

La investigación biomédica no-SARS-CoV-2 en tiempos de pandemia y post-pandemia

La pandemia del SARS-CoV-2 ha causado y está causando cambios profundos en las prácticas laborales, sea cual sea el alcance. Actualmente, el epicentro de la pandemia se encuentra en América del Sur con nuevos casos y muertes diarios. También en Europa se detectaron algunos brotes y se teme una nueva ola de contagios para más adelante, lo que muestra el largo camino por recorrer hasta el retorno a la "normalidad".

La investigación en biomedicina no relacionada con el SARS-CoV-2 no es una excepción, y también debe adecuarse y replantear estrategias para poder avanzar con las investigaciones. La situación actual encontró que muchos centros de investigación cerraron o están reacondicionando sus espacios para seguir los nuevos protocolos de seguridad. En todo el mundo, muchos investigadores, becarios postdoctorales e incluso estudiantes de grado y doctorado tuvieron que detener sus experimentos. Algunos incluso los pospusieron y centraron sus estudios para descubrir métodos de diagnóstico para el SARS-CoV-2 o para comprender la fisiopatología del COVID-19. Una cantidad de animales que se pensaba utilizar para diferentes experimentos se tuvieron que sacrificar o se dejaron con vida y están envejeciendo, y por lo tanto, ya no podrían utilizarse para los experimentos que se habían planificado. Este escenario, sumado a la actual crisis económica mundial, nos invita a evaluar y repensar los mejores modelos de estudio en biomedicina para ser utilizada en el futuro cercano cuando se reanuden las actividades de investigación.

Por mucho tiempo, los modelos animales y los estudios de cultivos celulares en 2D nos ayudaron a comprender la fisiología y la fisiopatología humanas y a desarrollar y evaluar el efecto de los fármacos terapéuticos. Sin embargo, el fracaso de la mayoría de los ensayos clínicos en etapa tardía evidencia la visión reduccionista de estos modelos y, por lo tanto, en los últimos años surgieron modelos 3D que incorporaron

el microambiente tisular e imitan mejor la estructura del tejido humano. Estas nuevas estructuras se pueden crear utilizando matrices extracelulares naturales, sembradas con células madre o poblaciones de células heterogéneas, o mediante el uso de polímeros sintéticos que apoyan el diseño de órganos en un *chip*¹. De hecho, este enfoque tridimensional se está extendiendo a los órganos del sistema inmune para crear herramientas *in vitro* que permitan un estudio más preciso de la función inmune humana y la enfermedad, así como para analizar la acción de las drogas terapéuticas.

Otra opción, cada vez más utilizada, es aprovechar las herramientas bioinformáticas disponibles para estudiar las interacciones biológicas y simular experimentos de laboratorio, lo que contribuye a acelerar el proceso de identificación y planificación de experimentos relevantes. Las herramientas de estudio *in silico* proporcionan una forma útil en la que las contribuciones de los diferentes componentes de un sistema biológico se pueden probar de manera integral, aún más en sistemas tan complejos como el sistema inmune y el sistema nervioso. Por lo tanto, a través de un enfoque matemático, la biología computacional convierte los problemas de fisiopatología en problemas computacionales y transforma estos resultados en interpretaciones biológicamente significativas de la respuesta fisiológica entre las entidades celulares y moleculares². Sin embargo, cada una de estas nuevas hipótesis en biomedicina debe confirmarse con el mejor modelo biológico humano posible, que, en nuestra opinión, son los modelos de microambiente 3D construidos con células humanas.

En términos generales, es posible distinguir dos clases de modelos computacionales: los fenomenológicos y los mecanicistas. Los primeros se aplican para extraer patrones o información de los datos, como los modelos de regresión³ u otros más complejos, como los enfoques de aprendizaje automático (*machine-learning*)⁴ y aprendizaje profundo (*deep learning*)⁵, utilizados cuando el conjunto de datos es pequeño o muy grande, respectivamente. Los modelos mecanicistas se usan cuando se desea incorpo-

rar y conectar información de diferentes fenómenos que ocurren a diferentes escalas espaciales y temporales⁶, para lo cual construyen y ejecutan *in silico* una réplica del sistema biológico. Aunque para este enfoque generalmente se requieren conocimientos sobre codificación computacional, existen formas de construir modelos que no lo requieren, como el *software* DSAIRM (*Dynamical Systems Approach to Immune Response Modeling*)⁷, un paquete disponible gratuitamente para el lenguaje de programación R. En otras palabras, los modelos computacionales son descripciones matemáticas de procesos biológicos y pueden ser particularmente útiles en tres aspectos: resumir el conocimiento en términos cuantitativos, proporcionar una comprensión mecanicista de los procesos biológicos y generar nuevas hipótesis para las pruebas experimentales⁸. Por ejemplo, en el campo de la inmunología, es posible generar un mapa completo del rendimiento integrado del sistema inmune e identificar posibles objetivos para la manipulación clínica de la respuesta inmune⁹.

En resumen, aunque la prioridad inmediata debe seguir siendo prevenir la propagación del virus, así como encontrar un tratamiento y una vacuna para COVID-19, la gran incertidumbre económica añadida al reacondicionamiento de varios laboratorios invita a pensar modelos alternativos en los que basar futuras investigaciones no relacionadas con el SARS-CoV-2 en biomedicina. Los modelos computacionales asociados con los órganos bioartificiales parecen ser una opción de enfoque buena y optimizada para estudiar cuestiones complejas de bio-

medicina por sobre los modelos animales muchas veces cuestionados¹⁰.

Carla Remolins, Eduardo Chuluyan
 Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos
 (CEFYBO), Facultad de Medicina,
 Universidad de Buenos Aires, Argentina
 e-mail: echuluyan@gmail.com

1. Takebe T, Zhang B, Radisic M. Synergistic engineering: organoids meet organs-on-a-chip. *Cell Stem Cell* 2017; 21: 297-300.
2. Pappalardo F, Zhang P, Halling-Brown M, et al. Computational simulations of the immune system for personalized medicine: state of the art and challenges. *Curr Pharmacogenomics Person Med* 2008; 6: 260-71.
3. Jaqaman K, Danuser G. Linking data to models: data regression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 813-9.
4. Altmann DM. New tools for MHC research from machine learning and predictive algorithms to the tumour immunopeptidome. *Immunology* 2018; 154: 329-30.
5. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface* 2018; 15: 20170387.
6. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science* 2002; 295: 1662-4.
7. Handel A. A software package for immunologists to learn simulation modeling. *BMC Immunol* 2020; 21: 1.
8. Fribourg M. A case for the reuse and adaptation of mechanistic computational models to study transplant immunology. *Am J Transplant* 2020; 20: 355-61.
9. Handel A, La Gruta NL, Thomas PG. Simulation modelling for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 186-95.
10. Pound P, Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J Transl Med* 2018; 16: 304.