



Els ratolins, models per reproduir tumors humans

Investigadors de l'ICO i l'Idibell implanten cèl·lules cancerígenes en rosegadors per estudiar-ne l'evolució



INVESTIGADOR. Antonio Villanueva, biòleg de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), a l'Hospitalet.

Antonio MADRIJEJOS

Una manera d'observar com evolucionen els càncers humans i com es poden combatre és crear rosegadors i animals que pateixin la mateixa malaltia. Guardant les distàncies, ja que òbviament es tracta d'espècies diferents, així es fa amb èxit des de fa dècades.

No obstant, una aproximació encara més prometedora és extreure una porció d'un tumor humà, inserir-lo directament en els animals i després analitzar la seva evolució. El que és més habitual en aquests cas és col·locar-los sota la pell o, millor encara, al mateix òrgan afectat. I això és exactament el que està fent amb ratolins un equip de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) i de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Idibell). Els resultats són excel·lents. «Si el càncer humà és de pulmó, doncs aleshores obrim la cavitat toràctica del ratolí i l'hi cosim al pulmó, al mateix lloc», posa com a exemple el biòleg Antonio Villanueva, que és el coordinador dels treballs. «En lloc de reproduir un tumor humà, vam pensar que el que podíem fer era perpetuar un tu-

mor humà. ¿Per què havíem d'intentar generar un tumor de colòn si ja tenim tumors de colòn?»

Aquests models ortotòpics de ratolí, com són coneguts tècnicament, aporten un indubtable avantatge respecte a les tècniques anteriors. El que és essencial, assegura Villanueva, és que col·locant els tumors al mateix òrgan es troben en les condicions ambientals del tumor original i això «permet reproduir amb tota fidelitat la seva evolució i malignitat». El 90% dels assajos d'aquest tipus es fan actualment inserint el tumor en el teixit subcutani. «No obstant -afegeix l'investigador-, nosaltres partim de la base que l'estroma, l'ambient on es troben, és molt important en el desenvolupament de tumors. No és el mateix que creixi a l'esquena d'un ratolí que en un pulmó».

MILLORAR EL MIMETISME // Des que va començar amb cucs *Caenorhabditis elegans* durant una estada postdoctoral als Estats Units, Villanueva fa més d'una dècada que analitza les possibilitats dels models animals per a malalties humanes. «En qüestió de càncers no hi ha gaire bona correlació entre la clínica i la pràctica. Els models no mimetitzen perfectament. Així va néixer la nostra obsessió pels ortotòpics», prossegueix el



Rosegador. Model de ratolí utilitzat per a investigacions amb humans.

Implantar cèl·lules cancerígenes del pacient al mateix òrgan del rosegador permet reproduir amb precisió el futur creixement

coordinador de l'equip. Aquesta tècnica d'implant de tumors permet seguir en paral·lel l'evolució del tumor en el pacient que té la malaltia i en un animal de laboratori, en aquest cas ratolins, «així com preveure possibles recaigudes i anticipar quins tractaments seran més eficaços», explica l'ICO.

Per obtenir aquests models de ratolí, el que es fa en primer lloc és extreure cèl·lules cancerígenes del malalt, generalment quan es porta a terme una biòpsia. «Els pacients firmen una sèrie d'estrictes consentiments

i ho donen al banc de tumors», afirma l'especialista. Després, el tumor s'implanta a l'animal: «Tenim una taxa d'acceptació molt elevada, superior al 70%. Si no fos així, no tindria sentit seguir treballant en aquesta línia».

Després de l'implant, el tumor segueix la seva evolució: el model animal reproduceix les característiques histològiques, genètiques i epigenètiques dels tumors humans, així com els patrons de disseminació del tumor, «cosa que no s'aconsegueix amb altres mètodes d'implantació», comenta. Villanueva explica en aquest sentit que el seu col·lega August Vidal, patòleg de l'Hospital de Bellvitge, no és capaç de discernir si un tumor humà ha evolucionat o no en l'estroma d'un rosegador. L'investigador destaca a més a més que tot això té una «regulació brutal de la Generalitat en qüestions de benestar animal».

Amb models així es pot aplicar el mateix tractament que rep el pacient al ratolí, i seguir la seva evolució, cosa que obre la porta a valo-

Treballar amb aquest tipus d'animals obre la possibilitat de prevenir recaigudes i anticipar quin tractament serà més eficaç i menys tòxic

rar el risc de patir recaigudes, així com el tractament més eficaç i amb menys efectes secundaris en cada cas, ja que cada pacient tindria el seu model animal corresponent. «Són la porta d'entrada de la medicina personalitzada en temps real», diu Villanueva.

En línies generals, treballar amb ratolins, mamífers amb un cicle de vida accelerat, més curt que no pas dels humans, permet l'anticipació. «Si un és capaç de dir-li a l'oncòleg que un determinat assaig amb ratolins ha funcionat bé, doncs perfecte», afirma. «Ja estem provant coses en humans, casos puntuals. L'objectiu ara és demostrar que podem fer-ho», afirma.

L'equip de l'ICO-Idibell, en col·laboració amb el CNIO de Madrid i el Boston Children's Hospital, ha desenvolupat models en càncer de colòn, endometri, ovari, testicle... Els resultats amb el model més avançat, dedicat al càncer de pulmó, s'han publicat a la revista *Cancer Research*. La tardor passada, Villanueva i Vidal, juntament amb Ana Portela, van crear XenOpat, una *spin-off* de l'ICO i l'Idibell per al desenvolupament d'aquests models. XenOpat posa a disposició d'empreses i d'investigadors un ampli ventall de ratolins per provar medicaments. «Amb això s'aconsegueix la millor preclínica possible, absolutament essencial durant el complex procés de desenvolupament de fàrmacs», subratllen els promotors. ■