

PROPUESTA PARA LA CREACIÓN DE UN PROYECTO PILOTO DE ONCOLOGÍA COMPARATIVA EN LA PROVINCIA DE ALICANTE

En este documento, el Colegio de Veterinarios de Alicante quiere proponer a la Generalitat Valenciana su implicación y apoyo en una iniciativa pionera en nuestro país que consideramos de gran interés para la investigación oncológica, la salud humana, la salud animal, la industria farmacéutica y las distintas profesiones sanitarias.

La propuesta que nos gustaría que estudiaran es la de apoyar un proyecto piloto de oncología comparativa en la provincia de Alicante con la colaboración del Colegio de Veterinarios de Alicante y los veterinarios clínicos de nuestra provincia. Este proyecto está vinculado con el concepto "one health", que impone la necesidad de una colaboración más estrecha con todos los colectivos profesionales de la salud, para generar sinergias y trabajar de una manera más eficaz en la prevención y el control de enfermedades, y para una promoción de una mejora de la salud global.

Este proyecto podría aportar entre otras cosas:

- Nuevas herramientas para los profesionales sanitarios, investigadores y la industria farmacéutica de nuestro país con las que poder afrontar el estudio integral de las patologías oncológicas y sus tratamientos, y con las que mejorar las posibilidades de competir con otros grupos de investigación internacional.
- Un mayor conocimiento de las bases de distintas enfermedades oncológicas en humanos y animales, y de su epidemiología.
- Poder investigar enfermedades oncológicas y sus tratamientos en un modelo animal más ventajoso al habitual, con patología espontánea no inducida y un sistema inmune no alterado que permite la investigación y desarrollo de tratamientos como la inmunoterapia.
- Permitir a la provincia de Alicante, y a la Comunitat Valenciana, convertirse en un referente nacional e internacional en el ámbito de la investigación, con distintos centros e iniciativas que resultan complementarios entre sí.
- Mejorar las opciones de tratamiento, facilitar el desarrollo de nuevos marcadores tumorales, dianas terapéuticas, test de diagnóstico genético, etc. en enfermedades oncológicas humanas y animales.
- Permitir una mayor tasa de éxito en los ensayos clínicos de fármacos antitumorales de medicina humana, así como un desarrollo más ágil, y barato de estos fármacos.
- Permitir descartar anticipadamente los fármacos antitumorales de medicina humana no efectivos sometidos a ensayo clínico, y por tanto reducir los efectos adversos y tratamientos no efectivos en pacientes oncológicos humanos.
- Reforzar el concepto "one health", ofreciendo posibilidades de colaboración entre los distintos profesionales del ámbito sanitario de manera que esta visión y aportación multidisciplinar permita un mayor avance de la medicina, la prevención de enfermedades y en este caso, la lucha contra el cáncer en humanos y animales.

La veterinaria como profesión sanitaria desde otra perspectiva: La medicina comparativa

La veterinaria está reconocida como profesión sanitaria en la Ley 44/2003, aunque la visión que establece esta reglamentación está limitada literalmente “al control sanitario de los alimentos y a la prevención y lucha de las enfermedades animales, y en especial de las zoonosis”. Es decir, se enfoca la labor sanitaria y pro salud pública de nuestros profesionales clínicos especialmente en la prevención y control de las enfermedades zoonóticas.

Por otro lado, los modelos animales han sido esenciales para el desarrollo de la ciencia y la medicina humana a lo largo de nuestra historia¹, de hecho prácticamente todos los Premios Nobel de Fisiología o Medicina desde 1901 se han basado en datos de animales para sus investigaciones. Este modelo es lo que conocemos como Medicina Comparativa.

La medicina comparativa ha tenido una especial importancia en la investigación básica, y los veterinarios que trabajamos en el ámbito de la experimentación animal somos buenos conocedores de ello, sin embargo su utilidad no debe encuadrarse únicamente en este campo. De esta manera, la medicina clínica, humana y veterinaria, es una disciplina en la cual el uso de la medicina comparativa dentro del concepto “one health” tiene un gran futuro.

Por último, cabe decir que la medicina veterinaria ha tenido un gran desarrollo en los últimos años. En la actualidad es raro el centro que no dispone de elementos clave para el diagnóstico de enfermedades como los rayos X, ecografía o máquinas de analítica sanguínea, cuando no disponen de TAC, endoscopios o resonancias magnéticas. Esto permite a los veterinarios poder ejercer su profesión con un alto grado de especialización, poder hacer diagnósticos certeros y tener la posibilidad de generar un gran número de datos que podrían tener un gran valor a nivel científico para su estudio interdisciplinar como modelo de medicina comparativa.

Un modelo de medicina comparativa: La oncología comparativa

Está descrito que nuestras mascotas al estar en contacto directo con nosotros y compartir el mismo ambiente, beber e incluso comer muchas veces lo mismo que nosotros podrían servir como centinelas, especialmente de aquellas enfermedades de origen ambiental²⁻⁵. Pero además los perros son una especie que presenta una gran homología genética con los humanos⁶, y ya han podido ser descritas evidencias en mascotas de algunas enfermedades en las que compartimos muchos aspectos con los humanos, y que por tanto podrían servir como modelos válidos para su estudio a través de la disciplina de la medicina comparativa. En este sentido, la oncología comparativa es uno de los campos que mayor crecimiento ha tenido⁷⁻¹¹, ya que los tumores de origen natural en perros y otros animales tienen similitudes clínicas y biológicas con los cánceres humanos que son difíciles de replicar en otros sistemas modelo, y ya existen importantes iniciativas en otros países como EEUU, Canadá, Reino Unido¹², Francia¹³, Suiza¹⁴, Noruega¹⁵, Dinamarca¹⁶, Italia¹⁷⁻¹⁹, o el consorcio europeo LUPA²⁰ que con la financiación del 7º Programa Marco de la UE pretende estudiar los componentes genéticos de enfermedades humanas complejas, como pueden ser algunos tumores, utilizando los perros como modelo.

En EEUU el proyecto de oncología comparativa que puso en marcha el NIH en el año 2003, con consorcios centralizados que permiten este tipo de análisis como el NCI comparative brain tumor consortium²¹, el Pfizer-Canine Comparative Oncology and Genomics Consortium Biospecimen Repository²², o el Comparative Oncology Trials Consortium²³, está permitiendo por ejemplo implementar nuevas terapias antitumorales a través de la realización de ensayos

clínicos en perros enfermos de un tipo de tumor específico de manera paralela a los ensayos clínicos que se realizan en humanos enfermos de ese mismo tipo de tumor y todo gracias a la información recogida en un primer momento por los veterinarios clínicos en las bases de datos de oncología comparativa.

El cáncer engloba un conjunto de enfermedades que podemos encontrar tanto en humanos como en animales, siendo en los perros el número de estas patologías diagnosticadas anualmente en EEUU 2,5 veces superior respecto a los humanos. El estudio de esta enfermedad se ha centrado habitualmente en el uso de modelos animales inducidos como los ratones modificados genéticamente. Estos modelos ofrecen una gran utilidad pero también presentan desventajas como su limitada heterogenicidad, un ambiente muy controlado y un sistema inmune que no refleja en gran medida el de los humanos²⁴, o la dificultad de obtener muestras tisulares seriadas. Esto puede conducir en ocasiones a que algunos medicamentos candidatos puedan fallar en los ensayos clínicos en humanos tras una fase preclínica con evidencias de eficacia en modelos murinos²⁵⁻²⁷.

Por otro lado, los cánceres que ocurren naturalmente en perros tienen varias ventajas únicas como modelos para enfermedades humanas. Al igual que en los seres humanos, los cánceres espontáneos en perros domésticos se desarrollan típicamente en presencia de un sistema inmune intacto y se caracterizan por un crecimiento tumoral durante un período prolongado. La heterogenicidad interindividual e intratumoral, la metástasis, la recurrencia del cáncer y la resistencia terapéutica son características de la enfermedad del cáncer canino, al igual que sucede en humanos²⁸. Además, los perros domésticos y los humanos comparten ambientes similares, que pueden influir en el desarrollo y la progresión del tumor²⁹, y comparten en muchas circunstancias las mismas bases genéticas que pueden inducir esta enfermedad^{13, 30}.

La oncología comparativa en mascotas: resultados

En los últimos años los investigadores han utilizado este enfoque para hacer contribuciones importantes a la comprensión y la práctica de la oncología humana, y ya se han aportado numerosas referencias al respecto, pero se pueden citar más en campos como la biología tumoral básica y la inmunología³¹⁻³⁵, biología de la radiación³⁶, hipertermia³⁷, y terapias sistémicas para una variedad de cánceres que incluyen osteosarcoma, linfoma, melanoma, y otros^{33, 38-40}.

Pero si hay un campo donde este enfoque puede tener una mayor importancia es el de los ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos métodos de tratamiento que puedan beneficiar tanto a humanos y animales.

En este sentido, está bien definido el modelo de ensayos clínicos comparativos (Fig.1), que aporta además como ventaja para los pacientes oncológicos veterinarios, el acceso a los fármacos de última generación que están siendo desarrollados en medicina humana^{41, 42}. Este modelo puede además responder muchas preguntas en un único estudio, ya que permite la recogida en serie de biopsias y fluidos tumorales y de tejidos normales del mismo animal antes, durante y después de la exposición a un agente en investigación. Este muestreo secuencial, que a menudo es difícil o inaceptable en ensayos en humanos, permite que el estudio del tejido se relacione más estrechamente por ejemplo con biomarcadores circulantes²³.

Este enfoque integrado y comparativo para el desarrollo de fármacos contra el cáncer en el que los ensayos clínicos con pacientes oncológicos animales se llevan a cabo de manera paralela a

los ensayos clínicos con pacientes oncológicos humanos, permitiría mejorar la visión de la actividad de los medicamentos, toxicidad, régimen, etc., posibilitando detectar anticipadamente aquellos fármacos que pueden no ser efectivos, así como ayudar a aclarar la farmacocinética, farmacodinámica, dosis, régimen y programa de uso de estos fármacos. Todo ello redundaría en la reducción del número de medicamentos que ingresan en cada fase del desarrollo de medicamentos y en un aumento de la tasa de éxito en los ensayos de Fase III, por lo que este enfoque integrado podría además disminuir sustancialmente los costos (se estima que alrededor de un 40%²³) y riesgos del desarrollo de fármacos (Fig. 2).

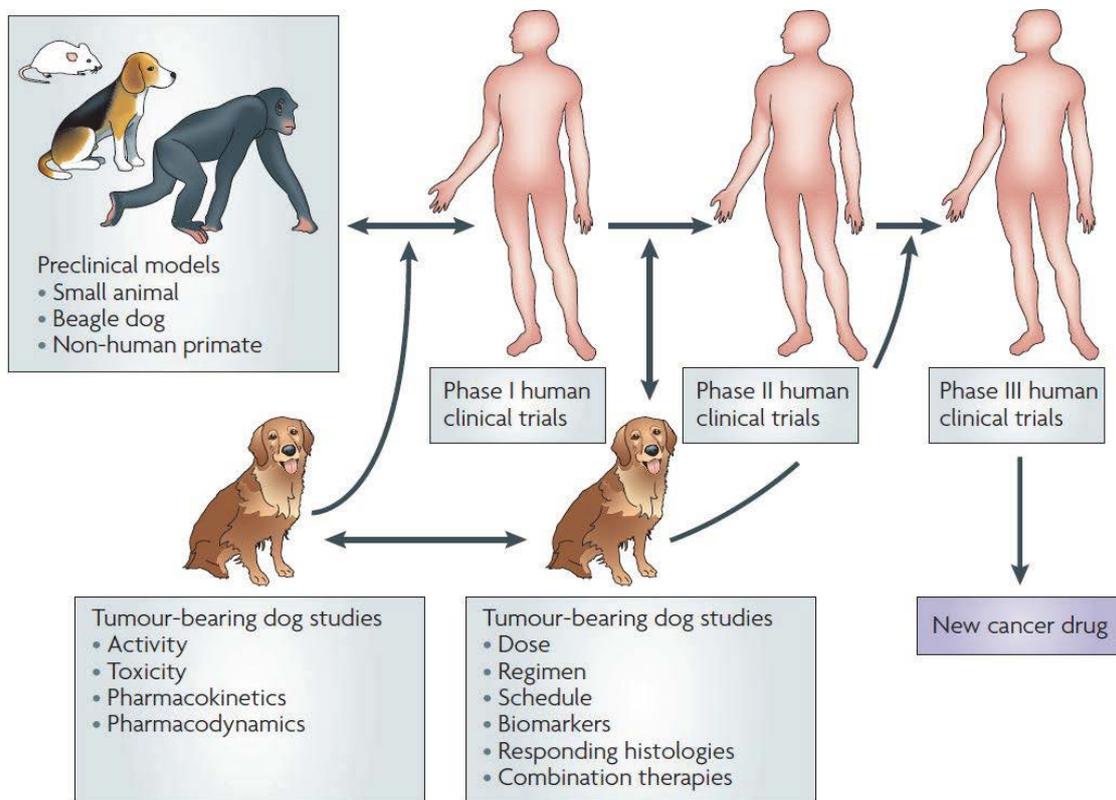


Figura 1. Modelo de Ensayo Clínico integrativo y comparativo para el desarrollo de fármacos antitumorales⁴³.

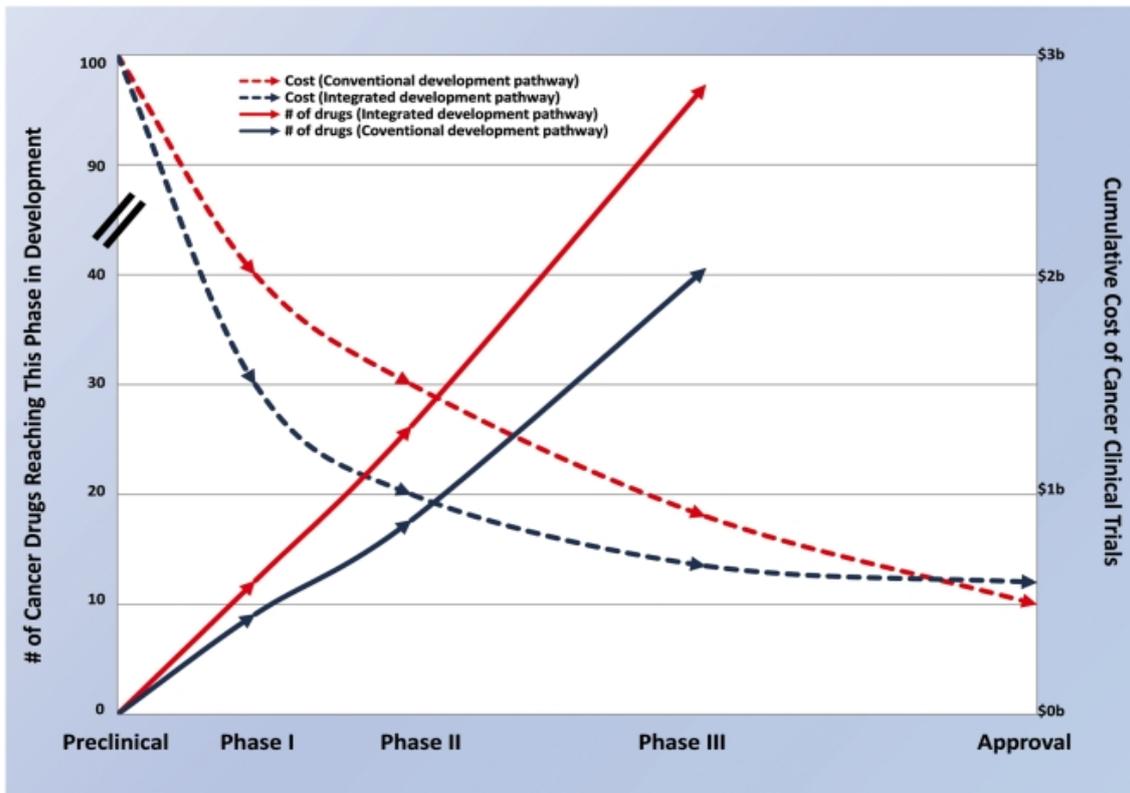


Figura 2. Visión de la oportunidad brindada por un camino de desarrollo de fármacos oncológicos comparativos e integrados²³.

El Programa de oncología comparativa del NIH

En EEUU se puso en marcha en el año 2003 un proyecto de oncología comparativa liderado y financiado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y dependiente del Instituto Nacional del Cáncer. El objetivo de este programa es incluir los tumores naturales que se observan en animales en los estudios de la biología del cáncer y el desarrollo de fármacos de medicina humana.

El núcleo de este proyecto consiste en la notificación de distintos tipos de tumores que presentan una importancia significativa desde el punto de vista de la salud animal pero que también tienen un importante valor comparativo para el estudio del cáncer en humanos, y en la existencia de 3 iniciativas asociadas que participan en el análisis de esos datos y le dan una mayor utilidad a los mismos:

- Pharmacodynamic Core⁴⁴: es un laboratorio multidisciplinar que ofrece servicios centralizados en el programa de oncología comparativa y a los ensayos clínicos que puedan desarrollarse, pudiendo ofrecer datos e información estandarizada y objetiva. Los servicios ofrecidos son: patología, inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, citometría de flujo, genómica, proteómica, farmacocinética, y biología celular.
- Pfizer-Canine Comparative Oncology and Genomics Consortium Biospecimen Repository²²: Esta instalación cuenta con más de 3.000 casos diferentes de tumores

animales espontáneos, de los que se conserva tejido tumoral, tejidos normales, suero, plasma, preparaciones de células mononucleares de sangre periférica, ADN genómico, muestras de ARN y orina. La instalación posee para ello congeladores de -80°C, y almacenamiento para tejidos fijados en formol e incluidos en parafina.

- Comparative Oncology Trials Consortium²³, que es una red activa que cuenta con distintos centros en los cuales se realizan estudios de oncología comparativa. El objetivo es responder preguntas biológicas orientadas a informar sobre la validez de los antitumorales en desarrollo para medicina humana. Este consorcio valora cada petición de ensayo clínico en un proceso de 4 fases, en el cual también asesora para que los ensayos cuenten con un diseño apropiado:
 - Concept Discussion Phase
 - Trial Overview Phase
 - Protocol and Data-base Build Phase
 - Study Formally Opens

Después de esta valoración, la plataforma permite reclutar de una manera más sencilla para cada ensayo aprobado, los animales enfermos necesarios según las especificaciones de los protocolos preestablecidos.

En los últimos años ha surgido también dentro de esta iniciativa un consorcio específico para el estudio comparativo de los tumores cerebrales: NCI comparative brain tumor consortium²¹.

Algunos de los resultados más representativos que ha permitido obtener el programa de oncología comparativa del NIH son:

- Publicación de numerosos artículos.
- Elaboración de un compendio de expresión génica de tejido canino sano⁴⁵, que permite un análisis genético comparativo con humanos y con muestras caninas patológicas.
- El repositorio de muestras alberga más de 60.000 muestras de 7 tipos de tumores caninos espontáneos diferentes y en su primer año abierto al público (2013) distribuyó 1.000 muestras a investigadores.
- Investigación Traslacional - descubrimiento de nuevos fármacos⁴⁶⁻⁵⁰: En la actualidad se está testando una vacuna frente al osteosarcoma que ya ha mostrado su efectividad en un ensayo clínico de fase I⁵¹, y por ejemplo se colabora con el National Center for Advanced Translational Sciences para realizar un testaje comparativo de distintos compuestos en 3 líneas celulares de glioma astrocítico canino y 2 de glioblastoma humano.
- Desde que en 2009 se publicasen los resultados del primer ensayo clínico realizado⁴², el Consorcio de ensayos clínicos ha permitido la realización de numerosos ensayos clínicos comparativos diferentes⁵²⁻⁵⁵. Otros ejemplos de los ensayos concluidos puede encontrarse en el siguiente link:
<https://ccr.cancer.gov/Comparative-Oncology-Program/research/closed-trials>
- Descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas^{56, 57}.
- Desarrollo y estandarización de técnicas de imagen^{58, 59}.
- Estudio de la influencia ambiental en la enfermedad oncológica⁶⁰.

Propuesta: La creación de un proyecto piloto de oncología comparativa en la provincia de Alicante

La propuesta que nos gustaría que valorasen es la de apoyar y colaborar en la creación un proyecto piloto de oncología comparativa en la provincia de Alicante con la colaboración del Colegio de Veterinarios de Alicante, por la especial importancia que podría tener este proyecto para la investigación oncológica en nuestro país.

Se podría establecer en primer lugar una Comisión mixta que estudie esta iniciativa y que incorpore profesionales de distintos ámbitos que puedan determinar la mejor manera de llevar a cabo este proyecto, así como cuestiones específicas como el listado de enfermedades específicas a notificar, cómo deberían ser diagnosticadas, etc.

Todos los veterinarios clínicos de la provincia de Alicante serían informados de este proyecto animándoles a que remitan todas las muestras sospechosas de neoplasia en perros que pudieran encontrar en su actividad clínica diaria. Esta muestra estaría acompañada de un formulario estandarizado específicamente diseñado, en el cual se informe de los datos del animal y la información de cada caso concreto. Esto podría suponer una clara ventaja respecto al modelo del NIH, donde solo existen 22 centros en todo EEUU que participen, ya que los datos obtenidos representarían de una manera más fiable la realidad epidemiológica de este tipo de enfermedades.

Para esta iniciativa se crearía un convenio con una unidad de histopatología especializada ya existente o se crearía una propia¹⁷ que centralice y estandarice el tratamiento y estudio de las distintas muestras remitidas por los veterinarios clínicos. Los tumores se clasificarán según la clasificación histológica internacional de la Organización Mundial de la Salud de tumores de animales domésticos y se codificaron según el Sistema Internacional de Clasificación de Enfermedades para Oncología de la Organización Mundial de la Salud (CIE-O) para facilitar las comparaciones con registros oncológicos existentes de humanos y animales.

El proyecto piloto de oncología comparativa sufragará el estudio de las muestras remitidas, para evitar la pérdida de casos que dañen la representatividad de los datos que van a ser registrados. La unidad de histopatología comunicará los resultados a los veterinarios clínicos, e introducirá en el registro que se crease los datos que se hayan determinado previamente.

El registro creado sería el primer paso necesario para conocer la incidencia de los distintos tipos de tumores en animales y para la planificación de futuros ensayos clínicos comparativos, y podría suponer además una primera herramienta de estudio a nivel epidemiológico pudiendo relacionar los datos geográficamente como ya se realiza en oncología humana para ver la implicación de factores ambientales^{61, 62}.

Para completar esta iniciativa, especialmente en cuanto a su utilidad en la investigación básica oncológica, se realizará también el almacenaje de distintos tipos de muestras de los casos de tumores animales reportados como sucede en algunas de las bases de datos y proyectos mencionados con anterioridad.

En este sentido existen distintas aproximaciones que evidentemente requerirán de una mayor o menor complejidad en cuanto a su desarrollo en función de las muestras que se decida almacenar. En otros biobancos las muestras que se almacenan son las siguientes:

- Pfizer-CCOGC Biospecimen Repository (EEUU)²²: Almacena tejido tumoral, tejidos normales, suero, plasma, preparaciones de células mononucleares de sangre periférica, ADN genómico, muestras de ARN y orina.
- Cani-DNA (CNRS, Francia)¹³: Almacena material genético (ADN y ARN) de tejidos sanos y tejidos tumorales.
- Animal Tumor Registry (Genova, Italia)¹⁷: Almacenan biopsias tumorales.
- ONCOVET (Proyecto OncoLille, Francia): Sangre y tejidos. Biblioteca de tumores que permite la extracción de ADN, ARN y proteínas.

Por último, una vez se haya establecido y funcione correctamente este proyecto se podría crear un Comité de Bioética asociado, que pudiera desarrollar guías de trabajo, evaluar las peticiones recibidas para la cesión de muestras o para la realización de ensayos clínicos comparativos, y velar porque los ensayos se llevan a cabo de una manera que prioriza la atención médica y la salud de los animales y requiriendo siempre el consentimiento informado por escrito del propietario⁶³.

A continuación queremos destacar la idoneidad de nuestra provincia para albergar este proyecto piloto con algunas razones específicas objetivas:

Razones demográficas

Un informe del Ministerio de Agricultura estimaba en nuestro país el número de perros en el año 2015 en una horquilla entre los 7,5 y los 5,1 millones de perros. Otro estudio de la Fundación Afinnity en 2017 ofrece un dato intermedio de 6,1 millones de perros. Relacionando este último dato con la población de ese año según datos oficiales del INE obtenemos una tasa de perros por habitante de **1 perro por cada 7,6 personas en España**.

Según los datos oficiales del Registro Informático Valenciano de Identificación Animal (RIVIA) en 2017 había en nuestra provincia 372.060 perros lo que supone una tasa de perros por habitante al relacionarlo con datos oficiales de población para nuestra provincia del INE de **1 perro por cada 4,9 personas en Alicante (55% más que la media nacional)**.

Estos datos son también reflejo de otra realidad de nuestra provincia y es que según datos del INE somos la provincia con mayor tasa de población extranjera por habitante. En este sentido **Alicante cuenta con 1 persona extranjera por cada 5,7 habitantes**, mientras que la media nacional se sitúa en **1 persona extranjera por cada 10,2 habitantes. (79% más que en la media nacional)**. Este es un dato importante ya que la población extranjera suele ser poseedora de muchas mascotas y puede estar más abierta a participar en iniciativas como la que se han descrito en este documento, sobretodo porque estas iniciativas ya se están aplicando en sus países de origen.

Por otro lado, la provincia de Alicante es la 5ª provincia de España en población según datos del INE, y cuenta con **uno de los sectores de veterinarios clínicos más amplio, especializado y potente de nuestra geografía con más de 320 centros veterinarios**. Esto está lógicamente en relación directa con la elevada tasa de perros por habitante y de extranjeros por habitante de nuestra provincia.

Razones de infraestructura y metodológicas

Una limitación histórica para el uso generalizado y la integración del enfoque comparativo ha sido la falta de infraestructura para coordinar a los profesionales de la salud animal con la comunidad de oncología humana, los desarrolladores de fármacos y los científicos básicos.

La Orden 3/2016 de la Comunidad Valenciana estipulaba la creación de la **Red de Vigilancia Epizootiológica** de la Comunidad Valenciana. De esta manera se pretendía facilitar a la administración responsable la información disponible sobre la situación de determinadas enfermedades de los animales de compañía que pueden afectar a la población humana. Esta red aprovecha los recursos del RIVIA que gestiona el Consejo Valenciano de Colegios Veterinarios para poder establecer de manera directa e inequívoca la identidad de cada animal afectado por una de esas enfermedades, así como para poder estudiar los datos a nivel geográfico, pudiendo establecer planes de choque o medidas preventivas, como la actuación sobre los vectores de transmisión, etc.

El RIVIA es una estructura que por tanto ya ofrece la oportunidad de que los veterinarios clínicos de nuestra provincia puedan notificar cualquier tipo de enfermedad y/o dato en tiempo real, y que posteriormente esos datos puedan ser clasificados o estudiados de la manera que se quiera establecer. Es por tanto una plataforma que puede ser fácilmente adaptada para la notificación de las enfermedades de mascotas que puedan determinarse.

Por otro lado, cabe destacar la importante labor que están desarrollando con estas notificaciones los veterinarios clínicos de nuestra provincia en beneficio de la salud pública. Que nuestros profesionales ya conozcan esta metodología de trabajo y la apliquen de manera rutinaria es una fortaleza a la hora de poder plantearse un proyecto como el que se define en este documento.

Razones Científicas y apoyo de la Universidad Miguel Hernández de Elche

En nuestra provincia contamos con un importante tejido científico. La Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) y la Universidad de Alicante ocupan el 5º y 6º puesto respectivamente del U-Ranking de las Universidades españolas sobre Docencia, Investigación e Innovación y Desarrollo Tecnológico. En ellas trabajan científicos de reconocido prestigio como el Prof. Francis Mojica que describió el sistema CRISPR. Contamos también con el Instituto de Neurociencias de Alicante CSIC-UMH, que es un centro de Excelencia Severo Ochoa, en el trabajan científicos de primer nivel mundial según el índice h, como la Prof. Angela Nieto que además centra parte de sus investigaciones en el cáncer.

Este proyecto ha sido ya presentado al Vicerrectorado de Investigación e Innovación de la UMH, esta Universidad se ha comprometido a poder ser la sede para este proyecto, pudiendo albergar el laboratorio de histopatología y el biobanco de tumores, y a impulsar una Catedra de Oncología Comparativa siempre que posible conseguir el apoyo económico necesario para formalizar esta iniciativa.

Esta iniciativa cuenta también con la colaboración y el aval científico de Manuel Valiente, Investigador Principal del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), y del Colegio de Médicos y de Enfermería de Alicante.

Por otro lado, la Prof. María Blasco ha propuesto Alicante como sede del primer centro español de investigación del envejecimiento, que centraría gran parte de sus investigaciones en el cáncer. Los perros como animal de compañía son también un modelo animal reconocido para el estudio del envejecimiento⁶⁴. Esta propuesta ha sido refrendada por el Presidente de la Generalitat Valenciana Ximo Puig.

Por último, y en cuanto al ámbito veterinario, en la actualidad solo disponemos en España de 2 Diplomados Americanos en Oncología veterinaria, que es el máximo grado de especialización en esta materia en nuestra profesión, el Dr. Pachi Clemente que ejerce en Alicante, y el Dr. Juan Borrego en Valencia.

Apoyo de la profesión veterinaria en Alicante

Como Presidente del Colegio de Veterinarios de Alicante y como veterinario dedicado a la medicina comparativa al ser Especialista en Salud y Bienestar Animal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas considero que esta pionera iniciativa en nuestro país puede ser muy beneficiosa para la salud animal, la salud humana y la profesión veterinaria y por ello ofrezco en todo este proceso el apoyo institucional del Colegio de Veterinarios de Alicante, pudiendo facilitar la adaptación del sistema RIVIA para notificar las enfermedades que se determinen, facilitar el contacto con profesionales especializados en oncología veterinaria para el desarrollo de este sistema, ofrecer apoyo científico y técnico en cualquier fase del proceso, formar a los veterinarios clínicos de la provincia para favorecer y estimular la notificación de las enfermedades que se determinen, formar parte de los distintos comités de trabajo que puedan formalizarse (Comisión mixta, Comité de bioética, etc.), implementar la unidad de histopatología, así como todo aquello que pueda determinarse y se encuentre dentro de nuestras posibilidades.

En Alicante, a 18 de febrero de 2019

Gonzalo Moreno del Val

Presidente del Ilustre Colegio de Veterinarios de Alicante

Bibliografía

1. Giráldez Dávila A and Real Academia Nacional de Farmacia (España). *Breve historia de la experimentación animal*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 2008, p.268 p.
2. Backer LC, Grindem CB, Corbett WT, Cullins L and Hunter JL. Pet dogs as sentinels for environmental contamination. *Science of The Total Environment*. 2001; 274: 161-9.
3. Hayes JHM, Hoover R and Tarone RE. BLADDER CANCER IN PET DOGS: A SENTINEL FOR ENVIRONMENTAL CANCER? *American Journal of Epidemiology*. 1981; 114: 229-33.
4. Glickman LT, Domanski LM, Maguire TG, Dubielzig RR and Churg A. Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environmental Research*. 1983; 32: 305-13.
5. Reif JS. Animal Sentinels for Environmental and Public Health. *Public Health Reports*. 2011; 126: 50-7.
6. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*. 2005; 438: 803.
7. Da Ros S, Zorzan E, Giantin M, et al. Sequencing and G-Quadruplex Folding of the Canine Proto-Oncogene KIT Promoter Region: Might Dog Be Used as a Model for Human Disease? *PLoS ONE*. 2014; 9: e103876.
8. Rismanchi S, Muhammadnejad S, Amanpour S and Muhammadnejad A. First pathological study of canine primary breast lymphoma and the description of its clinicopathological characteristics as an animal model for human primary breast lymphoma. *Biomedical Reports*. 2015; 3: 75-7.
9. Pinho SS, Carvalho S, Cabral J, Reis CA and Gärtner F. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*. 159: 165-72.
10. Aravalli RN, Golzarian J and Cressman ENK. Animal models of cancer in interventional radiology. *European Radiology*. 2009; 19: 1049-53.
11. Hernandez B, Adissu HA, Wei BR, Michael HT, Merlino G and Simpson RM. Naturally Occurring Canine Melanoma as a Predictive Comparative Oncology Model for Human Mucosal and Other Triple Wild-Type Melanomas. *Int J Mol Sci*. 2018; 19.
12. Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K and Wood JLN. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 2002; 43: 240-6.
13. Ulvé R, Rault M, Bahin M, et al. Discovery of Human-Similar Gene Fusions in Canine Cancers. *Cancer Research*. 2017; 77: 5721-7.
14. Grüntzig K, Graf R, Hässig M, et al. The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *Journal of Comparative Pathology*. 2015; 152: 161-71.
15. Dahl K, Gamlem H, Tverdal A, Glatte E and Moe L. Canine vascular neoplasia--a population-based study of prognosis. *APMIS Supplementum*. 2008: 55-62.
16. Bronden LB, Nielsen SS, Toft N and Kristensen AT. Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Vet Rec*. 2010; 166: 586-90.
17. Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, et al. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008; 22: 976-84.

18. Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A and Mutinelli F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet Res.* 2009; 5: 39.
19. Baioni E, Scanziani E, Vincenti MC, et al. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC Vet Res.* 2017; 13: 203.
20. Lequarré A-S, Andersson L, André C, et al. LUPA: A European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unravelling complex disorders in both human and dogs. *The Veterinary Journal.* 2011; 189: 155-9.
21. LeBlanc AK, Mazcko C, Brown DE, et al. Creation of an NCI comparative brain tumor consortium: informing the translation of new knowledge from canine to human brain tumor patients. *Neuro-Oncology.* 2016; 18: 1209-18.
22. Mazcko C and Thomas R. The Establishment of the Pfizer-Canine Comparative Oncology and Genomics Consortium Biospecimen Repository. *Veterinary Sciences.* 2015; 2: 127.
23. Gordon I, Paoloni M, Mazcko C and Khanna C. The Comparative Oncology Trials Consortium: Using Spontaneously Occurring Cancers in Dogs to Inform the Cancer Drug Development Pathway. *PLoS Medicine.* 2009; 6: e1000161.
24. Beura LK, Hamilton SE, Bi K, et al. Recapitulating adult human immune traits in laboratory mice by normalizing environment. *Nature.* 2016; 532: 512-6.
25. Couzin-Frankel J. When Mice Mislead. *Science.* 2013; 342: 922-5.
26. DiMasi JA, Reichert JM, Feldman L and Malins A. Clinical Approval Success Rates for Investigational Cancer Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2013; 94: 329-35.
27. Simon R. Lost in Translation Problems and Pitfalls in Translating Laboratory Observations to Clinical Utility. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2008; 44: 2707-13.
28. Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D, et al. The dog as a cancer model. *Nature Biotechnology.* 2006; 24: 1065.
29. Paoloni M and Khanna C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature Reviews Cancer.* 2008; 8: 147.
30. Breen M and Modiano JF. Evolutionarily conserved cytogenetic changes in hematological malignancies of dogs and humans – man and his best friend share more than companionship. *Chromosome Research.* 2008; 16: 145-54.
31. Pang LY and Argyle DJ. Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2009; 1792: 380-91.
32. Pazzi KA, Kraegel SA, Griffey SM, Theon AP and Madewell BR. Analysis of the equine tumor suppressor gene p53 in the normal horse and in eight cutaneous squamous cell carcinomas. *Cancer letters.* 1996; 107: 125-30.
33. Withrow SJ, Powers BE, Straw RC and Wilkins RM. Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man. *Clinical orthopaedics and related research.* 1991: 159-68.
34. Madewell BR. Neoplasms in domestic animals: a review of experimental and spontaneous carcinogenesis. *The Yale journal of biology and medicine.* 1981; 54: 111-25.
35. Theilen GH and Hills D. Comparative aspects of cancer immunotherapy: immunologic methods used for treatment of spontaneous cancer in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1982; 181: 1134-41.
36. Powers BE, McChesney SL and Gillette EL. Late radiation response of the canine trachea with change in dose per fraction. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1987; 13: 1673-80.

37. Page RL and Thrall DE. Therapeutic hyperthermia: contribution from clinical studies in dogs with spontaneous neoplasia. *In vivo (Athens, Greece)*. 1994; 8: 851-8.
38. Mueller F, Fuchs B and Kaser-Hotz B. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer research*. 2007; 27: 155-64.
39. Selting K, Waldrep JC, Reiner C, et al. Feasibility and safety of targeted cisplatin delivery to a select lung lobe in dogs via the AeroProbe intracorporeal nebulization catheter. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2008; 21: 255-68.
40. Barutello G, Rolih V, Arigoni M, et al. Strengths and Weaknesses of Pre-Clinical Models for Human Melanoma Treatment: Dawn of Dogs' Revolution for Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19: 799.
41. Marconato L, Buracco P and Aresu L. Perspectives on the design of clinical trials for targeted therapies and immunotherapy in veterinary oncology. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 2015; 205: 238-43.
42. Paoloni MC, Tandle A, Mazcko C, et al. Launching a Novel Preclinical Infrastructure: Comparative Oncology Trials Consortium Directed Therapeutic Targeting of TNF α to Cancer Vasculature. *PLoS ONE*. 2009; 4: e4972.
43. Nass SJ, Gorby H, National Cancer Policy Forum (U.S.) and National Academies of Sciences Engineering and Medicine (U.S.). *The role of clinical studies for pets with naturally occurring tumors in translational cancer research : workshop summary*. Washington, DC: The National Academies Press, 2015, p.xx, 62 pages.
44. Paoloni M, Lana S, Thamm D, Mazcko C and Withrow S. The creation of the Comparative Oncology Trials Consortium Pharmacodynamic Core: Infrastructure for a virtual laboratory. *The Veterinary Journal*. 2010; 185: 88-9.
45. Briggs J, Paoloni M, Chen QR, Wen X, Khan J and Khanna C. A compendium of canine normal tissue gene expression. *PLoS One*. 2011; 6: e17107.
46. LeBlanc AK, Mazcko C and Khanna C. Defining the value of a comparative approach to cancer drug development. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016; 22: 2133-8.
47. Khanna C and Vail DM. Targeting the lung: preclinical and comparative evaluation of anticancer aerosols in dogs with naturally occurring cancers. *Current cancer drug targets*. 2003; 3: 265-73.
48. Nagaya T, Okuyama S, Ogata F, et al. Near infrared photoimmunotherapy targeting bladder cancer with a canine anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody. *Oncotarget*. 2018; 9: 19026-38.
49. Sommer BC, Dhawan D, Ratliff TL and Knapp DW. Naturally-Occurring Canine Invasive Urothelial Carcinoma: A Model for Emerging Therapies. *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2018; 4: 149-59.
50. Stroud C, Dmitriev I, Kashentseva E, et al. A One Health overview, facilitating advances in comparative medicine and translational research. *Clinical and translational medicine*. 2016; 5: 26.
51. Mason NJ, Gnanandarajah JS, Engiles JB, et al. Immunotherapy with a HER2-Targeting Listeria Induces HER2-Specific Immunity and Demonstrates Potential Therapeutic Effects in a Phase I Trial in Canine Osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 4380-90.
52. Saba C, Paoloni M, Mazcko C, et al. A comparative oncology study of iniparib defines its pharmacokinetic profile and biological activity in a naturally-occurring canine cancer model. *PLoS ONE*. 2016; 11.
53. Paoloni M, Mazcko C, Selting K, et al. Defining the pharmacodynamic profile and therapeutic index of NHS-IL12 immunocytokine in dogs with malignant melanoma. *PLoS ONE*. 2015; 10.

54. Paoloni MC, Mazcko C, Fox E, et al. Rapamycin Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Relationships in Osteosarcoma: A Comparative Oncology Study in Dogs. *PLOS ONE*. 2010; 5: e11013.
55. Naik S, Galyon GD, Jenks NJ, et al. Comparative Oncology Evaluation of Intravenous Recombinant Oncolytic Vesicular Stomatitis Virus Therapy in Spontaneous Canine Cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2018; 17: 316-26.
56. Paoloni M, Davis S, Lana S, et al. Canine tumor cross-species genomics uncovers targets linked to osteosarcoma progression. *BMC genomics*. 2009; 10: 625.
57. Dhawan D, Ramos-Vara JA, Naughton JF, et al. Targeting folate receptors to treat invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res*. 2013; 73: 875-84.
58. Key J, Dhawan D, Cooper CL, et al. Multicomponent, peptide-targeted glycol chitosan nanoparticles containing ferrimagnetic iron oxide nanocubes for bladder cancer multimodal imaging. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11: 4141-55.
59. Packer RA, Rossmeisl JH, Kent MS, Griffin JFt, Mazcko C and LeBlanc AK. Consensus recommendations on standardized magnetic resonance imaging protocols for multicenter canine brain tumor clinical trials. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. 2018; 59: 261-71.
60. Knapp DW, Peer WA, Conteh A, et al. Detection of herbicides in the urine of pet dogs following home lawn chemical application. *The Science of the total environment*. 2013; 456-457: 34-41.
61. Nunez O, Fernandez-Navarro P, Martin-Mendez I, Bel-Lan A, Locutura Ruperez JF and Lopez-Abente G. Association between heavy metal and metalloid levels in topsoil and cancer mortality in Spain. *Environmental science and pollution research international*. 2017; 24: 7413-21.
62. López-Abente G, Locutura-Rupérez J, Fernández-Navarro P, Martín-Méndez I, Bel-Lan A and Núñez O. Compositional analysis of topsoil metals and its associations with cancer mortality using spatial misaligned data. *Environmental Geochemistry and Health*. 2018; 40: 283-94.
63. Page R, Baneux P, Vail D, et al. Conduct, Oversight, and Ethical Considerations of Clinical Trials in Companion Animals with Cancer: Report of a Workshop on Best Practice Recommendations. *Journal of veterinary internal medicine*. 2016; 30: 527-35.
64. Hoffman JM, Creevy KE, Franks A, O'Neill DG and Promislow DEL. The companion dog as a model for human aging and mortality. *Aging cell*. 2018.