

Sinopsi

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

October, 1st and 2nd, 2015

COSMOCAIXA BARCELONA. C/ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

B-DEBATE IS AN INITIATIVE OF:



WITH THE COLLABORATION OF:



www.bdebate.org

LES NOVES EINES

PER A LA INVESTIGACIÓ DEL FUTUR

La investigació biomèdica ha avançat enormement en els últims anys, però queden llargs camins per explorar. Un factor que se sol considerar limitant és la tecnologia utilitzada per a la recerca, que és la que permet no només accedir a majors quantitats d'informació, sinó també fer-la més fiable.

Una eina controvertida de recerca és l'ús d'animals, sotmès a discussions ètiques i que moltes vegades no reflecteix la realitat del cos humà. Per substituir o complementar la recerca en animals s'estan desenvolupant ja miniòrgans de laboratori, organoides i "òrgans en xips" que permetin una experimentació més directa i real; s'usen cèl·lules iPS, cèl·lules reprogramades per retornar-les pràcticament al seu estat original quan van començar en l'embrió; i es treballa en models matemàtics amb l'objectiu final de crear un "humà virtual" que pugui ser estudiat directament en un ordinador. Paral·lelament, s'estudien per exemple ratolins modificats gen a gen per identificar funcions encara desconegudes d'aquests animals.

Per debatre aquests avenços, alguns dels millors experts internacionals es van reunir en un B•Debate, una iniciativa de Biocat i de l'Obra Social "la Caixa" per promoure el debat científic.

CONCLUSIONS:

- ✓ Iniciatives ciutadanes estan proposant la prohibició de l'ús d'animals amb finalitats de recerca. No obstant això, la Comissió Europea afirma que ara mateix no és possible, i estableix una sèrie de recomanacions per racionalitzar el seu ús.
- ✓ Es busquen noves eines que permetin una investigació més fiable. Entre elles hi ha l'ús de cèl·lules mare, d'organoides o fins i tot d'òrgans en un xip'.
- ✓ Projectes com el de l'Humà Fisiològic Virtual pretenen estudiar el cos humà a través de models matemàtics generats per ordinador.
- ✓ Mentrestant, l'ús d'animals continua sent necessari. En aquest sentit, han nascut grans projectes per millorar aquest ús: per exemple, identificar la funció de cada un dels 20.000 gens d'un ratolí, extrapolar-i comparar-los amb els dels humans.

CAP A UNA INVESTIGACIÓ SENSE ANIMALS?

Al juny de 2015, la **Comissió Europea** va [rebutjar una iniciativa ciutadana](#) que havia recollit gairebé 1,2 milions de signatures contra l'experimentació amb animals. Els motius per demanar la prohibició eren tant ètics com per una fiabilitat en dubte. La Comissió, però, va considerar que "ara seria prematur prohibir completament la investigació amb animals a la Unió Europea", i remetia a una [directiva de l'any 2010](#), que ja plantejava una regulació més estricta de la seva utilització (la regulació es refereix a mamífers, ja que no considera els peixos o les mosques organismes *in vivo*). Els científics espanyols han reduït l'ús d'animals de 1,4 milions el 2009 a 920.000 el 2013, en part a causa de la nova legislació.

Per Elisabet Berggren, cap de l'àrea de toxicologia a l'**Institute for Health and Consumer Protection**, "potser es pugui substituir el nombre d'animals per tests *in vitro* abans d'arribar a la fase d'assajos clínics. Però per això cal pensar i planificar millor els experiments ". Berggren va recordar a més dues recomanacions de la Comissió Europea: la necessitat de compartir més dades i de millorar el desenvolupament de mètodes alternatius. Una de les iniciatives per aconseguir això últim és el projecte [Seurat-1](#), nascut a partir de la prohibició d'usar qualsevol tipus d'experimentació animal per a la investigació en cosmètics, i que pretén desenvolupar mètodes que puguin ser usats també en altres àrees.

No obstant això, altres experts no són tan optimistes. Per Fàtima Bosch, directora del **Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica** a la Universitat Autònoma de Barcelona, "potser alguns d'aquests mètodes alternatius puguin servir per valorar la toxicitat dels medicaments, però no la seva eficàcia. Per això es necessiten experiments *in vivo* ".

De la mateixa opinió és Miquel Borràs, professor de toxicologia a la **Universitat de Barcelona**. "Els mètodes alternatius tenen tot el sentit del món en la primera fase de l'estudi d'un fàrmac, però no després. I no és per capritx, és que s'exigeixen estudis amb animals per poder comprovar una teràpia ".

La mateixa indústria està interessada en superar els experiments amb animals, perquè són més llargs i en general més cars. Per aquest motiu, i per limitar aquests inconvenients, s'està començant, per exemple, a fer servir ratolins modificats que desenvolupen tumors a

molta més velocitat. Però, "quina és la rellevància científica d'aquests models?", es pregunta Borràs. "Quan es parla que el *in vivo* és imprecís és cert (dues tercers parts dels fàrmacs que s'aproven en animals acaben fracassant). Però compte, almenys de moment, el *ex vivo* ho és molt més ", adverteix.

LA MEDICINA REGENERATIVA COM A BASE DE LA INVESTIGACIÓ DEL FUTUR

Si es parla de cèl·lules mare o d'òrgans de laboratori se sol pensar en trasplantaments i medicina regenerativa, però les mateixes eines que poden servir per crear nous teixits són alhora una gran esperança per a la investigació.

"La majoria dels tractaments actuals s'han dissenyat tenint en compte un pacient mig", comenta Josep Samitier, director de l'**Institut de Bioenginyeria de Catalunya** (IBEC) i un dels líders científics del B·Debate. No obstant, "això està canviant amb l'arribada de la medicina de precisió, que té en compte les diferències de les persones pel que fa a la seva genètica, el seu entorn o els seus estils de vida".

Les cèl·lules iPS (cèl·lules pluripotents induïdes) són la gran esperança de la medicina regenerativa, i ofereixen noves possibilitats per a la tan buscada medicina de precisió. Aquestes cèl·lules, obtingudes per primera vegada el 2006 -i per les que el japonès Yamanaka va guanyar el premi Nobel de Medicina en 2012-, constitueixen un retorn als orígens. Amb la inclusió de només quatre gens s'aconsegueix que cèl·lules diferenciades (adultes, en certa manera) de diferents teixits passin a ser pràcticament cèl·lules embrionàries, molt més flexibles i capaços de tornar a formar gairebé qualsevol tipus cel·lular. Això suposa un gran avantatge en l'era de la medicina personalitzada, perquè permet utilitzar cèl·lules del propi pacient, o de pacients amb característiques similars. Això és el que ha fet per exemple l'equip d'Ángel Raya -director del **Centre de Medicina Regenerativa a Barcelona**- amb la [malaltia de Parkinson](#), analitzant formes diferents de la malaltia mitjançant cèl·lules iPS procedents de la pell i reconvertides a neurones. El seu ús no està exempt de problemes, però segons el mateix Ratlla "el gran avantatge d'aquesta tècnica és que d'alguna manera obtenim les cèl·lules del pacient quan va néixer, molt abans que desenvolupés la malaltia, i des d'aquí podem recapitular el procés pel qual va emmalaltir".

Una altra opció complementària és, a partir també de cèl·lules pluripotents, recrear òrgans al laboratori, imitar els tipus cel·lulars i les estructures que formen. Aquest és un objectiu últim de la medicina regenerativa, però també de la investigació en si, perquè permetria reproduir amb major fidelitat les característiques i l'ambient en el qual treballen els nostres teixits. Tot i que encara s'està lluny de crear òrgans funcionals, ja hi ha petits organoides de [cor](#), ronyó o fins i tot de [cervell](#), entre d'altres, generalment construïts omplint amb cèl·lules una estructura prèvia en tres dimensions. James Kirkpatrick, professor emèrit de patologia a la **Universitat Johannes Gutenberg de Mainz**, admet que encara presenten dificultats derivades "de l'ús de diversos tipus cel·lulars, així com del problema de recrear la vascularització i les barreres", les zones d'intercanvi dins dels òrgans . També hi ha la qüestió de la mida: "per alimentar sense vasos sanguinis cal fer-ho mitjançant difusió de substàncies, i això fa que hagin de ser forçosament petits", puntualitza Samitier.

Una altra alternativa consisteix a reproduir "[òrgans en xips](#)", recrear el comportament d'un òrgan en sistemes anomenats de microfluids, petites càmeres farcides de diferents tipus cel·lulars que es comuniquen entre si i que prometen superar algunes de les dificultats dels organoides en 3D: per exemple, poden recrear forces físiques de compressió i reproduir sistemes de transport cel·lular. Com afirma Roger Kamm, professor d'Enginyeria Biològica i Mecànica al **MIT de Massachussets**, "són veritables sistemes d'enginyeria, al contrari dels organoides, en els quals s'opta per deixar a la naturalesa que faci la seva feina". Per Samitier, aquests òrgans en xips "seran més útils perquè atorguen més llibertat i permeten assajos amb major nombre de fàrmacs, mentre que els organoides segurament tinguin més rellevància en la medicina regenerativa". En qualsevol dels dos casos, el mateix Kamm es mostra alhora caut i optimista: "ja existeixen models, però encara han de millorar molt. Les farmacèutiques acabaran adaptant-se a usar-los, però encara trigaran un temps ".

MODELS ANIMALES, (ENCARA) UNA NECESSITAT

Malgrat els avenços en nous models, l'ús d'animals segueix sent necessari i continua sent una constant en la investigació. Fins i tot s'han posat en marxa [enormes projectes](#) que busquen aprofundir en la informació que ens poden aportar. Per exemple, per desxifrar la

funció de tots aquells gens dels quals en desconeixem la seva acció, que encara són la majoria. I, de passada, per comprovar les semblances de les seves funcions entre els humans i els ratolins, l'espasa de Dàmocles de la investigació animal.

Aquest és el cas, per exemple, de [l'International Mouse Phenotyping Consortium](#) (IMPC), un enorme consorci amb una meta tan aparentment simple com complexa a la realitat: comprovar, per separat, l'efecte d'eliminar o modificar cadascun dels 20.000 gens de un ratolí. Fins al moment ho han fet ja amb 2.500, i en un parell d'anys esperen arribar als 5.000. Fruit d'aquests estudis s'han trobat models de ratolí per a diverses malalties rares que gairebé no podien estudiar-se, comprovant que almenys dues terceres parts dels gens no tenen una funció única. La mateixa organització del projecte s'ha proposat que serveixi [com a base](#) per a l'ambiciosa ['Iniciativa per a la Medicina de Precisió'](#), llançada pel president Obama i que pretén analitzar una ingent quantitat de dades d'almenys un milió de persones en els propers anys.

L'experimentació amb animals s'està utilitzant també per investigar qüestions biològiques que semblaven tancades, com l'herència dels caràcters adquirits. Com comenta Martin M. Hrabe de Angelis, director de l'**Institute for Experimental Genetics** a Munic, "el 9% de la població és diabètica. I per al 2030 es preveu que els malalts augmentin en un 64%". És una epidèmia tan gran que possiblement hi hagi elements més enllà d'un canvi en l'estil de vida. De Angelis, fundador del **German Mouse Clinic**, una iniciativa que també participa en l'IMPC, investiga si hi ha una base per a "una transmissió no genètica de la malaltia, una transmissió dependent de la dieta" ([epigenètica](#), per tant). [Alguns estudis](#) indiquen que avis que havien seguit una dieta rica en greixos solien tenir més néts diabètics, i estudis amb animals han vist [diverses vegades](#) que si els pares (masculins, per tant no hi ha un efecte a causa de la gestació) s'alimenten amb aquest tipus de dietes dels fills tenen més tendència a patir diabetis. I que aquesta tendència podria ser transmesa a través de canvis [en l'esperma](#).

Però res d'això està encara clar. La naturalesa tendeix a protegir d'aquests canvis: és el que s'anomena la barrera de Weissmann i implica, per exemple, que quan es formen els gàmetes -els òvuls i els espermatozoides- s'esborrin gairebé totes les marques dipositades sobre l'ADN durant la vida d'un individu. Potser algunes es puguin transmetre, però no és fàcil estudiar-ho ja que cal tenir en compte altres factors com l'ambient a l'úter, les diferents cures que reben els descendents o la mateixa composició de la llet materna.

De moment, tal com confirma Josep Samitier: "alguns estudis podran realitzar-se sense l'ús d'animals, permetent així racionalitzar i disminuir el seu ús. Però seguiran fent falta, com a mínim abans que puguem provar un medicament en humans".

Cap a un humà virtual: Cèl·lules o ordinadors

El projecte 'Humà Fisiològic Virtual' (VPH per les sigles en anglès) pretén estudiar el cos humà a partir de models matemàtics generats per ordinador. Això faria possible no només entendre-ho millor, sinó poder dissenyar estratègies de tractament personalitzades segons les nostres característiques més particulars. En paraules de Josep Samitier, seria comparable a "agafar tota la informació disponible i dissenyar la construcció d'un avió a partir de les seves peces i sistemes, inclòs un simulador de vol que permetés practicar el pilotatge". A la pràctica les ambicions no són tan extenses i es concentren en àrees com la diabetis o l'osteoporosi, però la finalitat és molt ambiciosa i això desperta controvèrsies. Al B·Debate, científics del camp de la biologia com Ángel Raya van dubtar de l'aplicació tan optimista de models matemàtics, assegurant que per investigar les causes de les malalties no es pot anar sol a les matemàtiques, sinó a la cèl·lula i el món real. Liesbet Geris, professora de Biomecànica a les universitats de Lieja i Lovaina i membre del projecte VPH, considera, però, que no és una competició sinó una col·laboració: els models matemàtics fan servir la informació de la biologia experimental. A més, com succeeix a la natura, "en els models poden aparèixer també propietats emergents. És el que passa, per exemple, en les xarxes de gens, xarxes que no poden contenir-se en un sol cap".