

Oveja y cerdo como modelos en la investigación biomédica



Prof. Dr. Marcelo De las Heras
Departamento de Patología Animal
Universidad de Zaragoza

'One medicine—one pathology': are veterinary and human pathology prepared?

Robert D Cardiff^{1,2}, Jerrold M Ward³ and Stephen W Barthold^{1,2,4}

The American Medical Association and the American Veterinary Medical Association have recently approved resolutions supporting 'One Medicine' or 'One Health' that bridge the two professions. The concept is far from novel. Rudolf Virchow, the Father of Modern Pathology, and Sir William Osler, the Father of Modern Medicine, were outspoken advocates of the concept. The concept in its modern iteration was re-articulated in the 1984 edition of Calvin Schwabe's 'Veterinary Medicine and Human Health.' The veterinary and medical pathology professions are steeped in a rich history of 'One Medicine,' but they have paradoxically parted ways, leaving the discipline of pathology poorly positioned to contribute to contemporary science. The time has come for not only scientists but also all pathologists to recognize the value in comparative pathology, the consequences of ignoring the opportunity and, most importantly, the necessity of preparing future generations to meet the challenge inherent in the renewed momentum for 'One Medicine.' The impending glut of new genetically engineered mice creates an urgent need for prepared investigators and pathologists.

Laboratory Investigation (2008) **88**, 18–26; doi:10.1038/labinvest.3700695; published online 26 November 2007



Figure 2 Sir William Osler, the founder of modern medicine and of veterinary pathology, photographed while at the autopsy table. Osler is credited with coining the term 'One Medicine.' Osler began his scientific training with a veterinarian, spent 3 months with Virchow, and founded the McGill School of Veterinary Medicine. Osler autopsied his own patients. Note the lack of gloves, mask and gown. (Photo credit: 044/1 Osler Library Photography Collection, Osler Library of the History of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada).

1900

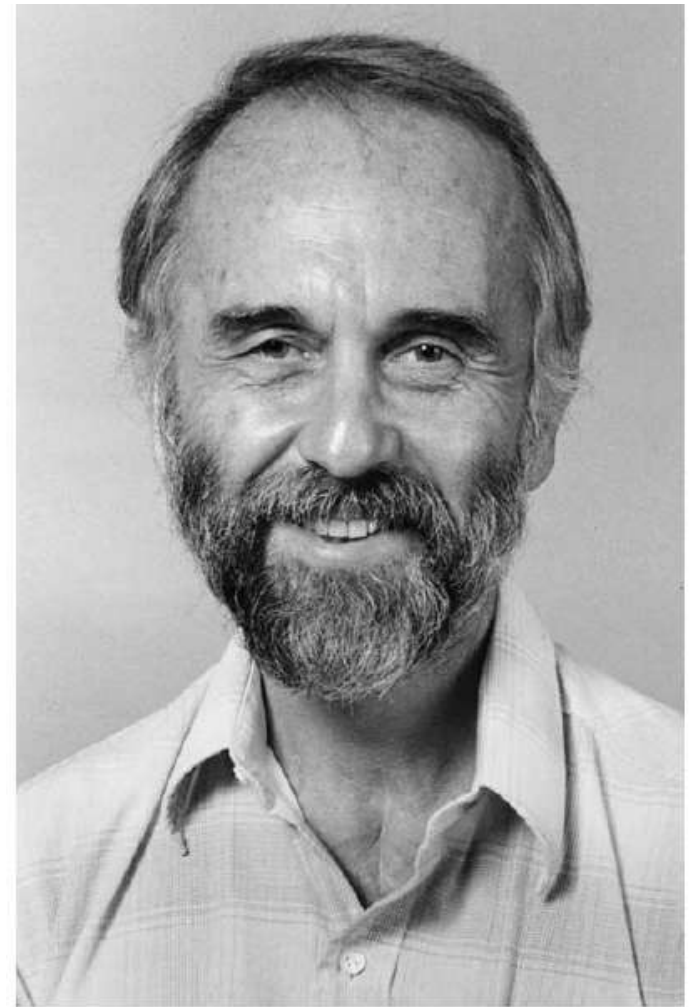
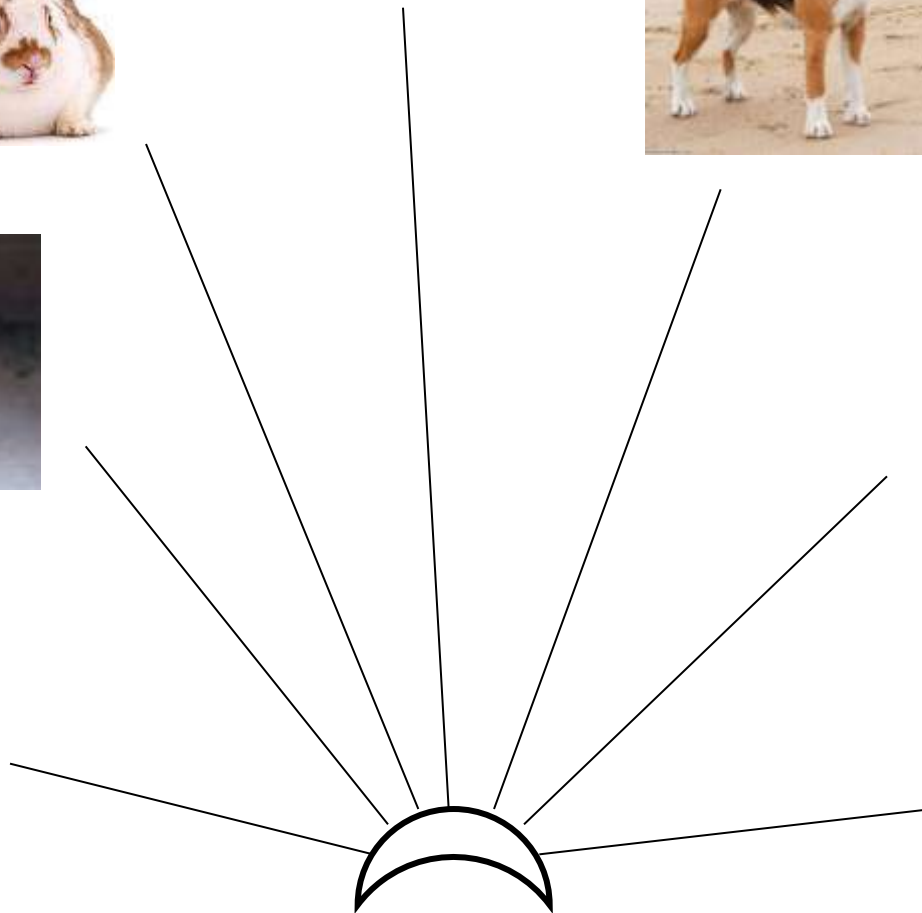


Figure 3 Calvin W Schwabe, DVM epidemiologist, is credited for the rebirth of the modern One Medicine movement. An equally colorful person, he also wrote about the close association between religions, animals and cultures and published a gourmet cookbook describing the exotic meals he enjoyed from around the world. (Courtesy of the School of Veterinary Medicine, University of California, Davis).

1984



**Modelos Animales en la
Investigación Biomédica.**

El cerdo como modelo en investigación biomédica

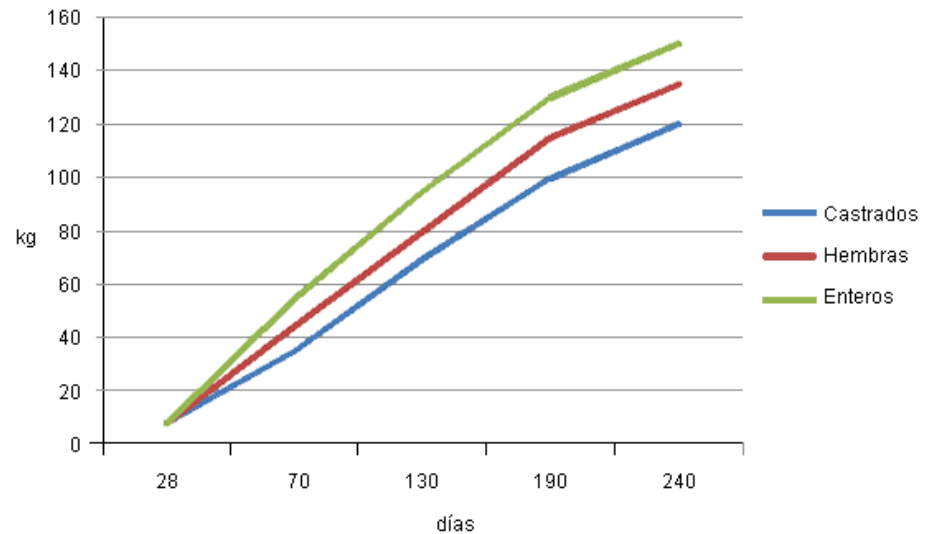
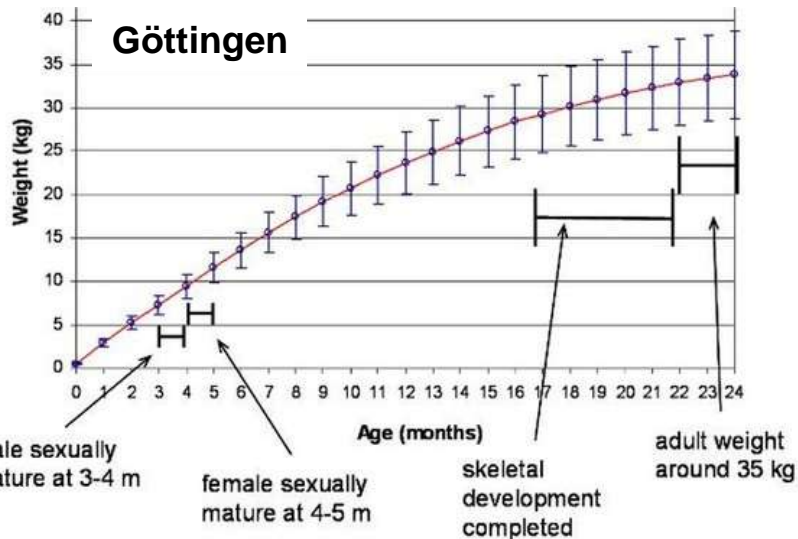


Opciones

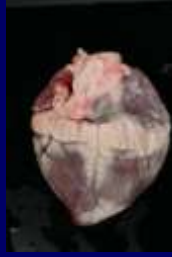
(1) Cerdos mini: Hanford(35-40, Yucatán (40-45), Göttingen (33-35)



(2) Cerdos convencionales



A. Cerdo modelo en patología cardiovascular



(1) Particularidades anatómicas

- La distribución de la sangre por la arteria coronaria es casi idéntica a la humana.
- La circulación colateral preexistente es muy pequeña y es sencillo inducir infartos experimentalmente.
- Tienen una red neuromiogénica más importante que la del hombre.
- El crecimiento del corazón y vasos desde el nacimiento hasta los 4 meses es análogo del mismo sistema en los humanos en la mitad de la adolescencia.
- El tamaño del corazón de la estirpe experimental de minicerdos Hanford maduros sexualmente es más parecida a la del hombre que otros modelos como el perro o primates.

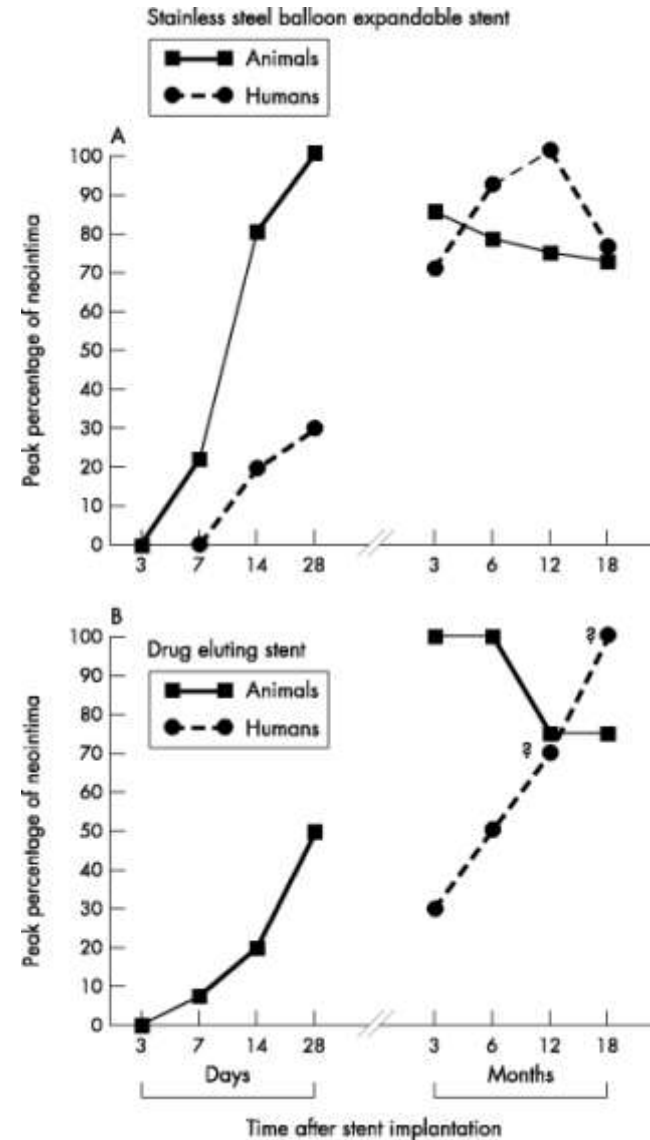
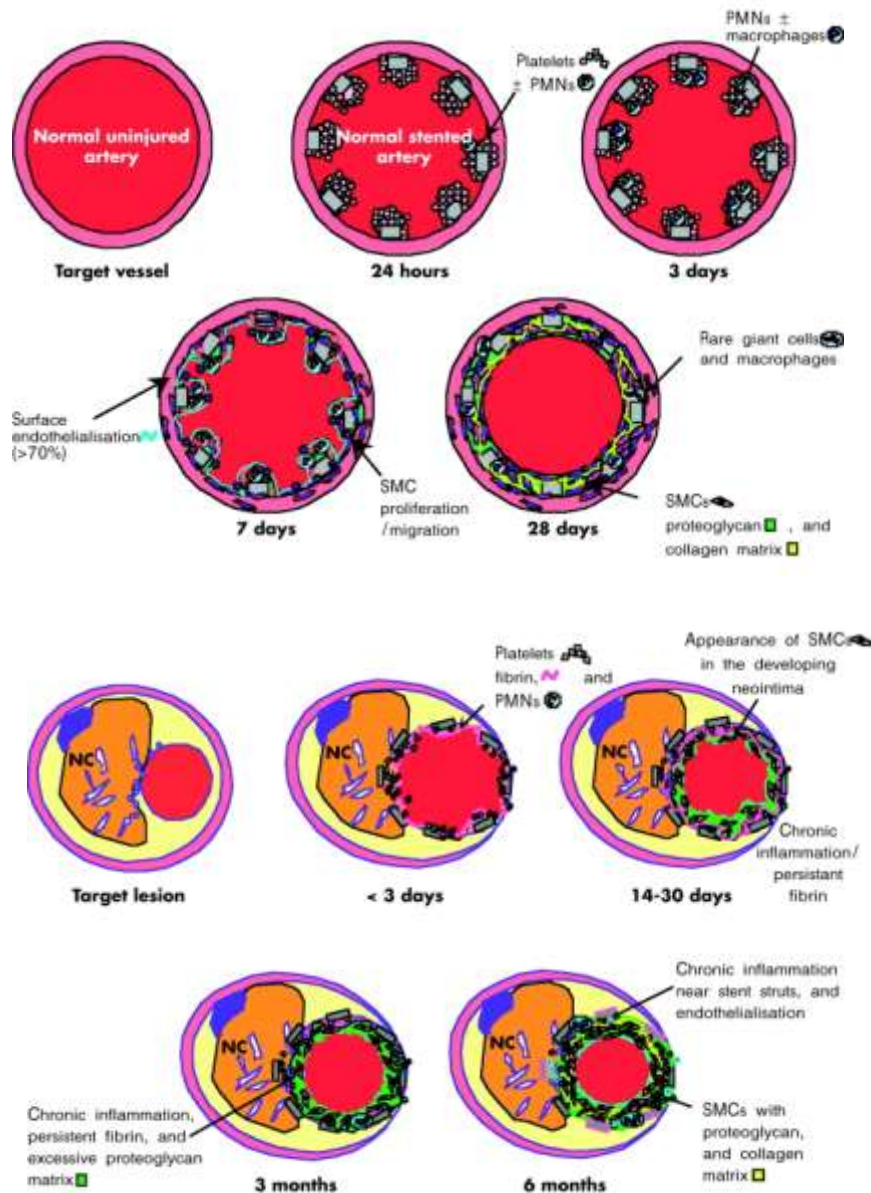
(2) Modelos principales

- Investigación y docencia de procedimientos quirúrgicos, endoscópicos,..
- Implantación de catéteres y otros aparatos de acceso vascular.
- Transplantes, infartos de miocardio, cambio de válvulas, tratamientos con células madre, xenotransplantes...



Stents carótidas de cerdo

Ilustración de respuesta vascular a un stent (drug eluting stents) en la arteria coronaria porcina y humana. (Virmani et al. Heart 2003 89:133-138)



B. Cerdo como modelo en quemaduras, cicatrización, etc de la piel.

1. Particularidades anatómicas

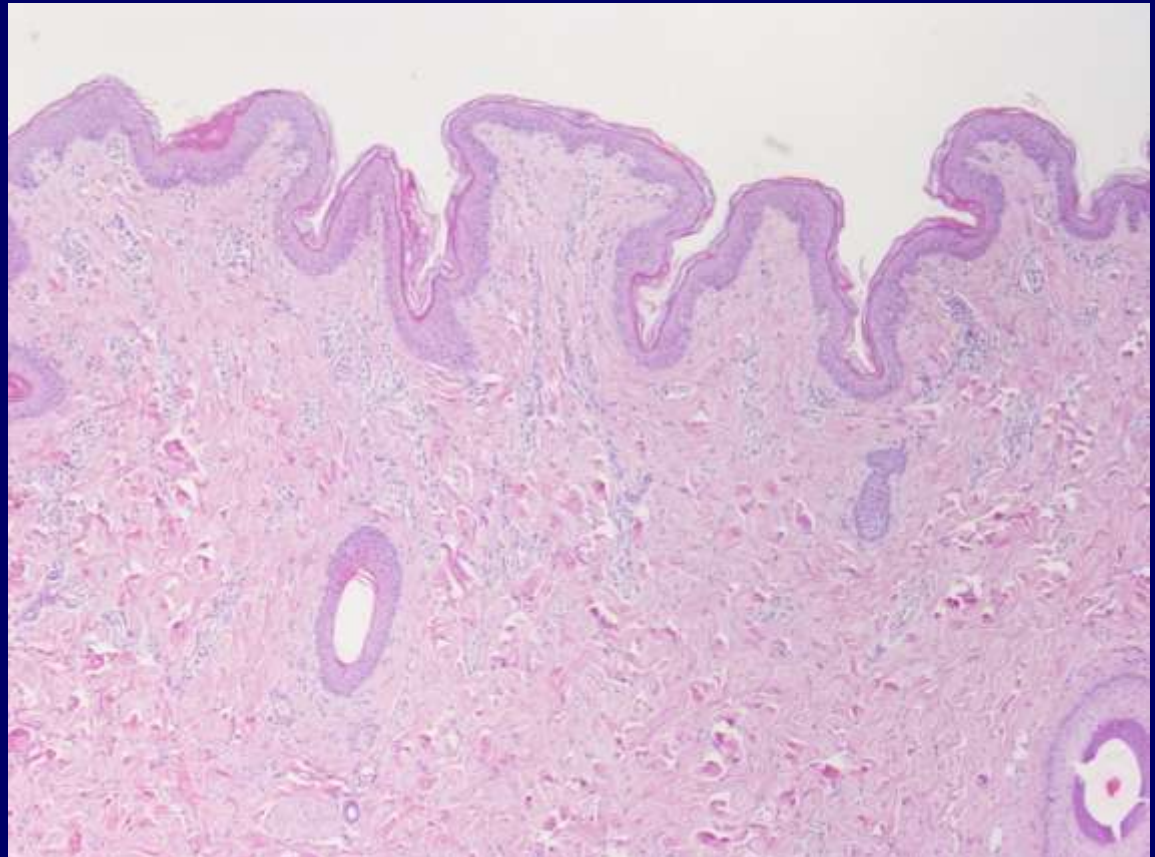
-Relación epidermis-dermis, cantidad de pelo y grosor epidérmico similar.

-La piel porcina tienen una estructura similar a la humana.

-Menos glándulas ecrinas/merocrinas.

-Similitudes en el riego sanguíneo cutáneo (aunque menos vascular), la composición del colágeno dérmico y la respuesta física y molecular a varios factores de crecimiento.

-Cicatrización primariamente por reepitelización más que por otros fenómenos.



C. Cerdo como modelo en estudios de toxicidad en el desarrollo de nuevos productos.

- Similitud anatomo-fisiología cardiovascular permite buen uso investigar posibles problemas con nuevas drogas sobre sistema cardiovascular antes de aplicación en humanos (Safety pharmacological studies).**
- La anatomía del aparato respiratorio porcino permite realizar estudios de funcionalidad con sustancias inhaladas.**
- Estudios comparando el complejo enzimático citocromo P450 del hígado porcino muestra que es posible el cerdo como modelo para estudios de biotransformación de productos.**
- Los aspectos de biología reproductiva porcina también ofrecen ventajas en estudios de toxicología en la reproducción.**
- Las similitudes en la piel hacen del cerdo un buen modelo de mecanismos inmunopatológicos e intervención farmacológica sobre estas lesiones.**



Cerdo de raza Mangalica Húngaro

La oveja como modelo en investigación biomédica



Ventajas generales de la oveja como animal de experimentación:

- *Peso corporal semejante al hombre (30-90 kilos).
- *Tamaño permite el uso de cánulas en vasos sanguíneos linfáticos, etc.
- *Se pueden tomar muestras frecuentes sin dañar al animal. Se puede tomar también bastante cantidad.
- *Hay en algunas estructuras con más similitudes anatómicas con el hombre que los modelos en roedores.
- *La anatomía de la oveja esta muy bien estudiada.
- *Buena adaptación a las condiciones de laboratorio, se recuperan bien de la anestesia.



Algunos inconvenientes:

- *Tamaño requiere infraestructuras especiales y manejo puede causar problemas ocupacionales.
- *Genoma no completamente secuenciado y carencia de reactivos aunque muchos diseñados para humana se pueden usar también en la oveja.

- *Similitud fosas nasales.
- *Canulación linfática. Investigación inmunología.
- *Modelo de infusión intratecal continúa.

*Similitudes anatómicas y Fisopatológicas.

VACUNAS Y NUEVAS RUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

ASMA

LA OVEJA SE EMPLEA COMO MODELO

QUIRÚRGICO

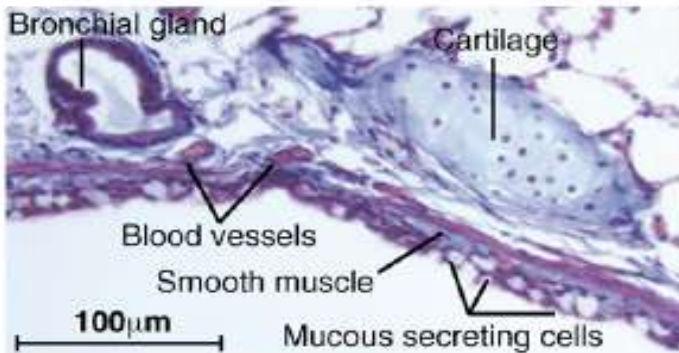
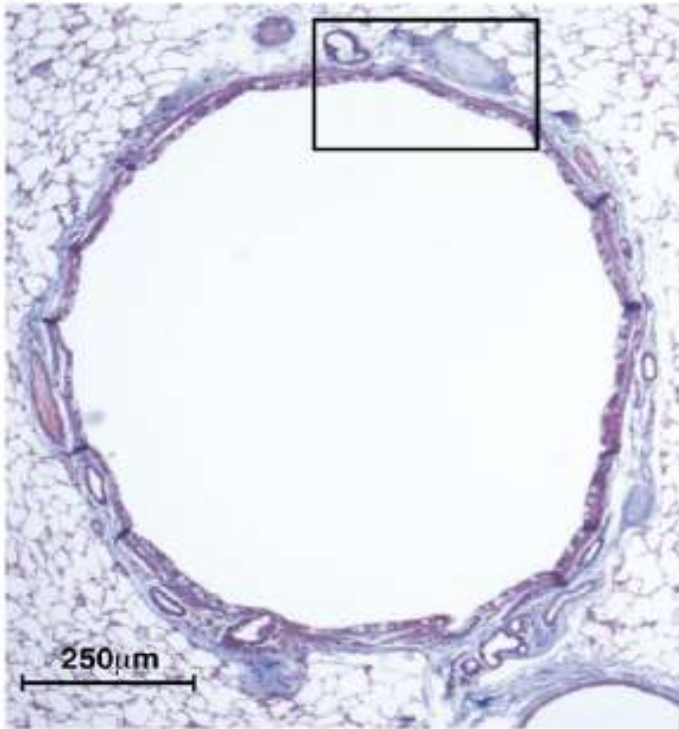
FISIOPATOLOGÍA FETAL NEONATAL

- *Corazón: anatomía y fisiología similar.
- *Ingeniería tisular ósea: discos cerámicos,...

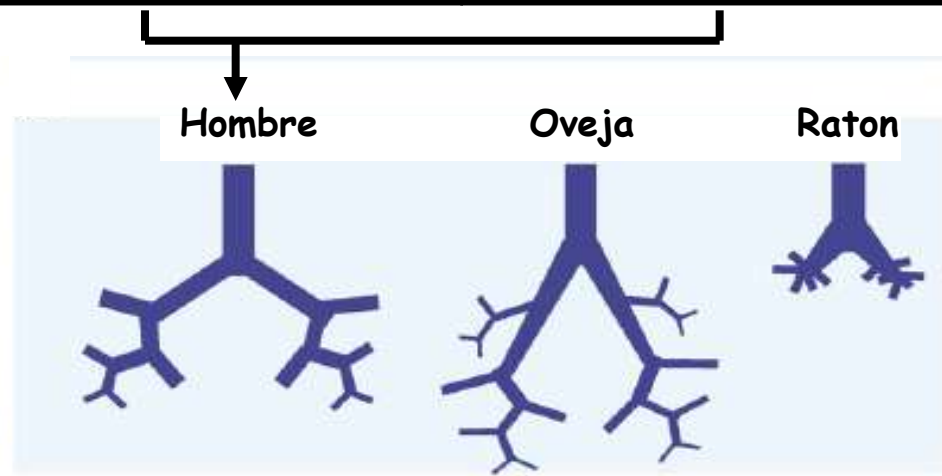
- *Desarrollo de técnicas reproductivas: Fertilización in vitro,...
- *Estudios de desarrollo fetal y neonatal.



La oveja como modelo de neoplasia pulmonar



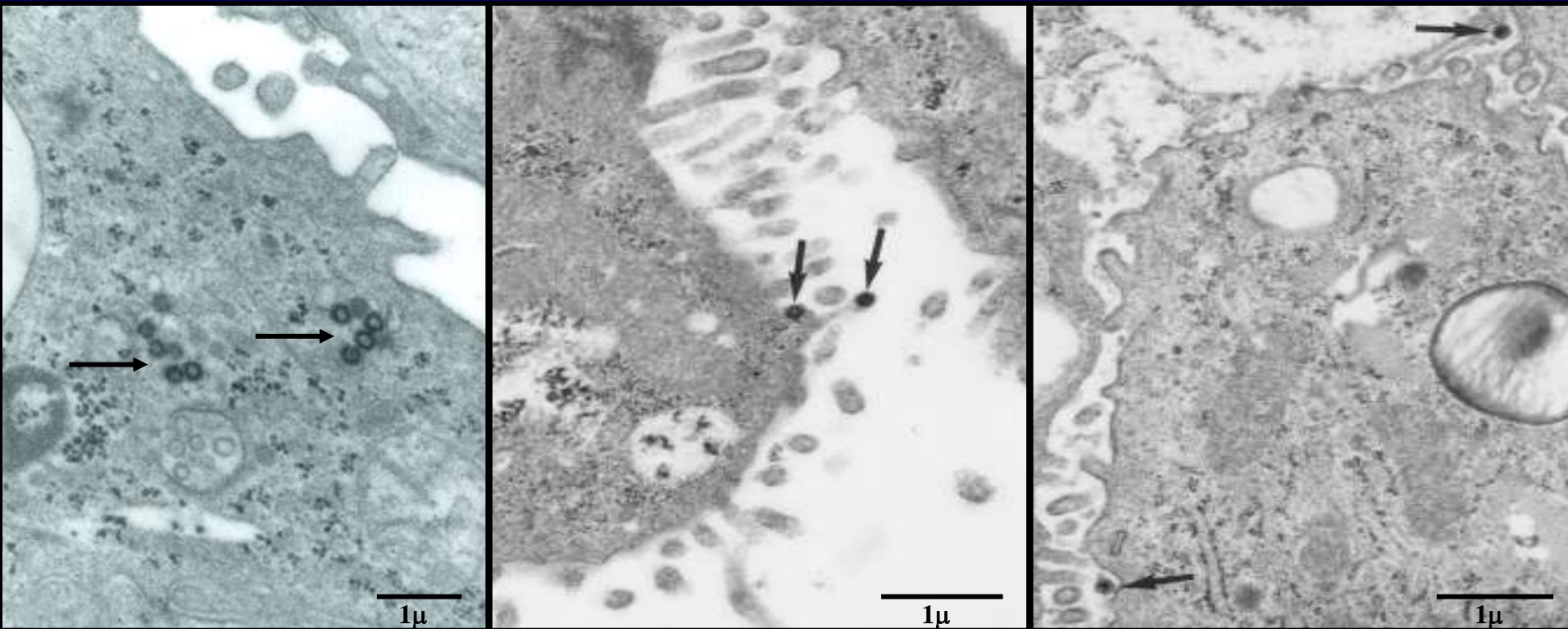
Oveja	Ratones
Alveolos similares	Alveolos similares
Tamaño vías respiratorias similar	Tamaño más pequeño
Similar distribución del cartílago	Sólo en tráquea/fosa nasal
Presencia de glándulas bronquiales	No están presentes
Distribución similar de células cebadas	Solo en vías altas
Cel. caliciformes similares	Cel caliciformes similares
Similar colágeno en vías aéreas	Similar colágeno en vías aéreas
Similar efecto de la histamina	No produce efecto
Reflejo de la tos y estornudo similar	No hay reflejo de tos o estornudo
Capilares alveolares similares	Capilares distintos



La estructura y fisiología pulmonar ofrece más similitudes con el hombre que la de los roedores.



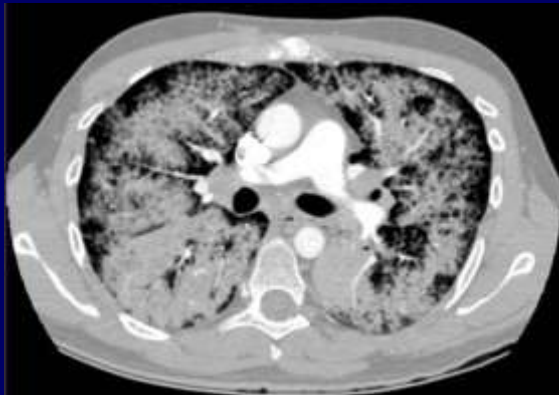
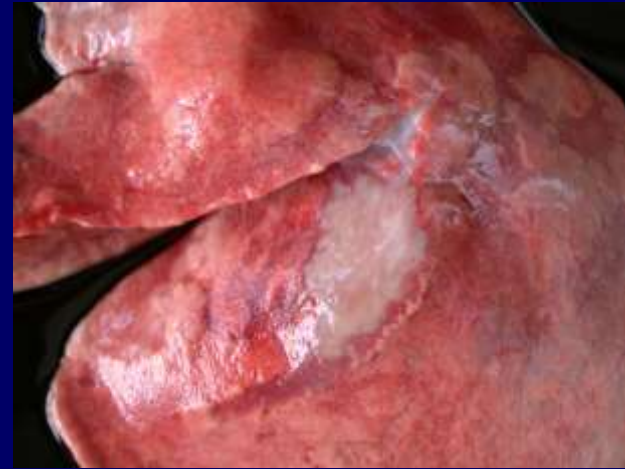
**Adenocarcinoma
pulmonar
ovino**



Jaagsiekte sheep retrovirus (JSRV)

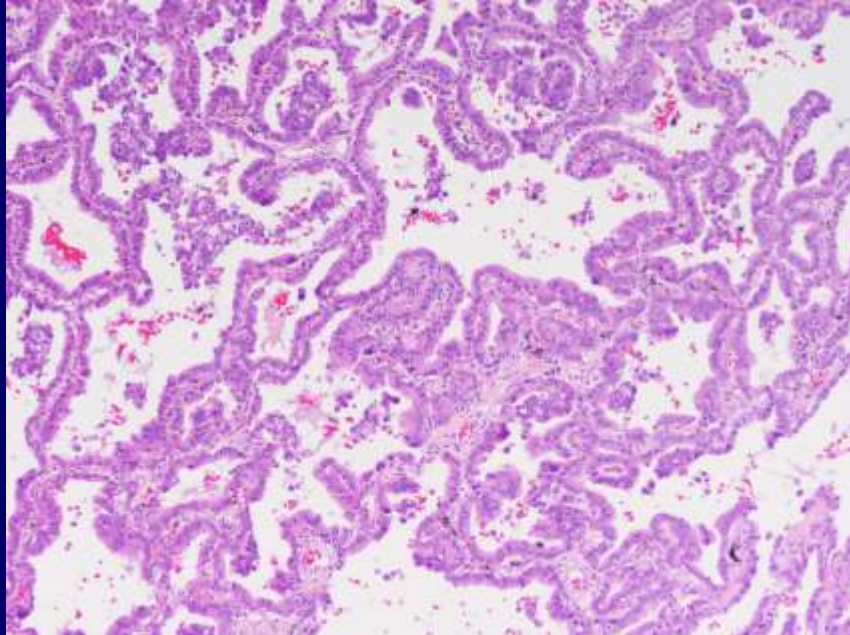
Similitudes del adenocarcinoma pulmonar ovino y humano

***Clínica:** En ambas especies sigue la evolución y manifestación de un proceso canceroso que generalmente se inicia en zonas periféricas, progresa y metastatiza.

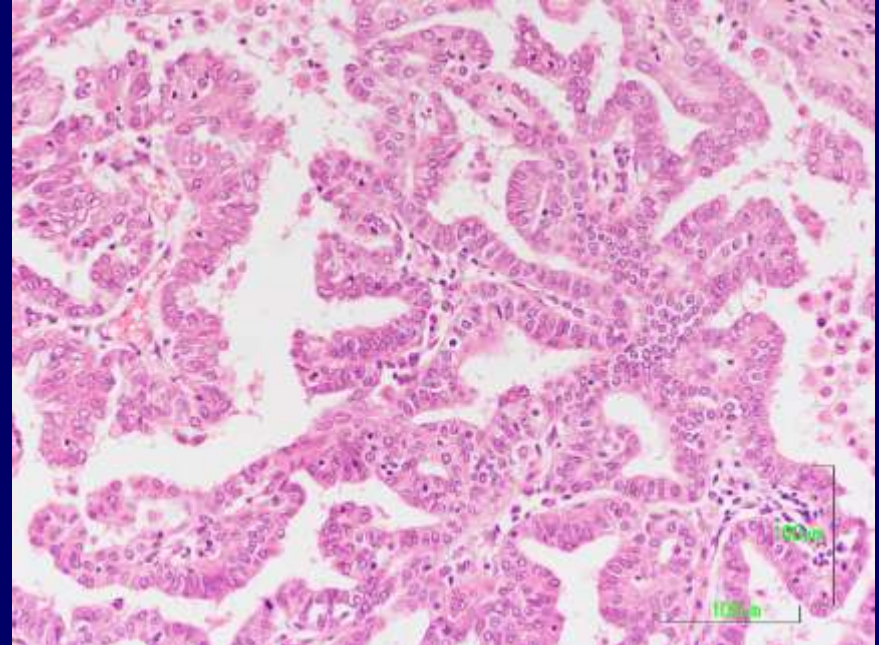


***Histología:**

La histopatología del APO es similar a los adenocarcinomas acinares, papilíferos omixtos de pulmón o también a los carcinomas bronquioloalveolares del hombre.

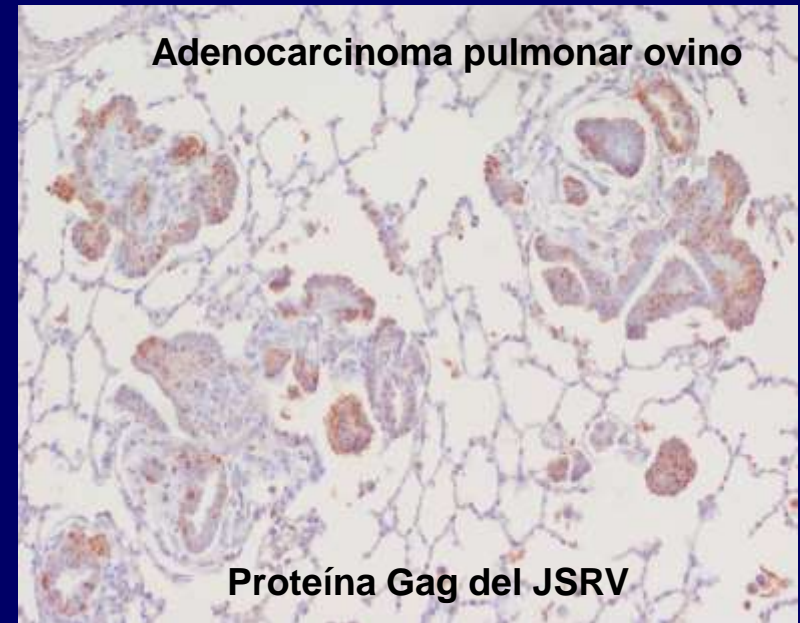


Carcinoma bronquioloalveolar humano



Adenocarcinoma pulmonar ovino

***Posible relación de los denominados adenocarcinomas de los no fumadores o adenocarcinomas de las unidades respiratorias terminales con virus.**



-30% de los adenocarcinomas humanos expresan un antígeno que reacciona cruzadamente con productos del gen gag del JSRV pero no parece que el JSRV este implicado.

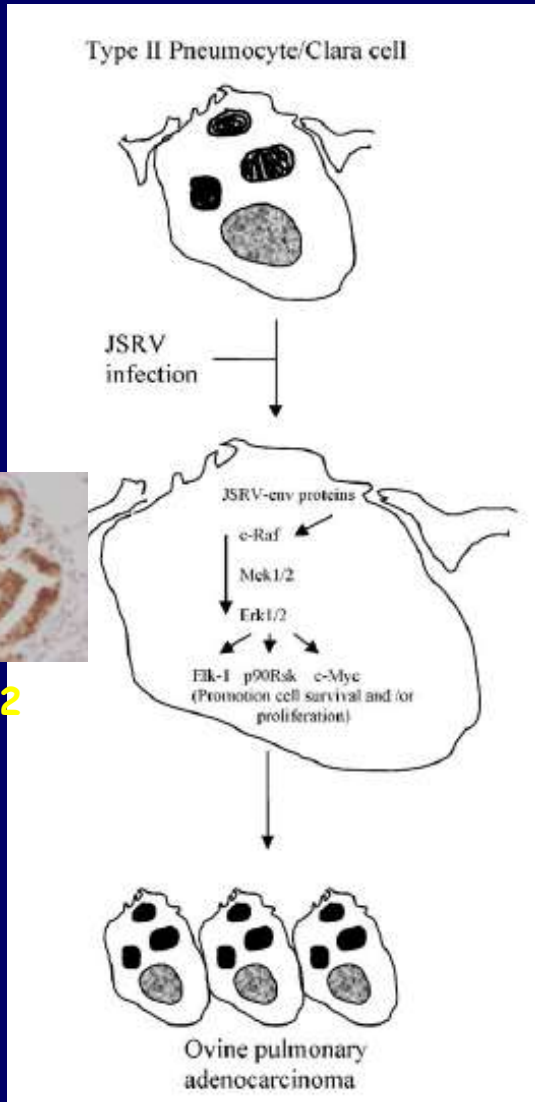
-También se detectó positividad usando sueros anti HERV-K gag (Betaretrovirus endógeno humano) 9/43. En 7 de ellos coincidió con el JSRV gag.

-Tendencia a presentarse en el grupo de los clasificados como adenocarcinomas de pulmón de no fumadores.

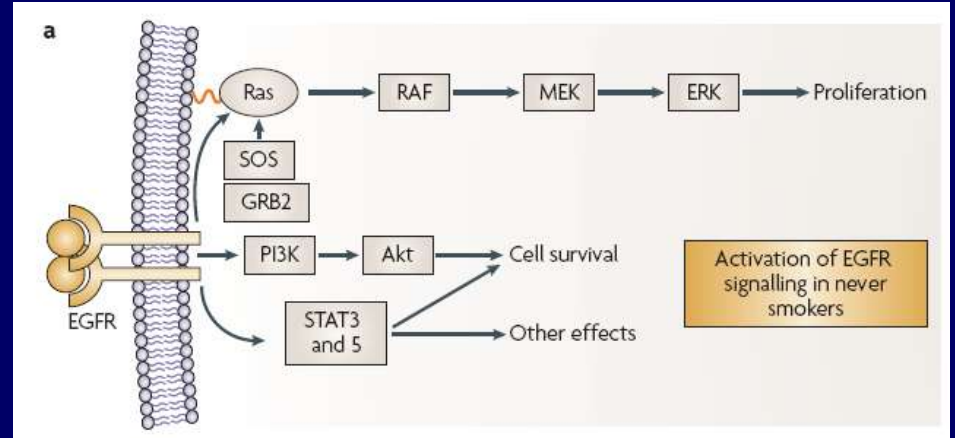


Investigación de retrovirus en cáncer de pulmón del hombre

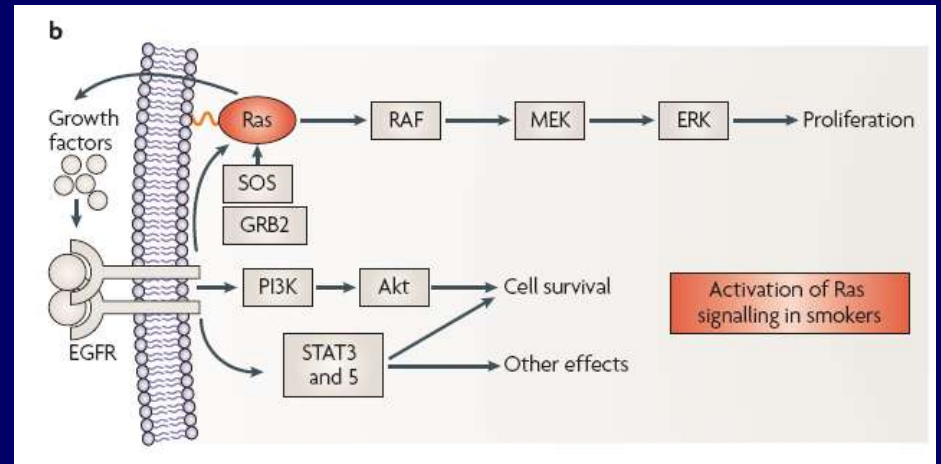
La ruta de señales Erk1/2 activada en la APO natural y experimental (De las Heras et al 2006)



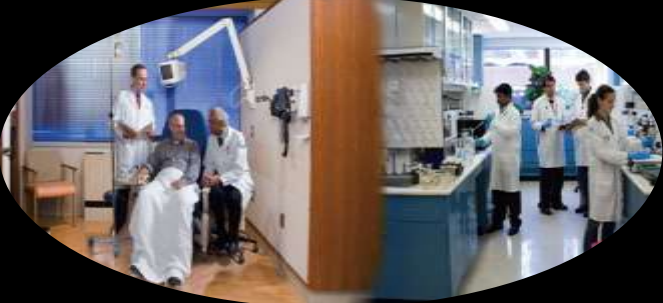
Dos rutas de señales activadas en los adenocarcinomas de pulmón humanos (Sun et al 2007)



Su et al. 2007 Cancer reviews



Investigación en drogas inhibidoras de Raf, Mek, Erk1/2



¡Muchas gracias!



**Marcelo De las Heras
Departamento de Patología Animal
Universidad de Zaragoza
lasheras@unizar.es**