



Editorial

Modelos experimentales de EPOC. ¿Tienen sentido?

Do Experimental COPD Models Make Sense?

Sandra Pérez Rial y Germán Peces-Barba*

Servicio de Neumología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERES, Madrid, España



La utilización de los modelos animales de una enfermedad suele ir en paralelo a la evolución de la investigación desarrollada sobre la misma bajo dos aproximaciones generales: unas veces anticipando el valor de un determinado gen o marcador biológico, que posteriormente debe ser trasladado al paciente; otras veces, sirviendo de plataforma para analizar en profundidad las vías implicadas de un marcador detectado primero en el paciente.

El modelo animal de la EPOC que más se utiliza es el murino de exposición al humo del tabaco.

Debemos aceptar algunas limitaciones de este modelo, como que las células ciliadas y caliciformes, características del epitelio bronquial humano, no están presentes en el epitelio bronquial murino o que no se consiga modelizar la progresión de la enfermedad tras la cesación de la exposición al humo del tabaco, pero se trata de un modelo muy versátil que permite múltiples combinaciones. Por ejemplo, se puede conseguir una producción patológica de moco asociando la administración endobronquial de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) a la exposición al humo del tabaco¹. A esta versatilidad se le añade la disponibilidad de un amplio catálogo de variantes mutacionales, un acceso relativamente fácil a los anticuerpos específicos y unos costos más bajos que para otras especies. En definitiva, la intervención experimental en la regulación de las vías moleculares resulta más accesible.

Es posible reproducir en los modelos animales de EPOC muchas de las características de esta enfermedad, como el enfisema pulmonar y el remodelado de las vías aéreas y de los vasos pulmonares². También es posible reproducir modelos de exacerbaciones induciendo infecciones víricas/bacterianas³ o administrando tóxicos como el LPS⁴ e incluso estudiar la afectación sistémica asociada, como la músculo-esquelética⁵. Los modelos convencionales de exposición al humo del tabaco solo llegan a conseguir intensidades leves/moderadas de la enfermedad, pero es posible alcanzar niveles de gravedad mayores con el empleo de otros agentes tóxicos asociados, como el cloruro de cadmio o la elastasa administrados intratraquealmente⁶ o con el uso de mutantes especialmente sensibles⁷. Esta versatilidad facilita el diseño de planteamientos

experimentales dirigidos que den respuesta a preguntas concretas de investigación. A la hora de comprobar una hipótesis nueva, los modelos animales son una de las primeras herramientas a las que acuden los investigadores, ya que tienen ventajas sobre los ensayos basados en células o en pruebas humanas directas. Pero es necesario elegir bien el modelo animal en función del rasgo que queramos estudiar o tratar. El inicio y la progresión de la EPOC que se induce están altamente influidos por una interacción compleja entre el sistema inmunitario y las propiedades mecánicas del tejido pulmonar que causa inflamación crónica y remodelación tisular. En los dos extremos, por ejemplo, un modelo diseñado para el estudio de una vía metabólica patogénica que participa en el inicio de la enfermedad no será adecuado para realizar un ensayo terapéutico válido para las fases avanzadas de la misma.

El uso de la exposición crónica al humo del cigarrillo se extendió tras detectar que era posible encontrar las manifestaciones morfológicas y fisiológicas del enfisema, primero en cobayas⁸ y más tarde en ratones⁹. Esta exposición aumenta la inflamación pulmonar, la actividad proteásica, el estrés oxidativo y la apoptosis, y en cepas seleccionadas da como resultado el desarrollo de enfisema moderado y de grados leves de remodelado de las vías respiratorias pequeñas, con deterioro de la función pulmonar y remodelación vascular e hipertensión pulmonar^{2,10}. Prácticamente podemos encontrar en los modelos la mayoría de los posibles rasgos presentes en los enfermos con EPOC.

El desarrollo y la maduración pulmonares son diferentes entre las diferentes especies animales, como también lo es la anatomía pulmonar. Incluso dentro de una determinada especie, existe una marcada variación entre las diferentes cepas existentes, con gran variabilidad en la susceptibilidad en la respuesta a la administración de los agentes inductores de lesión. Esta característica permite el estudio de las susceptibilidades individuales existentes para que se desarrolle la enfermedad en los fumadores, aunque un hallazgo encontrado en un modelo animal de EPOC no siempre es trasladable a los pacientes. Son numerosos los trabajos que buscan genes y vías comunes que pueden ayudar a explicar las diferencias en la susceptibilidad o la resistencia a desarrollar la EPOC¹¹. En este estudio, se expusieron al humo del cigarrillo durante 6 meses diferentes cepas de ratón susceptibles y resistentes al enfisema (tanto cepas salvajes como transgénicas); se analizó la expresión génica

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gpeces@fjd.es (G. Peces-Barba).

de todo el pulmón y los resultados se compararon con la expresión génica de los pulmones de pacientes no fumadores y exfumadores, con o sin EPOC. Se encontraron más diferencias que similitudes al comparar todos los perfiles de expresión génica pulmonar, tanto dentro de la misma especie murina como al comparar los resultados con el perfil de expresión existente en los pacientes con EPOC. Estos hallazgos muestran que las respuestas en la expresión génica al humo del cigarrillo son en gran medida dependientes de especie y modelo, pero las vías compartidas detectadas pueden proporcionar conocimientos biológicamente significativos que subyacen a la susceptibilidad individual a la exposición al humo del cigarrillo. Comprender estas diferencias es importante para la traducción de dianas terapéuticas para la EPOC de estudios de ratón a humanos.

Además de servir de investigación para el análisis de las dianas metabólicas, los modelos de EPOC también pueden ayudar a estudiar variantes fenotípicas de la enfermedad, que sirven de nuevas plataformas de estudio. Por ejemplo, el modelo mixto de EPOC/asma, inducido mediante la administración combinada de ovoalbúmina y humo de tabaco, permite analizar interacciones metabólicas características de esta presentación¹².

Gracias al uso de los modelos también es posible detectar nuevas dianas terapéuticas y realizar multitud de ensayos experimentales que de otra forma no se podrían realizar. Disponemos de pruebas de terapia regenerativa con células mesenquimales¹³, con factores de crecimiento¹⁴ y con otros compuestos comerciales¹⁵. Prácticamente toda nueva terapia necesita de una fase preclínica de experimentación animal antes de poder ser aplicada a los pacientes.

En definitiva, los modelos experimentales siguen proporcionando información de calidad sobre vías inmunes complejas e interconectadas y continúan siendo imprescindibles para desenmarañar la función de todos aquellos genes de los que desconocemos su acción y que aún siguen siendo la mayoría. Y, de paso, para comprobar las semejanzas de sus funciones entre los humanos y los ratones, la espada de Damocles de la investigación animal.

Bibliografía

1. Nie YC, Wu H, Li PB, Luo YL, Zhang CC, Shen JG, et al. Characteristic comparison of three rat models induced by cigarette smoke or combined with LPS: to establish a

- suitable model for study of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25:349-56.
2. Wright JL, Cosio M, Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;295:L1-15.
3. Grumelli S. Choline triggers exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Respir Med Rev.* 2016;12:167-74.
4. Kobayashi S, Fujinawa R, Ota F, Angata T, Ueno M, Maeno T, et al. A single dose of lipopolysaccharide into mice with emphysema mimics human chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as assessed by micro-computed tomography. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;49:971-7.
5. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sanchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: a role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:477-88.
6. Rubio ML, Sanchez-Cifuentes MV, Peces-Barba G, Verbanck S, Paiva M, Gonzalez Mangado N. Intrapulmonary gas mixing in panacinar- and centriacinar-induced emphysema in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:237-45.
7. Pérez-Rial S, Girón-Martínez A, Peces-Barba G. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:121-7.
8. Wright JL, Churg A. Cigarette smoke causes physiologic and morphologic changes of emphysema in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:1422-8.
9. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science.* 1997;277:2002-4.
10. Vlahos R, Bozinovski S. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD. *Clin Sci (Lond).* 2014;126:253-65.
11. Yun JH, Morrow J, Owen CA, Qiu W, Glass K, Lao T, et al. Transcriptomic analysis of lung tissue from cigarette smoke-induced emphysema murine models and human chronic obstructive pulmonary disease show shared and distinct pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57:47-58.
12. Trimble NJ, Botelho FM, Bauer CM, Fattouh R, Stampfli MR. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40:38-46.
13. El-Badrawy MK, Shalabi NM, Mohamed MA, Ragab A, Abdelwahab HW, Anber N, et al. The effect of bone marrow mononuclear cells on lung regeneration and apoptosis in a simple model of pulmonary emphysema. *Int J Stem Cells.* 2016;9:145-51.
14. Pérez-Rial S, del Puerto-Nevaldo L, Girón-Martínez A, Terrón-Expósito R, Díaz-Gil JJ, González-Mangado N, et al. Liver growth factor treatment reverses emphysema previously established in a cigarette smoke exposure mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:L718-26.
15. Weissmann N, Lobo B, Pichl A, Parajuli N, Seimetz M, Puig-Pey R, et al. Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1359-73.