

## Sinopsis

# FUTURE TOOLS FOR BIOMEDICAL RESEARCH IN VITRO, IN SILICO AND IN VIVO DISEASE MODELING

October, 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup>, 2015

COSMOCAIXA BARCELONA. C/ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

B-DEBATE IS AN INITIATIVE OF:



WITH THE COLLABORATION OF:



[www.bdebate.org](http://www.bdebate.org)

---

# NUEVAS HERRAMIENTAS PARA LA INVESTIGACIÓN DEL FUTURO

---

La investigación biomédica ha avanzado enormemente en los últimos años, pero quedan largos caminos por explorar. Un factor que se suele considerar limitante es la tecnología utilizada para la investigación, que es la que permite no solo acceder a mayores cantidades de información, sino también hacerla más fiable.

Una herramienta controvertida de investigación es el uso de animales, sometido a discusiones éticas y que muchas veces no refleja la realidad del cuerpo humano. Para sustituir o complementar la investigación en animales se están desarrollando ya miniórganos de laboratorio, organoides y “órganos en chips” que permitan una experimentación más directa y real; se usan células iPS, células reprogramadas para devolverlas prácticamente a su estado original cuando comenzaron en el embrión; y se trabaja en modelos matemáticos con el objetivo final de crear un “humano virtual” que pueda ser estudiado directamente en un ordenador. Paralelamente, se estudian por ejemplo ratones modificados gen a gen, para identificar funciones aún desconocidas de estos animales.

Para debatir estos avances, algunos de los mejores expertos internacionales se reunieron en un B·Debate, una iniciativa de Biocat y de la Obra Social “la Caixa” para promover el debate científico.

---

## CONCLUSIONES:

---

- ✓ Iniciativas ciudadanas están proponiendo la prohibición del uso de animales con fines de investigación. Sin embargo, la Comisión Europea afirma que ahora mismo no es posible, y establece una serie de recomendaciones para racionalizar su uso.
- ✓ Se buscan nuevas herramientas que permitan una investigación más fiable. Entre ellas están el uso de células madre, de organoides o de ‘órganos en un chip’.
- ✓ Proyectos como el del Humano Fisiológico Virtual pretenden estudiar el cuerpo humano a través de modelos matemáticos generados por ordenador.
- ✓ Mientras tanto, el uso de animales sigue siendo necesario. En este sentido, han nacido grandes proyectos para mejorar este uso: por ejemplo, identificar la función de cada uno de los 20.000 genes de un ratón, extrapolarlos y compararlos con los de los humanos.

---

## ¿HACIA UNA INVESTIGACIÓN SIN ANIMALES?

---

En junio de 2015, la **Comisión Europea** [rechazó una iniciativa ciudadana](#) que había recogido casi 1,2 millones de firmas contra la experimentación con animales. Los motivos para pedir la prohibición eran tanto éticos como por una fiabilidad en entredicho. La Comisión, sin embargo, consideró que “ahora sería prematuro prohibir completamente la investigación con animales en la Unión Europea”, y remitía a una [directiva del año 2010](#), que ya planteaba una regulación más estricta de su utilización (la regulación se refiere a mamíferos, ya que no considera a los peces o a las moscas organismos *in vivo*). Los científicos españoles han reducido el uso de animales de 1,4 millones en 2009 a 920.000 en 2013, en parte debido a la nueva legislación.

Para Elisabet Berggren, jefa del área de toxicología en el **Institute for Health and Consumer Protection**, “quizás pueda sustituirse el número de animales por tests *in vitro* antes de llegar a la fase de ensayos clínicos. Pero para eso hay que pensar y planificar mejor los experimentos”. Berggren recordó además dos recomendaciones de la Comisión Europea: la necesidad de compartir más datos y de mejorar el desarrollo de métodos alternativos. Una de las iniciativas para conseguirlo es el proyecto [SEURAT-1](#), nacido TRAS la prohibición de usar de experimentación animal para la investigación en cosméticos, y que pretende desarrollar métodos que puedan ser usados en otras áreas.

Otros expertos no son tan optimistas. Para Fátima Bosch, directora del **Centro de Biotecnología Animal y Terapia Génica** en la Universitat Autònoma de Barcelona, “quizás algunos de estos métodos alternativos puedan servir para valorar la toxicidad de los medicamentos, pero no su eficacia. Para eso se necesitan experimentos *in vivo*”. De la misma opinión es Miquel Borràs, profesor de toxicología en la **Universidad de Barcelona**. “Los métodos alternativos tienen todo el sentido del mundo en la primera fase del estudio de un fármaco, pero no después. Y no es por capricho, es que se exigen estudios con animales para poder comprobar una terapia”.

La propia industria está interesada en superar los experimentos con animales, más largos y en general más caros. Para limitar estos inconvenientes está comenzando por ejemplo a usar ratones modificados que desarrollan tumores a mucha más velocidad. Pero, “¿cuál es la relevancia científica de esos modelos?”, se preguntó Borràs. “Cuando se habla de que lo *in vivo* es impreciso es cierto (dos terceras partes de los fármacos que se aprueban en

animales terminan fracasando). Pero cuidado, al menos de momento, lo *ex vivo* lo es mucho más”, advierte.

---

## LA MEDICINA REGENERATIVA COMO BASE DE LA INVESTIGACIÓN DEL FUTURO

---

Si se habla de células madre o de órganos de laboratorio se suele pensar en trasplantes y medicina regenerativa, pero las mismas herramientas que pueden servir para crear nuevos tejidos son a la vez una gran esperanza para la investigación.

“La mayoría de los tratamientos actuales se han diseñado teniendo en cuenta un *paciente medio*”, comenta Josep Samitier, director del **Instituto de Bioingeniería de Cataluña** (IBEC) y uno de los líderes científicos del B·Debate. Sin embargo, “esto está cambiando con la llegada de la medicina de precisión, que tiene en cuenta las diferencias de las personas en cuanto a su genética, su entorno o sus estilos de vida”.

Las células iPS (células pluripotentes inducidas) son la gran esperanza de la medicina regenerativa, y ofrecen nuevas posibilidades para la tan buscada medicina de precisión. Estas células, obtenidas por primera vez en 2006 —y por las que el japonés Yamanaka ganó el Nobel de Medicina en 2012—, constituyen una vuelta a los orígenes. Con la inclusión de apenas cuatro genes se consigue que células diferenciadas de diferentes tejidos pasen a ser prácticamente células embrionarias, mucho más flexibles y capaces de volver a formar casi cualquier tipo celular. Eso supone una gran ventaja en la era de la medicina personalizada, porque permite usar células del propio paciente, o de pacientes con características similares. Eso es lo que ha hecho por ejemplo el equipo de Ángel Raya —director del **Centro de Medicina Regenerativa en Barcelona**— con [la enfermedad de Parkinson](#), analizando formas diferentes de la enfermedad mediante células iPS procedentes de la piel y reconvertidas a neuronas. Su uso no está exento de problemas, pero según el propio Raya “la gran ventaja de esta técnica es que de alguna manera obtenemos las células del paciente cuando nació, mucho antes de que desarrollara la enfermedad, y desde ahí podemos recapitular el proceso por el que enfermó”.

Otra opción complementaria es, a partir también de células pluripotentes, recrear órganos en el laboratorio, asemejar los tipos celulares y las estructuras que forman. Ese es un objetivo último de la medicina regenerativa, pero también de la investigación en sí,



porque permitiría reproducir con mayor fidelidad las características y el ambiente en el que trabajan nuestros tejidos. Aunque aún se está lejos de crear órganos funcionales, ya existen pequeños *organoides* de [corazón](#), riñón o incluso de [cerebro](#), entre otros, generalmente contruidos rellenando con células una estructura previa en tres dimensiones. James Kirkpatrick, profesor emérito de patología en la **Universidad Johannes Gutenberg de Mainz**, admite que aún presentan dificultades derivadas “del uso de diversos tipos celulares, así como del problema de recrear la vascularización y las barreras”, las zonas de intercambio dentro de los órganos. También está el tamaño: “para *alimentarlos* sin vasos sanguíneos es necesario hacerlo mediante difusión de sustancias, y eso hace que tengan que ser forzosamente pequeños”, puntualiza Samitier.

Otra alternativa consiste en reproducir ‘[órganos en chips](#)’, recrear el comportamiento de un órgano en sistemas llamados de microfluidos, pequeñas cámaras rellenas de diferentes tipos celulares que se comunican entre sí y que prometen superar algunas de las dificultades de los organoides en 3D: por ejemplo, pueden recrear fuerzas físicas de compresión y reproducir sistemas de transporte celular. Como afirma Roger Kamm, profesor de Ingeniería Biológica y Mecánica en el **MIT de Massachussets**, “son verdaderos sistemas de ingeniería, al contrario de los organoides, en los que se opta por dejar a la naturaleza que haga su trabajo”. Para Samitier, estos órganos en chips “serán más útiles porque otorgan más libertad y permiten ensayos con mayor número de fármacos, mientras que los organoides seguramente tengan más relevancia en la medicina regenerativa”. En cualquiera de los dos casos, el propio Kamm se muestra al mismo tiempo cauto y optimista: “ya existen modelos, pero aún deben mejorar mucho. Las farmacéuticas terminarán adaptándose a usarlos, pero aún tardarán un tiempo”.

---

## MODELOS ANIMALES, (TODAVÍA) UNA NECESIDAD

---

A pesar de los avances en nuevos modelos, el uso de animales se sigue considerando necesario y continúa siendo una constante en la investigación. Incluso se han puesto en marcha [enormes proyectos](#) que buscan ahondar en la información que nos pueden aportar. Por ejemplo, para desentrañar la función de todos aquellos genes de los que desconocemos su acción, que aún son 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.

Ese es el caso, por ejemplo, del [International Mouse Phenotyping Consortium](#) (IMPC), un enorme consorcio cuya meta es tan aparentemente simple como compleja en la realidad: comprobar, por separado, el efecto de eliminar o modificar cada uno de los 20.000 genes de un ratón. Hasta el momento lo han hecho ya con 2.500, y en un par de años esperan llegar a los 5.000. Fruto de estos estudios se han hallado modelos de ratón para varias enfermedades raras que apenas podían estudiarse, comprobándose que al menos dos terceras partes de los genes no tienen una función única. La propia organización del proyecto se ha propuesto que sirva [como base](#) para la ambiciosa '[Iniciativa para la Medicina de Precisión](#)', lanzada por el presidente Obama y que pretende analizar una ingente cantidad de datos de al menos un millón de personas en los próximos años.

La experimentación con animales se está utilizando también para investigar cuestiones biológicas que parecían zanjadas, como la herencia de los caracteres adquiridos. Como comenta Martin M. Hrabe de Angelis, director del **Institute for Experimental Genetics en Munich**, “el 9% de la población es diabética. Y para el 2030 se prevé que los enfermos aumenten en un 64%”. Es una epidemia tan grande que posiblemente haya elementos más allá de un cambio en el estilo de vida. De Angelis, fundador del **German Mouse Clinic**, una iniciativa que también participa en el IMPC, investiga si hay una base para “una transmisión no genética de la enfermedad, una transmisión dependiente de la dieta” ([epigenética](#), por tanto). [Algunos estudios](#) indican que abuelos que habían seguido una dieta rica en grasas solían tener más nietos diabéticos, y estudios con animales han visto [varias veces](#) que si los padres (masculinos, por tanto no hay un efecto debido a la gestación) se alimentan con ese tipo de dietas los hijos tienen más tendencia a sufrir diabetes. Y que esa tendencia podría ser transmitida a través de cambios [en el esperma](#).

Pero nada de esto está todavía claro. La naturaleza tiende a protegerse de estos cambios: es lo que se llama la barrera de Weissmann e implica, por ejemplo, que cuando se forman los gametos —los óvulos y los espermatozoides— se borren casi todas las marcas depositadas sobre el ADN durante la vida de un individuo. Quizás algunas puedan transmitirse, pero no es fácil estudiarlo ya que hay que tener en cuenta otros factores como el ambiente en el útero, los diferentes cuidados que reciban los descendientes o la propia composición de la leche materna.

De momento, tal y como confirma Josep Samitier: “algunos estudios podrán realizarse sin el uso de animales, permitiendo así racionalizar y disminuir su uso. Pero seguirán haciendo falta, como mínimo antes de que un medicamento podamos probarlo en los humanos”.

## **Hacia un humano virtual: células u ordenadores**

El proyecto '[Humano Fisiológico Virtual](#)' (VPH por sus siglas en inglés) pretende estudiar el cuerpo humano a partir de modelos matemáticos generados por ordenador. Eso haría posible no solo entenderlo mejor, sino poder diseñar estrategias de tratamiento personalizadas según nuestras características más particulares. En palabras de Josep Samitier, sería comparable a “coger toda la información disponible y diseñar la construcción de un avión a partir de sus piezas y sistemas, incluido un simulador de vuelo que permitiera practicar el pilotaje”. En la práctica las ambiciones no son tan extensas y se concentran en áreas como la diabetes o la osteoporosis, pero el fin es muy ambicioso y eso despierta controversias. En B·Debate, científicos del campo de la biología como Ángel Raya dudaron de la aplicación tan optimista de modelos matemáticos, asegurando que para investigar las causas de las enfermedades no se puede ir solo a las matemáticas, sino a la célula y el mundo real. Liesbet Geris, profesora de Biomecánica en las universidades de Lieja y Lovaina y miembro del proyecto VPH, considera sin embargo que no es una competición sino una colaboración: los modelos matemáticos usan la información de la biología experimental. Además, como sucede en la naturaleza, “en los modelos pueden aparecer también propiedades emergentes. Es lo que sucede, por ejemplo, en las redes de genes, redes que no pueden contenerse en una sola cabeza”.