios de comportamiento en el adulto. El pollo (*Gallus gallus*) es la especie de ave más utilizada en investigación auditiva. La dificultad del acceso al oído interno *in situ* ha favorecido el desarrollo de otras técnicas, tales como el cultivo organotípico de vesículas óticas, cultivos celulares y manipulación *in ovo* del embrión (8).

Los modelos murinos (*Mus musculus*) son sin duda los más utilizados en la actualidad para el estudio de las hipoacusias. La similitud entre el oído interno del ratón y del hombre, así como la alta homología entre sus genomas hacen de esta especie una herramienta fundamental. En los últimos diez años, se han establecido numerosas líneas de ratones mutantes como modelos fiables para el estudio de las sorderas humanas. Con ellos se ha podido conocer la causa última desencadenante de la alteración funcional en algunas hipoacusias (9,10)

Referencias

1. Fuentes de datos: Eurohear Consortium www.eurohear.org, Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).
2. Hereditary Hearing Loss Homepage (<http://webh01.ua.ac.be/hhh/>).
3. Syntchaki P, Tavernarakis N. Genetic models of mechanotransduction: the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Physiol Rev.* 2004; 84 (4): 1097-1153.
4. Wang V et al. *Drosophila atonal* Fully Rescues the Phenotype of *Math1* Null Mice. *New Functions Evolve in New Cellular Contexts. Curr. Biol.* 2002; 12(18): 1611-1616.
5. Bermingham NA et al. *Math1*: An essential gene for the generation of the inner ear hair cells. *Science*; 284(5421): 1837-1841. Manley GA. Cochlear mechanisms from a phylogenetic viewpoint. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(22):11736-43.
6. Whitfield TT. Zebrafish as a model for hearing and deafness. *J. Neurobiol.* 2002; 53(2): 157-171.
7. Brignull HR, Raible DW, Stone JS. Feathers and fins: non-mamalian models for hair cell regeneration. *Brains Res.* 2009; 1277: 12-23.
8. Leibovici M, Safieddine S, Petit C. Mouse models for human hereditary deafness. *Curr Top Dev Biol.* 2008;84:385-429.
9. Servicio de Evaluación Neurofuncional no Invasiva (ENNI), Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols CSIC-UAM. (<http://www.iib.uam.es/servicios/nine/intro.es.html>)- Unidad 1 Servicio de Fenotipado de Animal de Laboratorio en Red (SEFALer), CIBERER, ISCIII. (http://www.ciberer.es/index.php?option=com_content&task=view&id=295&Itemid=197)

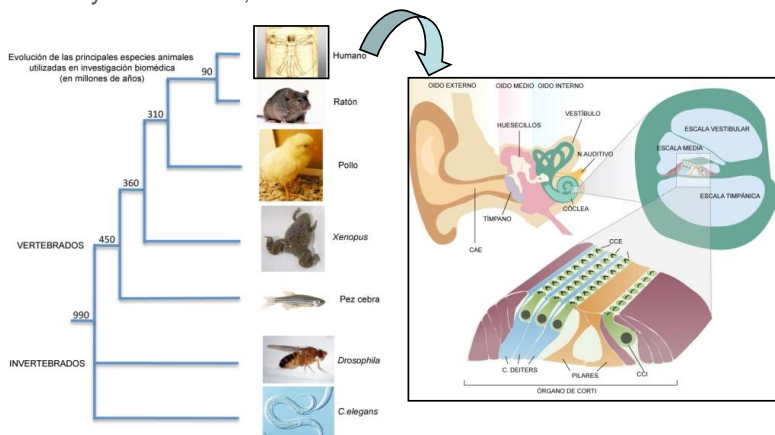


Figura- El órgano auditivo humano es una estructura altamente especializada, aunque la capacidad de detección de estímulos mecánicos, como el sonido, es una habilidad presente en muchas especies animales. Modificado de: Wheeler GN & Brändli DW, *Developmental dynamics* (2009) y Dror AA & Avraham K. *Annu Rev Genet.* (2009)