

26 DE SEPTIEMBRE DE 08

Nuevo modelo en cerdo podría mejorar la comprensión de la fibrosis quística

Por más de una década, investigadores han utilizado ratones para aprender la forma en la que se desarrolla y progresa la fibrosis quística. Aunque el modelo en ratón de la enfermedad ha llevado a descubrimientos importantes sobre las raíces moleculares de la fibrosis quística, hace mucho tiempo que los investigadores reconocen la necesidad de un modelo que se asemeje más a la enfermedad que se observa típicamente en humanos.

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han desarrollado un nuevo modelo de fibrosis quística en cerdos que imita de forma más precisa las características de la enfermedad que se observan en infantes humanos.

"Espero que este modelo nos ayude a crear mejores análisis, terapias basadas en mecanismos y estrategias para la prevención."

- **Michael J. Welsh**

El investigador del HHMI Michael J. Welsh, en la Universidad de Iowa, y sus colaboradores en la Universidad de Missouri publicaron el desarrollo del modelo porcino de la fibrosis quística en el número del 26 de septiembre de 2008, de la revista *Science*.

Al menos en el recién nacido, el modelo porcino parece reflejar la enfermedad en personas, dice Welsh. Espera que el nuevo modelo les permita a los científicos biomédicos comprender mejor la enfermedad.

“Espero que este modelo nos ayude a crear mejores análisis, terapias basadas en mecanismos y estrategias para la prevención”, dijo Welsh. Agregó que una metodología más agresiva para la terapia ya ha mejorado la calidad de vida de pacientes con fibrosis quística. “Las cosas han mejorado mucho pero todavía tenemos mucho por lograr”.

La fibrosis quística fue identificada por primera vez como un síndrome clínico en 1938. En 1989, unos investigadores demostraron que la enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína CFTR (por sus siglas en inglés), que es el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. El CFTR es un canal de cloruro que controla el movimiento de sal y agua a través de las células que revisten las superficies del cuerpo.

En humanos, los síntomas de la fibrosis quística se manifiestan, frecuentemente, en la infancia y la niñez. La enfermedad afecta pulmones, páncreas, intestinos e hígado, causando discapacidad a medida que fallan esos órganos. Sin canales de CFTR funcionales, el cuerpo no puede realizar el proceso normal de mover iones de cloruro y bicarbonato hacia adentro y afuera de células que revisten los órganos que son afectados por la fibrosis quística. En los pulmones, la pérdida de transporte de sal normal interrumpe el sistema de defensa que protege las vías respiratorias de infecciones bacterianas. Como resultado, las bacterias prosperan en la espesa mucosa.

Tan pronto como se descubrió la mutación genética subyacente a la fibrosis quística en los años 1980, científicos comenzaron a utilizar esa información para crear modelos de ratón para estudiar la enfermedad en el laboratorio. “Si se quiere comprender la fibrosis quística, se necesitan buenos modelos”, dijo Welsh.

La comprensión de los científicos de la enfermedad ha mejorado mucho gracias a modelos en ratón y estudios clínicos elegantes, según dice Welsh. Pero el modelo en ratón nunca reprodujo fehacientemente los síntomas de la enfermedad observada en humanos. Y los estudios clínicos están limitados en su capacidad de determinar la etiología y progresión de la fibrosis quística en pacientes humanos.

“El ratón nos ha enseñado muchísimo”, explicó Welsh. “Pero los ratones no se enferman de enfermedades pancreáticas. Los ratones no contraen la enfermedad pulmonar fibrosis quística. Los ratones no contraen enfermedades hepáticas, y la lista continúa. No se conoce la razón por la que el ratón no tiene un fenotipo de fibrosis quística típico”.

Él y otros investigadores pensaban que el modelo porcino podría ser significativamente mejor que los modelos de fibrosis quística que utilizan ratón y tejido humano, porque los cerdos están más cerca de los humanos en términos de anatomía, fisiología, bioquímica, tamaño, largo de vida y genética que los ratones.

Para desarrollar el nuevo modelo, Welsh y sus colegas de la Universidad de Iowa y de la Universidad de Missouri perturbaron el gen *CFTR* en las células de cerdo y luego clonaron las células alteradas para producir cerdos con una copia mala del gen, imitando el contexto genético de los portadores humanos. Utilizando técnicas de cruce convencional, produjeron cerdos con dos genes mutados y muchas de las características de la fibrosis quística, entre las que se encuentran el daño en el canal iónico y un tipo de obstrucción intestinal que se observa con frecuencia en recién nacidos con fibrosis quística. Al igual que las personas, los cerdos también presentaron páncreas, hígado y vesícula biliar anormales.

Welsh dijo que el modelo en cerdo podría permitir que los investigadores sigan la progresión de la enfermedad, una tarea que no puede lograrse en pacientes humanos. Los cerdos con fibrosis quística nacen con pulmones sanos. Los humanos con fibrosis quística también nacen con pulmones normales, pero luego desarrollan infección e inflamación progresivas. Welsh espera que a medida que los cerdos estén expuestos al ambiente y a las bacterias y virus, sea posible identificar la forma en la que se afecta el sistema pulmonar y descubrir los factores de iniciación que son responsables de la enfermedad.

“Al nacer, los pulmones de estos cerdos están bien”, dijo Welsh. “Tendremos que ver lo que sucede con el tiempo. Todavía no sabemos si van a desarrollar enfermedad pulmonar”.

Con la utilización del cerdo, los científicos tendrán una mejor oportunidad para seguir el curso de la enfermedad a medida que los animales envejecen, dijo Welsh. “Queremos comprender mejor la patogénesis de la enfermedad. Esperamos que ese conocimiento lleve a mejores terapias y prevenciones para personas con fibrosis quística”.