



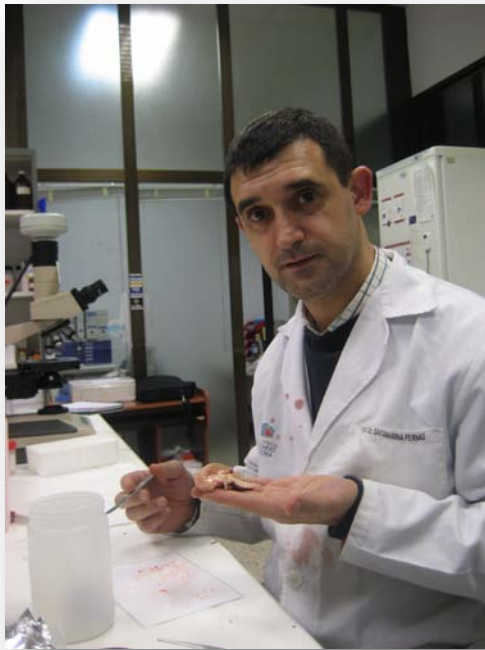
en galego
tamén
se fai ciencia

**MODELOS ANIMALES DE
ENFERMIDADES HUMANAS
(GI-1845)**

*Envellecemento cerebral no
can: un modelo da
Enfermidade de Alzheimer*



—Non están civilizados; están domesticados, que non é o mesmo.



CANS E ENFERMIDADE DE ALZHEIMER

Dia da Ciencia en Galego

Brain Aging in Dogs: Parallels with Human Brain Aging and Alzheimer's Disease*

Elizabeth Head, PhD

*Institute for Brain Aging and Dementia
University of California
Irvine, CA 92612*

■ ABSTRACT

Differentiating normal from pathologic aging is a challenge to veterinarians treating geriatric patients and to clinicians diagnosing Alzheimer's disease. Part of the difficulty stems from the lack of a biological marker. Dogs and humans develop similar cognitive dysfunction with age, and a subset of individuals develop severe impairments. Similar neuropathology also develops in the brains of elderly humans, individuals with Alzheimer's disease, and dogs. Both species develop senile plaque neuropathology, with more extensive plaque accumulation associated with severe cognitive impairments. This article discusses similarities in the clinical features and development of neuropathology with age in both dogs and humans and provides a discussion of treatment options.

■ ANIMAL MODELS OF HUMAN AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE

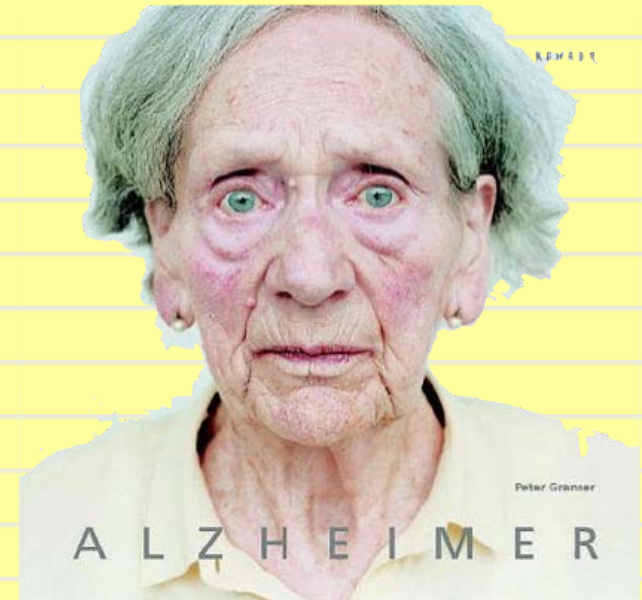
One of the challenges to researchers studying Alzheimer's disease (AD) is to identify mechanisms underlying pathologic aging and then to develop therapeutics to prevent or slow disease progression. Animal models, including

*This review was sponsored by Pfizer Animal Health, New York, NY, and by research conducted under grant NIH/NIA AG12694 at the National Institute on Aging, Bethesda, MD.

rodents and nonhuman primates, are critical to the success of this research. There are several advantages in using dogs to study human aging: Dogs exhibit a sophisticated repertoire of behaviors; aged dogs fall into one of three categories of cognitive function (successful agers, mildly impaired, and severely impaired); neuropathology in aged dogs is similar to that observed in humans; and neuropathology is significantly associated with cognitive decline.¹⁻⁴ The primary goal of studies of canine aging is to identify brain mechanisms leading to cognitive dysfunction. This laboratory work should prove useful to veterinarians in practice, and researchers studying canine aging in the laboratory environment can benefit from information obtained in the veterinary clinic. This review focuses on the **clinical features and neuropathology of AD in humans and highlights common issues regarding aging in dogs.**

■ ALZHEIMER'S DISEASE IN HUMANS

Alzheimer's disease, the most common cause of dementia in humans,⁵ is characterized by a progressive decline in cognitive function, leading to functional impairments and eventually death.⁶ The prevalence of AD in the elderly population ranges from 12% in people over 75 years of age to as high as 50% in people older than 85, although there is wide variability in



SIMILITUDES

CLINICAS:

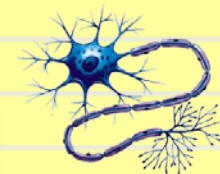
- Trastornos na orientación.
- Trastornos na interacción social.
- Trastornos do ciclo sono-vixilia.
- Trastornos na conduta de eliminación.

PATOLOXICAS:

- Pérdida de neuronas.
- Depósitos do péptido β -amiloide.
- Ovillos neurofibrilares constituídos por cúmulos intracelulares de proteína TAU.



NOSA CONTRIBUCIÓN



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Chemical Neuroanatomy 31 (2006) 200–209

Journal of CHEMICAL
NEUROANATOMY

www.elsevier.com/locate/jchemneu

The immunohistochemical localization of neuronal nitric oxide synthase in the basal forebrain of the dog

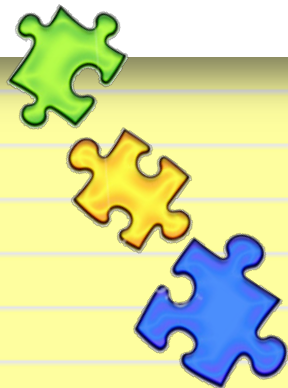
Laura Menéndez^a, Daniel Insua^a, José Luis Rois^a, Germán Santamarina^b,
María Luisa Suárez^b, Pedro Pesini^{a,*}

^aDepartamento de Anatomía, Facultad de Veterinaria, Universidad de Santiago, 27002 Lugo, Spain

^bDepartamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Veterinaria, Universidad de Santiago, 27002 Lugo, Spain

Received 4 November 2005; received in revised form 18 January 2006; accepted 18 Jan

Available online 20 February 2006



NOSA CONTRIBUCIÓN



Neurobiology of Aging 31 (2010) 625–635

NEUROBIOLOGY
OF
AGING

www.elsevier.com/locate/neuaging

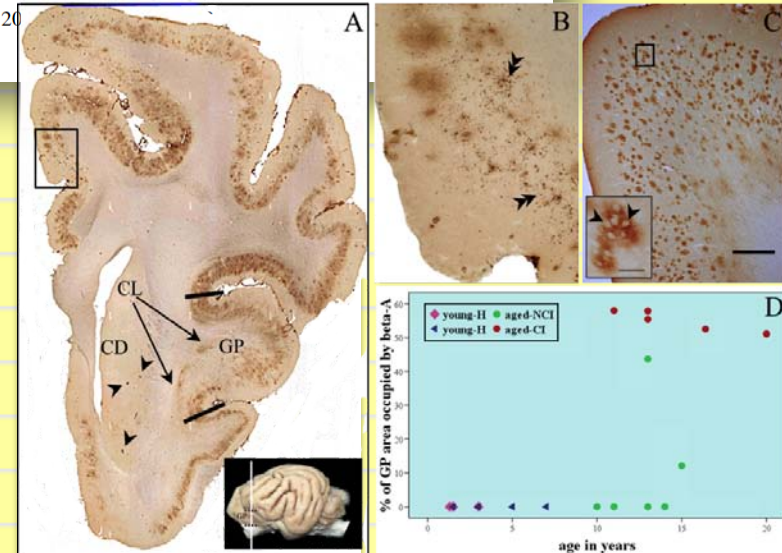
Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons

Daniel Insua^a, María-Luisa Suárez^a, Germán Santamarina^a,
Manuel Sarasa^b, Pedro Pesini^{b,*}

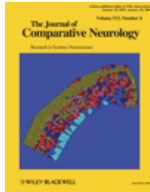
^a *Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, 27002 Lugo, Spain*

^b *Araclon Biotech, Paseo Independencia N° 30 2A, 50004 Zaragoza, Spain*

Received 6 December 2007; received in revised form 25 March 2008
Available online 24 June 2008



NOSA CONTRIBUCIÓN



The Journal of Comparative Neurology 513:417–429 (2009)

β -Amyloid Cortical Deposits Are Accompanied by the Loss of Serotonergic Neurons in the Dog

VANESSA BERNEDO,¹ DANIEL INSUA,² MARÍA-LUISA SUÁREZ,¹ GERMÁN SANTAMARINA,¹
MANUEL SARASA,² AND PEDRO PESINI^{2*}

¹Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Veterinaria de Lugo, 27002 Lugo, Spain

²Araclon Biotech Ltd., 50004 Zaragoza, Spain

Día da Ciencia en Galego

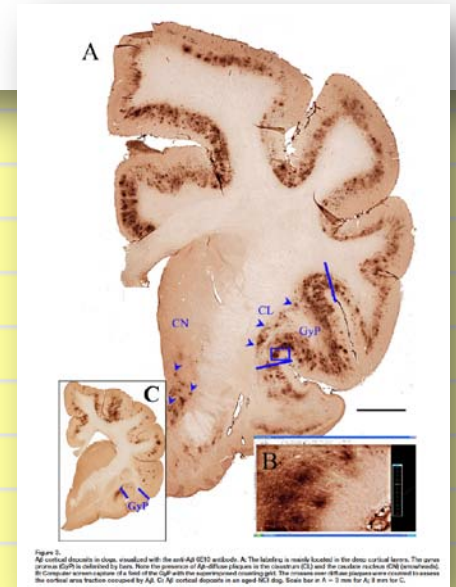


Figure 3. β -Amyloid deposits in dogs, visualized with the anti-A β (25) antibody. **A:** The staining is mostly located in the deep cortical layers. The green-labeled cells represent serotonergic neurons. Note the presence of β -amyloid plaques in the neurons of CL and the cuneus lobus (CN) (arrowhead). **B:** High-magnification view of a single neuron. **C:** Low-magnification view of a different section. The images were obtained by confocal microscopy. Scale bars: **A:** 1 mm; **B:** 50 μ m; **C:** 1 mm.

NOSA CONTRIBUCIÓN



Representative pictures of *nucleus basalis magnocellularis* p75^{NTR} in a young (A), aged-NCI (B) and aged-CI (C) dogs. Young dogs were characterized by an intense staining of p75^{NTR} neurons. The number of p75^{NTR} neurons in the basal forebrain was significantly higher in aged-NCI than in aged-CI dogs (B, C).

J Alzheimers Dis. 2011 Oct 4. [Epub ahead of print]

Expression of p75NTR, a Marker for Basal Forebrain Cholinergic Neurons, in Young and Aged Dogs with or without Cognitive Dysfunction Syndrome.

Insua D, Corredoira A, González-Martínez A, Suárez ML, [Santamarina G](#), Sarasa M, Pesini P.

Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, Lugo, Spain Araclon Biotech Ltd., Zaragoza, Spain.

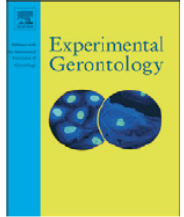
NOSA CONTRIBUCIÓN

Experimental Gerontology 46 (2011) 590–596

Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Gerontology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/expgero

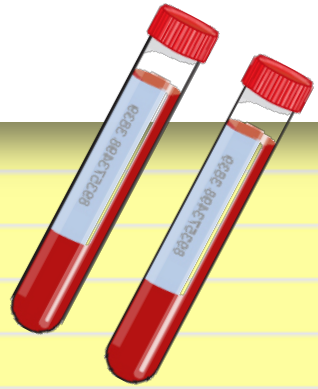


ELSEVIER

Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease

Ángela González-Martínez ^{a,1}, Belén Rosado ^{b,1}, Pedro Pesini ^{c,*}, María-Luisa Suárez ^a, Germán Santamarina ^a, Sylvia García-Belenguer ^b, Ainara Villegas ^b, Inmaculada Monleón ^c, Manuel Sarasa ^c

^a Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, 27002 Lugo, Spain
^b Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, 50013 Zaragoza, Spain
^c Araclon Biotech Ltd, 50004 Zaragoza, Spain



Día da Ciencia en Galego

O.J.D.: 36481
E.G.M.: 83000
Tarifa (Q): 3204

CincoDías

Fecha: 10/05/2010
Sección: EMPRESAS
Páginas: 15

¿Despiste o principio de alzhéimer?

Araclon Biotech investiga un kit que permita diagnosticar la enfermedad

Un gasto de hasta 36.000 euros por familia

Araclon Biotech investiga un kit que permita diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en sus fases iniciales. La enfermedad de Alzheimer es caracterizada por el deterioro progresivo de las funciones físicas y mentales, lo que obliga a los afectados en una situación de dependencia, generalmente total. Los expertos calculan que España tendrá 1,2 millones de afectados en 2025, con el aumento de la esperanza de vida. Los síntomas se relacionan con la pérdida de memoria y una creciente desorientación, lenguaje que se va olvidando o desorganizado y ansiedad, a lo que se añade un deterioro de la capacidad de aprendizaje y de juicio. En las etapas finales, el paciente es incapaz de valerse por sí mismo e incluso de moverse, requiriendo una atención constante durante las 24 horas. La compañía está desarrollando actualmente una vacuna que se encuentra actualmente en desarrollo preclínico y entrará en ensayos clínicos a final de año.

Los resultados de este estudio serán el principio de un kit de diagnóstico de esta enfermedad (previamente registrada en la oficina de patentes de la Unión Europea) en sangre. A nivel práctico, se trata de una prueba sencilla para diagnosticar la enfermedad en sus fases iniciales.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones físicas y mentales, lo que obliga a los afectados en una situación de dependencia, generalmente total. Los expertos calculan que España tendrá 1,2 millones de afectados en 2025, con el aumento de la esperanza de vida. Los síntomas se relacionan con la pérdida de memoria y una creciente desorientación, lenguaje que se va olvidando o desorganizado y ansiedad, a lo que se añade un deterioro de la capacidad de aprendizaje y de juicio. En las etapas finales, el paciente es incapaz de valerse por sí mismo e incluso de moverse, requiriendo una atención constante durante las 24 horas. La compañía está desarrollando actualmente una vacuna que se encuentra actualmente en desarrollo preclínico y entrará en ensayos clínicos a final de año.

El estudio de la enfermedad de Alzheimer implica el cuidar a un enfermo durante los 24 horas del día. La prevención aumenta significativamente con la edad, con una tasa que se va multiplicando por dos a partir de los 60 años. En las regiones gerontológicas, la incidencia alcanza entre el 40% y el 60%. En España existen actualmente cerca de 200.000 diagnosticados, aunque la cifra real se considera superior a los 400.000.

Día da Ciencia en Galego

Investigadores lucenses ensayan en perros vacunas contra el alzheimer

► El 'Rof Codina', que colabora en este proyecto con Araclon Biotech, ya aplicó en canes cuatro fármacos que depararon resultados potencialmente efectivos para tratar esta enfermedad

IGNACIO R. DÍAZ
#Rodriguez@etprogreso.es

LUGO. Investigadores del departamento de ciencias clínicas veterinarias de la USC que desarrollan su labor en el hospital 'Rof Codina' colaboran con Araclon Biotech en un estudio sobre el síndrome de deterioro cognitivo canino, a fin de avanzar en la obtención de biomarcadores que permitan el diagnóstico precoz del alzheimer y descubrir posibles estrategias terapéuticas que contribuyan a la prevención y tratamiento de esta enfermedad en humanos.

El proyecto de investigación en la que trabajan actualmente los profesores Germán Santamarina y María Luisa Suárez, remonta sus orígenes a una línea abierta en su día por el ex vicedecano de la facultad de Veterinaria de Lugo Pedro Pessini y que, tras diversos estudios, posibilitó concluir que el proceso de envejecimiento cerebral de los perros y su consiguiente demencia senil podía emplearse como modelo experimental de la enfermedad de alzheimer, a fin de avanzar en la detección precoz de esta patología y en el desarrollo de estrategias terapéuticas.

La labor de desarrollo de fármacos y vacunas centró durante estos



Germán Santamarina, con su perro 'Forest', ayer en la sala de ensayos del 'Rof Codina'. RUIZ-GIMÉNZ

animales y en su capacidad de interacción, indicó Santamarina.

Este investigador señaló que el desarrollo de este trabajo de

pendencias del 'Rof Codina' y en la que una cámara grabará el comportamiento y la reacción de los perros durante su estancia,

significado como in

la enfermedad.

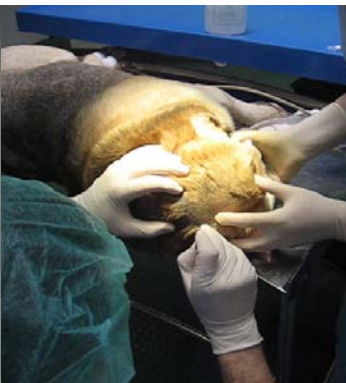
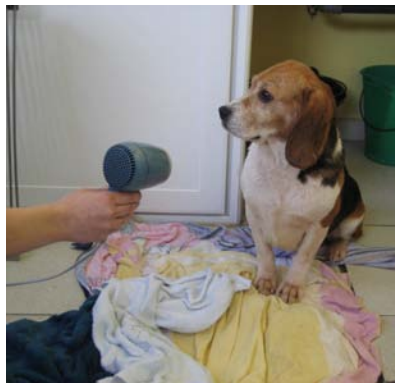
CASUÍSTICA. Santam

Legalidad

Avances científicos que se ajustan a los controles de Bioética

El profesor e investigador del departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias de la USC, Germán Santamarina remarcó que todos los experimentos llevados a cabo a lo largo de esta compleja investigación, iniciada ya hace cinco años, se han ajustado siempre a la ley y a los criterios fijados en los distintos controles de Bioética. Santamarina indicó en este sentido que los perros empleados para testar los fármacos forman parte de una colonia de animales destinada exclusivamente para usos de investigación y que se hallan bien cuidados y totalmente controlados en las dependencias del animalario de la facultad de Veterinaria. Este investigador señaló además que las vacunas probadas en canes se testaron con anterioridad en roedores, con la pretensión de disminuir al máximo los efectos negativos asociados a su implementación y no causar daño alguno a las mascotas. Una vez superada esta fase inicial de ensayos, Santamarina indicó que los estudios de comportamiento a los que se someterán a partir de ahora más de 60 perros no serán tan nocivos como se





O FUTURO...



La primera vacuna española contra el alzhéimer se ensayó en el Rof Codina

► El medicamento, desarrollado por una empresa aragonesa de biotecnología, comenzará a probarse en humanos este mes en Austria, después de haber sido perfeccionado en perros del propio hospital clínico veterinario

MAR M. LOUZAO

La prensa nacional e internacional se hizo eco hace unos días del gran avance realizado por la empresa aragonesa de biotecnología Aracion en el diseño de una vacuna contra el mal de Alzheimer. El medicamento se encuentra a punto de entrar en la fase uno de la investigación clínica, en la que se comprobará en humanos la toxicidad de la medicina. Lo que es menos conocido es que las investigaciones preclínicas de la vacuna que ha diseñado el laboratorio zaragozano, bajo la dirección científica de Manuel Sarasa, se desarrollaron en Lugo, en perros del hospital veterinario Rof Codina, como contó con anterioridad este periódico.

Un equipo de investigadores de la facultad de Veterinaria de Lugo, dirigido por el profesor Germán Santamarina, colabora con el grupo de investigación de Aracion y se ocupó de probar en perros cuatro preparados que el laboratorio aragonés diseñó para luchar contra el Alzheimer en su fase inicial. «Las pruebas se realizaron en perros de experimentación del Rof Codina —explica Germán Santamarina— y no tuvieron efectos secundarios en los animales». De los cuatro preparados iniciales, se seleccionaron dos, «los que resultaron más eficaces porque generaban mayores niveles de anticuerpos y eran más persistentes en el tiempo frente al amiloide», indica. La producción de placas amiloides es uno de los síntomas de la enfermedad, presente también en el síndrome de deterioro cognitivo que sufren los perros, de ahí la idoneidad de estos animales para probar tratamientos contra el Alzheimer.

La siguiente fase del experi-

mento en el Rof Codina consistió en volver a probar esas dos vacunas para comprobar cuál de ellas aportaba mayor calidad de anticuerpos.

Posteriormente Aracion encargó la preparación de viales industriales a la empresa que se encargará de ello y luego se realizó una prueba más en el Rof Codina con el preparado en su presentación comercial. «Se volvió a comprobar que era eficaz, sin efectos secundarios ni locales ni sistémicos», indica Santamarina. El medicamento pasó entonces a la siguiente fase de ensayo.

Hace un año aproximadamente la compañía consiguió la patente europea y a finales de este mes, según los cálculos del equipo zaragozano, se iniciará el ensayo con humanos en Austria, donde una empresa experta en la manufacturación de ensayos clínicos aplicará la vacuna a 48 pacientes para probar que no es tóxica ni tiene efectos secundarios, según informó hace unos días Pilar de la Huerta, asesora estratégica de Aracion.

En esta fase se harán dos estudios, cada uno de ellos con una formulación distinta para ver cuál funciona mejor. Cada estudio contará con la participación de 24

pacientes. En los ensayos se administrará una sustancia a los enfermos que produce una respuesta del propio sistema inmunológico del individuo, explicó De la Huerta. Dicha respuesta produce unos anticuerpos que son los encargados de eliminar el beta amiloide 40 y 42 soluble que se encuentra en el paciente. Así se impide la formación de las placas amiloides en el cerebro que producen neurodegeneración y, por tanto, como mínimo, se conseguirá eliminar una de las principales lesiones cerebrales asociadas a la enfermedad», indica.

No obstante, alerta De la Huerta, «el objetivo de la vacuna no es eliminar esas placas, como buscan muchos fármacos, sino evitar que

se formen más, ya que estas placas están adheridas a vasos sanguíneos que pueden romperse si se diluyen, provocando lesiones», aclaró en su momento.

En la fase II, que se estima se desarrollará entre mediados y finales de 2017, se irán buscando indicios de eficacia y pautas de tratamiento adecuadas. Hasta 2017 o 2018 no se podrá contar con esta vacuna en el mercado.

La vacuna de Aracion «es una vacuna terapéutica activa, es decir, que no previene la enfermedad pero sí la frena e impide que progresen», explica De la Huerta. En el mundo se están probando otras, la mayoría pasivas, en la que se administran directamente los anticuerpos, un sistema más

simple.

La relación entre el equipo investigador aragonés y el sueno es muy cercana. Recientemente la lectura de una tesis en Veterinaria, propiedad de un veterinario gran parte de sus miembros, entre ellos Manuel Sarasa, director científico de Aracion. Además, David Ferrás, profesor de Anatomía en Veterinaria, es jefe de laboratorio en la firma.

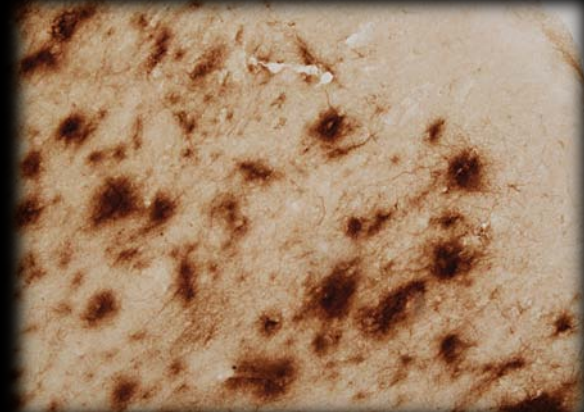
La siguiente fase del experi-



Miembros del equipo de Lugo y Aragón, entre ellos Manuel Sarasa (cuarto por la izquierda).

Vínculos Una relación muy cercana

Esta es la primera vez que se desarrolla en España una terapia semejante contra el mal de Alzheimer y supone también una de las pocas en el mundo. La relación entre el equipo investigador aragonés y el sueno es muy cercana. Recientemente la lectura de una tesis en Veterinaria, propiedad de un veterinario gran parte de sus miembros, entre ellos Manuel Sarasa, director científico de Aracion. Además, David Ferrás, profesor de Anatomía en Veterinaria, es jefe de laboratorio en la firma.



GRAZAS

