

Un modelo computacional permite entender la dinámica de las lesiones dentro de los pulmones en las infecciones por tuberculosis

- El estudio, impulsado por la Fundación "la Caixa", se centra en comprender los mecanismos que mantienen latente la infección, sin desarrollar la enfermedad
- Un 90% de las personas infectadas nunca desarrollaran una enfermedad activa, conocer los mecanismos para detectarlas es clave en su erradicación
- La investigación se ha llevado a cabo en unos pulmones virtuales, desarrollados con técnicas de modelización computacional
- Son los primeros resultados publicados en el marco del programa de 3R en el Centro de Medicina Comparativa y Bioimagen (CMCiB), que promueve la minimización del uso de animales en la investigación preclínica

Badalona, 5 de junio de 2020. Los investigadores de la Unidad de Tuberculosis Experimental del IGTP, liderados por Pere-Joan Cardona, han publicado los primeros resultados de este modelo computacional que pretende reproducir la dinámica de las lesiones de tuberculosis en un pulmón virtual. El modelo se ha desarrollado en el marco del programa de 3R del Centro de Medicina Comparativa y Bioimagen (CMCiB) del IGTP, que cuenta con el impulso de la Fundación "la Caixa", con Clara Prats, investigadora de la Universidad Politécnica de Catalunya · BarcelonaTech (UPC) en el CMCiB y Martí Català, del IGTP, última y primer autor del artículo respectivamente, al frente de la vertiente *in silico* del programa. Los resultados se han publicado en la revista [Plos Computational Biology](#).

A día de hoy la tuberculosis (TB) es todavía una de las 10 principales causas de muerte en el mundo, en 2017 murieron 1,6 millones de personas a causa de la enfermedad. La tuberculosis es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que empieza la infección en los alveolos pulmonares. Pero también se conoce que un 90% de las personas infectadas nunca desarrollaran una enfermedad activa. El hecho de no conocer cuales son los principales factores que desencadenan la enfermedad en el 10% de los casos es uno de los principales obstáculos para evitar su erradicación. **Este estudio se centra en comprender los mecanismos que permiten mantener latente la infección, especialmente los relacionados con la reinfección endógena.**

Los investigadores han trabajado a [partir de la hipótesis](#) que la reinfección endógena tiene un papel importante en el mantenimiento de la infección latente. Por ello **“hemos desarrollado un modelo basado en agentes que describe el crecimiento, la fusión y la proliferación de lesiones de tuberculosis en un árbol bronquial computacional, construido con un algoritmo iterativo para la generación de bifurcaciones bronquiales y tubos aplicado dentro de un volumen 3D de la superficie pulmonar”**, explica Clara Prats, autora de correspondencia del artículo. El modelo se ha alimentado y parametrizado con datos experimentales de tomografía computada (TC) de 5

minipigs infectados en un estadio inicial. A partir de las imágenes, se ha obtenido la superficie pulmonar de los minipigs para poder generar el pulmón computacional. También se ha obtenido el tamaño y ubicación de cada una de las lesiones de TB, que han permitido a los investigadores ajustar los parámetros del modelo basado en agentes. **“El resultado es un modelo que nos permite, desde el ordenador, reproducir y entender los datos experimentales. Hemos podido mostrar una importante relación entre el número final de lesiones por tuberculosis con la frecuencia de reinfección endógena y el crecimiento de las lesiones”**, añade Martí Català.

El modelo también se utilizó como plataforma experimental *in silico* para explorar la transición de la infección latente a la enfermedad activa, identificando dos principales factores desencadenantes: una repuesta inflamatoria elevada y la combinación de una respuesta inflamatoria moderada con una pequeña amplitud respiratoria. **“Esta investigación es importante porque la estructura del pulmón de los minipig es muy similar a la de las personas. Por lo tanto, este modelo nos servirá para poder hacer predicciones de futuras intervenciones cuando al estudio de nuevos biomarcadores, estrategias profilácticas y terapéuticas de la tuberculosis en humanos”**, valora Pere-Joan Cardona, coautor del trabajo.

Modelos computacionales o *in silico*

El uso de modelos animales, lo que se conoce como medicina comparativa, ha sido una de las claves principales en el gran desarrollo de la medicina del siglo XX, especialmente en la investigación en los ámbitos de la vida y la salud. Continúa siendo un paso necesario y obligatorio para la investigación en este ámbito, especialmente en el desarrollo de nuevos tratamientos y fármacos. Las nuevas tecnologías han permitido refinar esta práctica y es la finalidad principal en la que se basan las instalaciones de investigación y proyectos del CMCiB, del IGTP: impulsar la investigación basada en las 3R, reemplazar, reducir y refinar. El uso de herramientas computacionales de simulación, como en este caso, son un claro ejemplo. **“Menos es más en medicina comparativa. Nuestro grupo lleva muchos años utilizando modelos alternativos en nuestra investigación preclínica, el modelo de *Drosophila* para tuberculosis es un ejemplo paradigmático, y ahora con las posibilidades que nos ofrecen los modelos generados por ordenador”**, valora Cardona, investigador principal del grupo de Tuberculosis Experimental y director científico del CMCiB. **“En este caso hemos podido obtener resultados fiables generando un modelo a partir de un número mínimo de animales y las herramientas de bioimagen. Ya no nos serán necesarios más, el modelo lo tenemos en el ordenador y nos servirá para muchas futuras investigaciones”**, añade.

Estos son los primeros resultados publicados en el marco del programa de 3R en el CMCiB, que cuenta con el impulso de la Fundación “la Caixa”, pero también están en marcha otros proyectos relacionados con tuberculosis, ictus, modelos computacionales para vacunes del VIH o para encontrar nuevas dianas terapéuticas para la leucemia aguda.

Artículo de referencia <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007772>

Imágenes adjuntas:

IGTP_CMCiB_virtuallung_01.jpg

Representación de la evolución de las lesiones

IGTP_CMCiB_virtuallung_02.jpg

Árbol bronquial computacional de minipig

Roser Montserrat

Comunicació IGTP

645 926 619

comunicacio@igtp.cat