



Editorial

La oveja como modelo experimental de animal grande en la investigación de patologías respiratorias

The Sheep as a Large Animal Experimental Model in Respiratory Diseases Research

Marcelo De Las Heras Guillamón^a y Luis Borderías Clau^{b,*}^a Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España^b Sección de Neumología, Departamento de Medicina, Hospital San Jorge, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Universidad de Zaragoza, Huesca, España

La utilización de modelos animales obtenidos por manipulación genética ha resultado muy útil para identificar mecanismos fisiopatológicos de muchas enfermedades^{1,2}. Sin embargo, algunas publicaciones han puesto de manifiesto la falta de concordancia entre los experimentos en animales y los hallazgos en los ensayos clínicos en humanos³. Estas divergencias se han asociado tanto a la ausencia de enfermedad adquirida de forma natural como a importantes diferencias anatómicas, genéticas, dietéticas, ambientales, tóxicas e inmunes del animal con respecto al ser humano⁴. A estos aspectos se le suman deficiencias en la calidad metodológica de los experimentos en un porcentaje significativo de las publicaciones. Así, algunos autores defienden la necesidad de un replanteamiento urgente de los experimentos que incluya la mejora de la metodología de los ensayos de forma similar a los realizados en el ser humano (número adecuado, buena toma de muestras al azar, doble ciego, metodología del análisis de resultados, etc.); un registro de los ensayos y protocolos de actuación para poder realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis, así como una mayor comunicación entre aquellos grupos dedicados a la investigación en animales y los dedicados a la investigación clínica en humanos^{3–5}. Todo ello tendría como finalidad mejorar la aplicación de los resultados de las investigaciones animales al ser humano.

Esta situación ha hecho que crezca la necesidad de utilizar, al menos para los ensayos clínicos con fármacos u otras modalidades terapéuticas, animales que ofrezcan claras ventajas como modelo, bien por compartir las enfermedades de forma natural bien por un desarrollo semejante a las padecidas por el hombre. Aunque los modelos murinos ofrecen ventajas en la investigación de algunas enfermedades respiratorias debido a su manejabilidad, coste-efectividad y versatilidad^{2,6}, en los últimos años diferentes grupos de investigadores han puesto de relieve su limitación para evaluar la respuesta al tratamiento de diferentes enfermedades^{7,8}. Animales como el perro o la oveja se han propuesto como modelos muy útiles y aunque existen algunas barreras sobre todo

de tipo económico existe una importante corriente de opinión que promueve su uso en circunstancias en que las ventajas superan a los inconvenientes.

En el caso concreto de la oveja, investigadores australianos han destacado su potencial en la investigación biomédica y sobre todo para patologías respiratorias⁹. La anatomía y fisiología de su aparato respiratorio se asemeja más al del hombre que el de los roedores y ha sido propuesto como un buen modelo para estudio de vacunas, patogénesis del asma o tratamientos por inhalación. Además, es un animal grande (30–90 kg según raza y sexo) del que se conoce bien su anatomía y fisiología, es fácil de canular y es posible tomar muestras abundantes y/o frecuentes. Asimismo, es muy útil en el ensayo de técnicas quirúrgicas, medición de determinados parámetros respiratorios y otras muchas más actuaciones que no se pueden llevar a cabo en roedores. Todas estas peculiares ventajas harían de la oveja un animal óptimo especialmente en la investigación de algunas patologías respiratorias.

Comenzando con una patología importante como es el asma y aunque no existe un modelo animal universalmente aceptado para este problema⁶, la oveja se sitúa junto al perro como modelo de enfermedades inducidas por partículas y desarrollo de alergia con ciertas ventajas sobre los de roedores, especialmente en estudios de inflamación de las vías inferiores respiratorias^{9,10}. Un modelo de oveja sensibilizada de forma natural al nemátodo *Ascaris suum*, ha sido utilizado desde hace más de una década en la investigación tanto de los mecanismos básicos implicados como en el estudio de nuevos fármacos¹¹. Además, durante mucho tiempo se ha buscado un modelo animal «asmático» que fuera desencadenado por un aeroalérgeno capaz de originar la enfermedad en el ser humano y recientemente autores australianos han desarrollado un modelo ovino de asma inducido por dermatofagoides¹².

Continuado con otras patologías respiratorias el modelo ovino se ha utilizado para el estudio de la fisiopatología de la obstrucción bronquial aguda y del síndrome de dificultad respiratoria del adulto provocado tras inhalación masiva de humo y aire caliente¹³. También se ha desarrollado un modelo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN) que utiliza corderos prematuros y permite la investigación de la regulación

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lasheras@unizar.es (M. De Las Heras Guillamón), lborderias@separ.es (L. Borderías Clau).

de las proteínas del surfactante¹⁴ y ha favorecido con sus hallazgos el desarrollo de nuevas terapias como el surfactante nebulizado, vasodilatadores, sistemas de ventilación mecánica u oxigenación mediante membrana extracorpórea¹⁵⁻¹⁷.

Por otra parte, resaltaremos que la oveja es susceptible de padecer de forma natural infecciones bacterianas que comparte con el hombre. Recientemente han aparecido publicaciones de neumonía y sepsis asociadas a *Pseudomona* y *Staphylococo* meticilin resistente en ovejas^{18,19} que facilitarían el estudio de la colonización de la vía aérea o la neumonía asociada al ventilador por estos gérmenes.

La oveja ha sido propuesta también como modelo animal en la investigación del cáncer de pulmón. Las semejanzas clínicas y anatomopatológicas entre un tumor pulmonar de la oveja de presentación natural, conocido como adenocarcinoma pulmonar ovino (APO) y los carcinomas bronquioloalveolares del hombre han sido señaladas en muchas ocasiones²⁰. El APO está causado por un retrovirus tipo beta conocido como *jaagsiekte sheep retrovirus* (JSRV). No se conoce la existencia de cáncer de pulmón humano asociado a retrovirus aunque algunos trabajos sugieren la participación de retrovirus en algunos tipos de cáncer broncopulmonar^{21,22}. Además de esta consideración, el APO podría servir como modelo de cáncer de pulmón con otras aplicaciones que son de difícil desarrollo en animales de laboratorio pequeños. El JSRV puede ser cultivado en el laboratorio en grandes cantidades e inoculando este virus en corderos reproduce el tumor pulmonar de forma más o menos rápida²³. Aunque el modelo requiere el uso de una infraestructura importante²⁴, permite el seguimiento de la evolución del tumor mediante técnicas radiológicas y endoscópicas así como el ensayo de terapias que pueden ser mejor evaluadas en animales grandes como por ejemplo la ablación por radiofrecuencia o la evaluación de tratamientos antitumorales por inhalación. Este modelo de cáncer de pulmón ovino suma una ventaja adicional. Varios trabajos indican que en la transformación inducida por el JSRV en las células alveolares tipo II y células de Clara interviene una proteína vírica de la superficie del virus que actúa como oncoproteína y estimula la ruta de señales de las MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinases*) y la PI3K/AKT (*Protein Kinase B*)^{25,26}. Estas rutas se encuentran activadas en muchos tipos de cáncer entre ellos los adenocarcinomas de pulmón²¹. Así, este modelo animal permitiría estudiar los efectos de drogas antitumorales que actúan inhibiendo algunos de los elementos de la ruta de la MAPK o de la PI3K/Akt²⁷.

Aunque las patologías citadas son las que han suscitado más interés en los últimos años, tradicionalmente se ha utilizado el modelo ovino para el estudio de los mecanismos implicados en la regulación de los sistemas respiratorio y cardiovascular aunque la descripción de los hallazgos excede los límites de esta editorial.

Finalizaremos nuestro comentario editorial proclamando nuestra adhesión a una antigua idea revitalizada en los últimos años. Nos referimos al concepto de «One Medicine» donde convergen las medicinas humana y veterinaria. Este movimiento, que nació a finales del siglo XIX de la medicina humana, que se reavivó mediado el siglo pasado de la mano del veterinario Calvin Schabe y esta tomando más fuerza en los últimos años, promueve la reunificación de las profesiones médica y veterinaria con colaboraciones en todos los campos de la medicina²⁸. En las últimas décadas han surgido nuevas enfermedades adquiridas a través del contacto con otras especies, como la infección por el VIH, la encefalopatía espongiiforme de origen ovino o en el caso de patologías respiratorias las infecciones del tipo del SARS o la epidemia de gripe A H1N1 que han propiciado la necesidad de colaboración entre la medicina humana y veterinaria. Como ejemplo de este renovado interés señalaremos que autoridades sanitarias y profesionales de algunos países como el Reino Unido y Canadá han favorecido en el destino de fondos dedicados a la

investigación a grupos multidisciplinares que incluyan a veterinarios y médicos en el estudio y manejo de estas enfermedades²⁹.

Como hemos indicado existen importantes conexiones o aspectos comunes de la salud humana y de los animales que justifican con creces un trabajo más cercano entre ambas profesiones. Estas colaboraciones ofrecen ya resultados importantes como los que hemos descrito brevemente en esta editorial donde el conocimiento veterinario de la fisiología, anatomía y enfermedades de la oveja ofrece grandes ventajas en la investigación de problemas respiratorios médicos. Si de un modo general se establecieran políticas donde los planes de investigación que tendieran a la integración en proyectos donde la medicina humana y animal se encontrarán también en nuestro país, probablemente se lograría un mejor aprovechamiento de nuestros recursos económicos y humanos y lo que es más importante, se multiplicarían nuestras posibilidades de resolución de problemas³⁰.

Bibliografía

1. Peces Barba G, Heili S. Modelos animales de EPOC. Arch Bronconeumol. 2007;43(Suppl 1):30-7.
2. Fraga-Iriso R, Nuñez-Naveira L, Brienza NS, Centeno-Cortés A, López Peláez E, Vereza H, et al. Desarrollo de un modelo murino de inflamación y remodelación de las vías respiratorias en asma experimental. Arch Bronconeumol. 2009;45:422-8.
3. Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. BMJ. 2007;334:197.
4. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I; on behalf of the Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? BMJ. 2004;328:514-7.
5. Van der Worp H, Howells DV, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, et al. Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? PLoS Med. 2010;7:e1000245. doi:10.1371/journal.pmed.1000245.
6. Torres R, Picado C, de Mora F. Un modelo más de asma..., pero un modelo útil. Arch Bronconeumol. 2009;45:419-21.
7. Kirschvink N, Reinhold P. Use of alternative animals as asthma models. Curr Drug Targets. 2008;9:470-84.
8. Abraham WM. Modeling of asthma, COPD and cystic fibrosis in sheep. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21:743-54.
9. Scheerlinck JP, Snibson KJ, Bowles VM, Sutton P. Biomedical applications of sheep models: from asthma to vaccines. Trends Biotechnol. 2008;26:259-66.
10. Nikula KJ, Green FH. Animal models of chronic bronchitis and their relevance to studies of particle-induced disease. Inhal Toxicol. 2000;12(Suppl 4):123-53.
11. Kasaian MT, Donaldson DD, Tchistiakova L, Marquette K, Tan XY, Ahmed A, et al. Efficacy of IL-13 neutralization in a sheep model of experimental asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;36:368-76.
12. Snibson KJ, Bischof RJ, Slocombe RF, Meeusen EN. Airway remodelling and inflammation in sheep lungs after chronic airway challenge with house dust mite. Clin Exp Allergy. 2005;35:146-52.
13. Palmieri TL, Enkhbaatar P, Bayliss R, Traber LD, Cox RA, Hawkins HK, et al. Continuous nebulized albuterol attenuates acute lung injury in an ovine model of combined burn and smoke inhalation. Crit Care Med. 2006;34:1719-24.
14. Wolfson MR, Funanage VL, Kirwin SM, Pilon AL, Shashikant BN, Miller TL, et al. Recombinant human Clara cell secretory protein treatment increases lung mRNA expression of surfactant proteins and vascular endothelial growth factor in a premature lamb model of respiratory distress syndrome. Am J Perinatol. 2008;25:637-45.
15. Henry MD, Rebello CM, Ikegami M, Jobe AH, Langenback EG, Davis JM. Ultrasonic nebulized in comparison with instilled surfactant treatment of preterm lambs. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:366-75.
16. Noponen T, Nordh A, Berg A, Ley D, Hansson SR, Pesonen E, et al. Circulatory effects of inhaled iloprost in the newborn preterm lamb. Pediatr Res. 2009;66:416-22.
17. Reoma JL, Rojas A, Kim AC, Khouri JS, Boothman E, Brown K, et al. Development of an artificial placenta I: pumplex arterio-venous extracorporeal life support in a neonatal sheep model. J Pediatr Surg. 2009;44:53-9.
18. Lange M, Hamahata A, Enkhbaatar P, Esehie A, Connelly R, Nakano Y, et al. Assessment of vascular permeability in an ovine model of acute lung injury and pneumonia-induced *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. Crit Care Med. 2008;36:1284-9.
19. Enkhbaatar P, Joncam C, Traber L, Nakano Y, Wang J, Lange M, et al. Novel ovine model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia and sepsis. Shock. 2008;29:642-9.
20. Mornex JF. The sheep, model for human pathology. Rev Prat. 2003;53:241-4.
21. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers. A different disease. Nat Rev Cancer. 2007;7:778-90.
22. De Las Heras M, Murcia P, Ortín A, Azúa J, Borderías L, Alvarez R, et al. Jaagsiekte sheep retrovirus is not detected in human lung adenocarcinomas

- expressing antigens related to the Gag polyprotein of betaretroviruses. *Cancer Lett.* 2007;258:22–30.
23. Sharp JM, DeMartini JC. Natural history of JSRV in sheep. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003;275:55–79.
 24. Hundacheck SF, Kraft SL, Thamm DH, Bielefeldt-Ohmann H, DeMartini JC, Miller AD, et al. Lung tumour development and spontaneous regression in lambs coinfecting with jaagsiekte sheep retrovirus and ovine lentivirus. *Vet Pathol.* 2010;47:148–62.
 25. Liu SL, Miller AD. Oncogenic transformation by the jaagsiekte sheep retrovirus envelope protein. *Oncogene.* 2007;26:789–801.
 26. De las Heras M, Ortín A, Benito A, Summers C, Ferrer LM, Sharp JM. In situ demonstration of mitogen-activated protein kinase Erk1/2 signalling pathway in contagious respiratory tumours of sheep and goats. *J Comp Pathol.* 2006;135:1–10.
 27. Varela M, Golder M, Archer F, de las Heras M, Leroux C, Palmarini M. A large animal model to evaluate the effects of Hsp90 inhibitors for the treatment of lung adenocarcinoma. *Virology.* 2008;371:206–15.
 28. Cardiff RD, Ward JM, Barthold SW. One medicine-one pathology: are veterinary and human pathology prepared? *Lab Invest.* 2008;88:18–26.
 29. Reynolds D, Donaldson L. UK government collaborations to manage threats to animal and human health. *BMJ.* 2005;331:1216–7.
 30. Michell B. What could Dr Finlay and Mr Herriot learn from each other? *BMJ.* 2005;331:1220–1.