



Revisión

Modelos animales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Sandra Pérez-Rial, Álvaro Girón-Martínez y Germán Peces-Barba*

Laboratorio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES-UAM, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2014

Aceptado el 25 de junio de 2014

On-line el 5 de septiembre de 2014

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Modelo animal

Tabaco

Enfisema

Transgénico

Exacerbación

Autoinmune

Ensayos terapéuticos

R E S U M E N

El desarrollo de modelos animales de una enfermedad ha sido siempre bien acogido por la comunidad científica porque permite realizar una aproximación a la investigación de determinados aspectos de la misma.

Los modelos animales de la EPOC no pueden llegar a reproducir la heterogeneidad de esta enfermedad y generalmente solo llegan a representar los estadios más leves de la misma. Además, la obstrucción al flujo aéreo, variable que determina el diagnóstico en un paciente, no siempre se tiene en cuenta en los modelos. Por este motivo, los modelos se han centrado en el desarrollo de enfisema, fácilmente detectable por morfometría pulmonar, sin prestar atención a otros componentes de la enfermedad, como la lesión de las vías aéreas o las alteraciones vasculares asociadas.

La exposición continua y prolongada al humo de tabaco se considera el principal factor de riesgo de esta enfermedad, lo que justifica que sea el modelo de exposición al humo de tabaco el más ampliamente utilizado. Sobre esta base de modelo podemos encontrar algunas variantes relacionadas con el tiempo de exposición, la asociación de otros inductores o inhibidores, las exacerbaciones o el uso de animales transgénicos que facilitan la identificación de las vías patogénicas. Es posible, por tanto, reproducir algunas variantes o heterogeneidades de esta enfermedad y diseñar uno u otro modelo que sea capaz de responder a una u otra pregunta de investigación, dirigida bien a una identificación patogénica y/o bien a una respuesta terapéutica.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Animal Models of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A B S T R A C T

Animal models of disease have always been welcomed by the scientific community because they provide an approach to the investigation of certain aspects of the disease in question.

Animal models of COPD cannot reproduce the heterogeneity of the disease and usually only manage to represent the disease in its milder stages. Moreover, airflow obstruction, the variable that determines patient diagnosis, not always taken into account in the models. For this reason, models have focused on the development of emphysema, easily detectable by lung morphometry, and have disregarded other components of the disease, such as airway injury or associated vascular changes.

Continuous, long-term exposure to cigarette smoke is considered the main risk factor for this disease, justifying the fact that the cigarette smoke exposure model is the most widely used. Some variations on this basic model, related to exposure time, the association of other inducers or inhibitors, exacerbations or the use of transgenic animals to facilitate the identification of pathogenic pathways have been developed. Some variations or heterogeneity of this disease, then, can be reproduced and models can be designed for resolving researchers' questions on disease identification or treatment responses.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Animal model

Smoking

Emphysema

Transgenic animals

Exacerbation

Autoimmune

Therapeutic assays

Introducción

El elevado impacto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a nivel mundial obliga a disponer de todas las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gpeces@fjd.es (G. Peces-Barba).

herramientas posibles para abordar todos los aspectos de la enfermedad. Los problemas del infradiagnóstico, del paciente frágil exacerbador o las incógnitas existentes acerca del desarrollo de una u otra forma clínica de la enfermedad o de la historia natural de la misma, en la que se mezclan casos de muy poca progresión con casos de progresión acelerada, pueden ser abordables bajo el desarrollo de modelos animales. Del mismo modo, todo nuevo ensayo terapéutico generalmente comienza con una aproximación realizada previamente en un modelo animal.

El tabaquismo es la principal causa de esta enfermedad, pero su capacidad para generar una respuesta inflamatoria permanente depende de la susceptibilidad del paciente. Por eso, los modelos animales de la EPOC desarrollados por exposición al humo del tabaco son los principalmente elegidos para estudiar los mecanismos patogénicos de la enfermedad y de la susceptibilidad a su desarrollo y progresión. El uso de animales transgénicos que tienen limitada o potenciada alguna vía metabólica ayuda en estos casos a comprender las vías patogénicas existentes en uno u otro caso. Igualmente, dentro del estudio de esta enfermedad, las nuevas aproximaciones a la clasificación de la EPOC que proponen tanto la estrategia GOLD¹ como la GESEPOC² dan mayor importancia a la existencia de las exacerbaciones por la trascendencia que tienen sobre la intensidad de los síntomas, la progresión de la obstrucción y la mortalidad. Por este motivo, el estudio de las exacerbaciones en los modelos de la EPOC ha cobrado mayor interés y pueden contribuir a mejorar el conocimiento acerca de los mecanismos que subyacen en la condición del paciente exacerbador.

Los resultados encontrados con el uso de modelos animales de cualquier enfermedad deben siempre considerarse bajo la limitación de tener que extrapolar una conclusión sobre lo potencialmente existente en un paciente, pero son imprescindibles como soporte de la investigación clínica si se plantean como modelos preclínicos, término cada vez más utilizado, y que engloba el concepto de traslación a la clínica y que debe prevalecer en todo diseño experimental.

Modelos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de tabaco

Los modelos de la EPOC por exposición al humo de tabaco son los que mejor reflejan los mecanismos inflamatorios y patogénicos de la enfermedad y, por tanto, los que potencialmente mejor se prestan a los ensayos de nuevas terapias. La exposición al humo de tabaco se ha aplicado en numerosas especies animales, como perros, cobayas, conejos, ratas y ratones. De ellas, las cobayas y los ratones han demostrado ser las especies más susceptibles para el desarrollo de la enfermedad por exposiciones prolongadas³. Existen 2 procedimientos generales de administración de humo de tabaco: el denominado «nose only», donde la

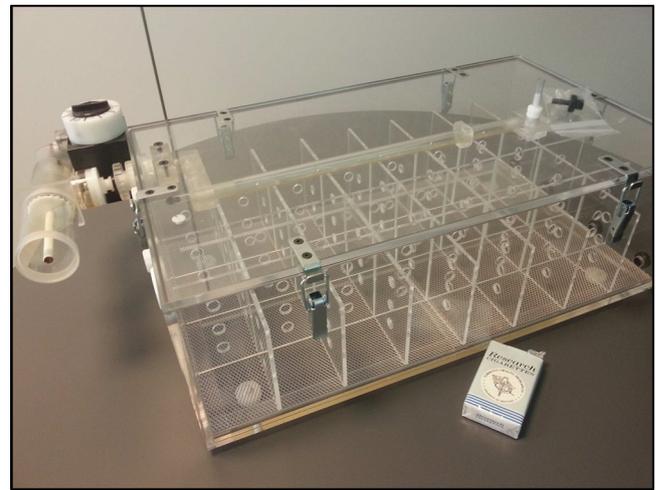


Figura 1. Sistema de exposición al humo de tabaco «whole body».

combustión del cigarrillo es conducida directamente a la nariz del animal, y el «whole body» (fig. 1), donde el animal es expuesto íntegramente en una cámara sometida a una concentración controlada de humo para asegurar unos niveles estables, no tóxicos, de carboxihemoglobina^{4,5}. Conceptualmente diferentes, ambos métodos se han utilizado indistintamente y se han mostrado similares en cuanto a los hallazgos referentes a la presencia de poblaciones celulares inflamatorias, niveles de citoquinas, cambios en el remodelado pulmonar y respuestas terapéuticas⁶.

Aproximadamente el 90% de los pacientes que sufren la EPOC es por haber fumado un promedio de al menos 10 paquetes/año y desarrollan una enfermedad que puede presentarse bajo diferentes formas clínicas con diferentes niveles de progresión y gravedad de las mismas⁷. El modelo animal de la EPOC, sea de cobaya o murino, suele establecerse durante un periodo de exposición de 6 meses⁸, aunque a partir del segundo mes ya se detectan importantes cambios inflamatorios y morfométricos (fig. 2)⁹. Nunca suelen alcanzar las fases equivalentes a la EPOC grave de un paciente, pero son capaces de desarrollar muchas de las características propias de esta enfermedad, como inflamación crónica con afluencia de neutrófilos y macrófagos, presencia de linfocitos T CD4 y CD8, hipersecreción de moco, cambios en la función pulmonar, enfisema y remodelado vascular y de las vías aéreas¹⁰.

El modelo murino de exposición al humo de tabaco es el más utilizado debido a su bajo coste y fácil manejo, al buen conocimiento de su genoma, a la disponibilidad de muchas variantes transgénicas, a la disponibilidad de una variada oferta de anticuerpos específicos para su uso en el laboratorio y a la disponibilidad de una

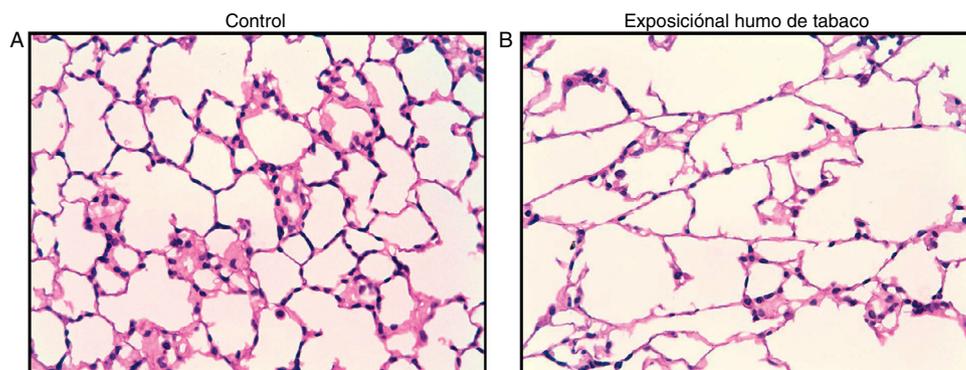


Figura 2. Imágenes representativas de cortes histológicos (H&E) del pulmón de ratones expuestos al aire ambiental (A) y de ratones expuestos durante 6 meses al humo del tabaco (B), mostrando enfisema.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4202864>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4202864>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)