

DEBATE



La ciencia pone bajo la lupa el uso de animales de laboratorio

Cada vez con mayor énfasis, la comunidad científica promueve la conducción responsable y basada en principios éticos de los procedimientos experimentales que utilizan recursos biológicos. En el mismo sentido, se acentúa la adopción de métodos alternativos.

POR DANIELA NOVELLI
FOTOGRAFÍA MATÍAS OTTAVIANI

El empleo de animales en investigación ha sido esencial para el progreso de la vida humana a lo largo de los siglos. A partir del estudio de organismos complejos, las ciencias de la salud han podido dar respuestas a diversas patologías infecciosas, cardiovasculares, metabólicas y neurológicas, y descifrado procesos y mecanismos que, hasta el día de hoy, sólo pueden comprenderse si se estudian en animales vivos.

La docencia e investigación biológica y biomédica, así como el desarrollo, producción y control de medicamentos, alimentos y otros insumos básicos para la salud humana y animal, requieren el uso de animales de laboratorio. En este sentido, la experimentación es –por el momento– irremplazable y, de eliminarse, produciría más atrasos del sufrimiento que evitaría.

Sin embargo, la preocupación de la opinión pública y de la comunidad científica por las posibles respuestas de estrés que perciben los animales en los ensayos se ha acentuado en los últimos años y motivado la constante investigación. Así, la conducción responsable de los procedimientos experimentales ha evolucionado positivamente y, con mayor énfasis, se aborda en congresos académicos y cursos de veterinaria, biología y producción animal.

Esta notoriedad se corresponde con el impulso político de muchos países para promover legislación y códigos de buenas prácticas que favorezcan el bienestar animal y la aplicación del principio de las 3R –Reemplazo, Reducción y Refinamiento–, formulado por los biólogos ingleses Russell y Burch a comienzos de la década de los 60.

“La afectación de los animales y el beneficio científico-médico pueden situarse en una balanza virtual que, según el equilibrio alcanzado, sirva para decidir si es éticamente aceptable realizar el procedimiento experimental previsto con animales”, explicó Alejandra Romera, investigadora del Instituto de Virología del INTA y del Conicet.

Esta evaluación científica-ética debe contemplar la aplicación del principio de las 3R, es decir, el reemplazo de animales a partir de la adopción de métodos que sustituyan el uso; la reducción del número de animales, mediante estrategias que utilicen la menor cantidad posible de seres vivos para comprobar el objeto de estudio; y el refinamiento de las técnicas durante la cría o los procedimientos a fin de reducir el dolor y las molestias que perciben los animales utili-

Las instituciones que realizan trabajos científicos con animales tienen un doble desafío: procurar el uso responsable en los ensayos y llevar adelante investigaciones que permitan alcanzar mejores índices de bienestar.

“Los comités de ética tienen el rol de garantizar que las investigaciones que involucran animales se rijan por la normativa internacional y nacional, el principio de las 3R y un balance ético a favor del bienestar”
(Alejandra Romera).

zados en la ciencia desde su nacimiento hasta su muerte.

Para Romera, la adopción de estos principios es prioritaria para la ciencia. “En primera instancia, por el bienestar animal en sí mismo, en línea con la preocupación humanitaria y el cumplimiento de los requisitos previstos por la legislación sobre animales de investigación, y, en segunda instancia, también por rigor científico, ya que animales con falta de bienestar pueden generar alteraciones en los resultados”, sostuvo.

En apoyo de la misma mirada, Silvina Díaz, investigadora del Instituto de Biología Celular y Neurociencia (UBA-Conicet), señaló que “existe una mayor conciencia del respeto hacia los animales de laboratorio, que se observa en la mejora de las condiciones de alojamiento, cuidados médicos, atención diaria y alimentación, así como en la necesidad ineludible de la capacitación del personal que se ocupa de la cría y de la experimentación”.

De acuerdo con Díaz, “esta actitud aún no es homogénea a escala nacional, principalmente por la diferencia de recursos a los que se pueden acceder, pero cada vez gana más adeptos”. “Hay profesionales en todo el país que son conscientes de que necesitamos actualizarnos en estos temas y reforzar en nuestros ámbitos la necesidad de trabajar éticamente con los animales y propiciar su bienestar”, agregó.

En este contexto, María de la Paz Alfaro, directora nacional de Articulación e Integración Institucional de la Secretaría de Gobierno de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación afirmó: “El impulso de la formación de recursos

humanos, la acción de los comités institucionales de ética y la implementación de los controles genéticos, entre otros aspectos, son aportes de importancia para asegurar tanto el bienestar animal como la calidad en la producción científica”.

Métodos alternativos

En la aplicación del principio de refinamiento —referido a la adopción de técnicas que minimicen el sufrimiento de los animales—, el INTA trabaja en la obtención de anticuerpos policlonales y monoclonales a través de métodos que sustituyen el suero de los mamíferos. Estos antisueros se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La Tecnología IgY (inmunoglobulina Y) hace posible la producción de anticuerpos policlonales derivados de la yema de huevo. Los anticuerpos IgY provie-

nen de un mecanismo natural de defensa de las aves, que puede ser utilizado para fabricar grandes cantidades de un anticuerpo específico sin dañar al animal que lo produce.

“Es un método menos invasivo y estresante que los tradicionalmente llevados a cabo en mamíferos”, aseguró Celina Vega, investigadora del Centro Investigación en Ciencias Veterinarias y Agronómicas del INTA, quien también destacó el potencial de la tecnología para cumplir con el principio de reducción del número de animales requeridos. “El hecho de que no sea necesario el sangrado del animal permite una producción sostenida de anticuerpos en altos títulos y reduce el número de animales necesarios”, aclaró.

Para generar estos anticuerpos, es necesario hiperinmunizar un ave con una proteína o agente infeccioso de interés inactivado (virus, bacteria, etc.). Luego,



“Existe una mayor conciencia del respeto hacia los animales de laboratorio, que se observa en la mejora de las condiciones de alojamiento, cuidados médicos, atención diaria y alimentación y capacitación del personal” (Silvina Diaz).



el sistema inmune del ave responde y genera los anticuerpos que se transfieren al huevo.

En línea con la bibliografía científica, estudios realizados en el instituto demuestran que esta tecnología supera ampliamente a la producción de anticuerpos policlonales en mamíferos. Una única gallina produce unos 40 gramos por año de IgY, que puede ser fácilmente obtenida de la yema de los huevos mediante técnicas relativamente sencillas de extracción. “Este valor equivale al rendimiento de suero de 40 conejos”, puntualizó Vega.

Asimismo, la especialista remarcó la viabilidad económica que se desprende de la adopción de la Tecnología IgY. “Sumado al refinamiento logrado, el costo de producir IgY es de aproximadamente US\$ 10 por gramo comparado con el costo de producir IgG de mamíferos, que puede llegar a cotizarse a US\$ 20000 por gramo”, detalló.

En la aplicación comercial, la empresa de base tecnológica público-privada Bioinnovo SA –formada por el INTA y el laboratorio nacional Vetanco SA– lanzó al mercado el primer producto biológico basado en IgY para la prevención y tratamiento de las diarreas neonatales bovinas. Se denomina IgY DNT y contiene anticuerpos IgY específicos contra Rotavirus, Coronavirus, *Salmonella* y *Escherichia coli*.

Otra de las líneas de investigación en beneficio de los animales comprende la producción de nanoanticuerpos o VHH. Son

anticuerpos monoclonales que provienen de los camélidos y se utilizan, comúnmente, en medicina humana y veterinaria como reactivos de diagnóstico de enfermedades y como biofármacos para tratar enfermedades autoinmunes o cáncer.

“Por técnicas de recombinación genética, es posible producir únicamente la región hipervariable de estos anticuerpos –la que reconoce al antígeno puntualmente– y, de esta manera, generar la proteína más pequeña conocida en la naturaleza con capacidad de detectar un antígeno con alta afinidad y especificidad”, explicó Vega.

Gracias a la tecnología VHH, investigadores del INTA desarrollaron el primer kit nacional de diagnóstico para detectar Rotavirus, agentes infecciosos responsables de la diarrea neonatal en niños y animales. Esta innovación, llamada Rotadial, sustituye importaciones y complementa las políticas sanitarias vigentes en el Calendario Nacional de Vacunación.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades diarreicas son una de las principales causas de enfermedad y muerte en niños de los países en desarrollo. Si bien son tratables, el rápido diagnóstico tiene un rol estratégico para el manejo clínico del paciente pediátrico, su evolución satisfactoria y el control de brotes epidémicos.

De los proyectos a favor de la protección de los animales, también se destaca el trabajo de investigadores del Instituto de Virología del INTA que avanzan en el desarrollo de un anticuerpo recombinan-

te de cadena simple para el diagnóstico del virus de la rabia, mediante las técnicas de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica.

“Se trata de un anticuerpo pequeño formado por las regiones variables de las cadenas liviana y pesada de la inmunoglobulina, que se expresa en un sistema procariota y puede ser fácilmente purificado en un único paso”, señaló Florencia Mansilla, investigadora del Instituto de Virología del INTA, quien detalló: “Este sistema permite obtener grandes cantidades de reactivo a un bajo costo e independiza la producción del uso de animales de experimentación”.

De acuerdo con Mansilla, esta misma proteína podría ser utilizada como potencial reemplazo de la gammaglobulina antirrábica equina que, actualmente, se utiliza como tratamiento en individuos potencialmente expuestos al virus.

Estudio del bienestar animal

Cuando enfrentan el ambiente, los animales pueden utilizar una variedad de mecanismos y, como consecuencia de los intentos fallidos, perciben una situación de estrés. En la experimentación, se trata de minimizar las posibles respuestas de estrés a fin de incrementar el bienestar animal –en primera instancia–, evitar alteraciones en las pruebas y obtener resultados válidos y repetibles.

En vistas de esta definición, las instituciones que realizan trabajos científicos tienen un doble desafío: por un lado, pro-

curar el uso responsable de los seres vivos en los ensayos y, por otro lado, llevar adelante investigaciones que permitan detectar indicadores de estrés para, así, proponer manejos que mejoren los índices de bienestar animal.

En el INTA, el estudio del bienestar animal tiene presencia en la estructura programática desde 2009, cuando un grupo de técnicos y extensionistas relevaron demandas asociadas con la temática en diferentes eslabones de las cadenas de producción y se dispusieron a presentar proyectos de investigación específicos.

“El trabajo realizado en las distintas unidades se reflejó en las articulaciones logradas con universidades, organismos estatales y actores del sector privado, la edición de publicaciones científicas y de difusión y la realización de capacitaciones dirigidas a los productores”, resumió Patricio Davies, veterinario del INTA Villegas –Buenos Aires–.

En esta línea, el especialista remarcó la importancia de estrechar vínculos con instituciones públicas y privadas para la obtención de recursos humanos, capacitación y cofinanciamiento de actividades. “Es un factor clave que potencia el trabajo de investigadores y extensionistas y debe profundizarse en el futuro”, indicó Davies.

Entre muchos otros temas, el instituto realizó estudios para desarrollar y transferir protocolos mejorados de buenas prácticas para el bienestar animal en la cría de bovinos para carne, en situación de engorde a corral y en rodeos de leche. También se trabajó en el ajuste de prácticas de manejo en ovinos, en la confección de indicadores para la valoración del estrés en cerdos y en la detección de estrés en prefaena de pollos.

Animales de confianza científica

Además de las condiciones de bienestar –intrínsecas por el valor del animal en sí mismo–, “se obtienen resultados científicos válidos y reproducibles cuando la cría, producción y mantenimiento de los animales se realizan bajo parámetros controlados de manejo, alojamiento, sanidad, genética, etc., en establecimientos especializados”, apuntó Díaz.

Estas unidades se llaman bioterios y su objetivo fundamental es proveer animales con la pureza genética y calidad sanitaria requerida por la comunidad

científica. “El aseguramiento de la calidad óptima y constante de los animales producidos en un bioterio requiere garantizar que el trabajo se realice bajo normas establecidas, estrictas y probadas a escala nacional o internacional, con recursos humanos bien formados”, detalló Díaz.

En 2013, el entonces Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva promovió la creación del Sistema Nacional de Bioterios (SNB) para optimizar el estado, funcionamiento y prestación de servicios de los bioterios que alojan animales de laboratorio en todas sus categorías (cría, experimentación, ensayo biológico, docencia), ubicados en instituciones del sistema académico y científico del país.

“La creación del SNB buscó revertir la situación de aquellos que alojan animales de laboratorio y trabajar en mejorar su estado y funcionamiento”, valoró Alfaro, al tiempo que destacó: “Si bien la responsabilidad primaria sigue siendo de las instituciones, la búsqueda es que la

Asociado con el auge de los comités para el cumplimiento de las normas éticas en los centros de investigación, la formación del personal que cría y/o utiliza los animales experimentales también registró un notable cambio positivo en el país.

Calidad genética

Para analizar la respuesta biológica frente a un químico, compuesto o reactivo, entre el 80 y 90 % de los trabajos científicos utilizan ratones y ratas de laboratorio en sus experimentos, que deben poseer una pureza genética comprobada como condición imprescindible para producir datos científicos confiables y reproducibles.

En línea con esta demanda, el INTA lanzó el primer servicio de control genético de ratones de laboratorio de la Argentina que facilita la tarea de los bioterios de producción y experimentación, públicos y privados. Esta herramienta da respuesta a una necesidad clave y permite ofrecer animales con identidad genética controlada.

“Nuestro servicio pone a disposición una herramienta que garantizará la calidad genética de los animales de laboratorio en el marco de los lineamientos internacionales”, afirmó Silvina Maidana, investigadora del Conicet en el Instituto de Virología del INTA.

El control genético es un análisis del ADN que verifica si los ratones utilizados en investigación conservan su identidad respecto de la cepa pura original o si sufrieron contaminaciones genéticas, que pueden ocurrir por cruces accidentales de diferentes cepas y/o por la acumulación de mutaciones espontáneas. Hasta el momento, este tipo de pruebas se realizaba mediante el envío de muestras al exterior.

El servicio tiene alcance nacional y regional (Sudamérica) y, a mediano plazo, ampliará su espectro de trabajos, a partir de la incorporación del control de identidad de líneas celulares utilizadas en los laboratorios del país.

La iniciativa se gestó a partir de un curso financiado por el SNB y dictado en el Centro de Investigación en Ciencias Veterinarias y Agronómicas del INTA por Fernando Benavides, especialista argentino reconocido en el mundo.

Formación universitaria

Asociado con el auge de los comités para el cumplimiento de las normas éticas en muchos centros de investigación, la formación del personal que cría y/o utiliza los animales experimentales también registró un notable cambio positivo en el país.

“La mejora se basa, principalmente, en la oferta de instancias de formación que existen para capacitarse y actualizarse en el área de animales de laboratorio, sumado a una toma de conciencia por parte de las autoridades de contar con personal idóneo para manejar los temas referidos al uso de animales de laboratorio”, argumentó Romera, quien también se desempeña como coordinadora del Consejo Asesor del SNB.

Tanto en la Argentina como en Latinoamérica, la carrera de Técnicos para Bioterio de la UBA—creada en 1989 por la reconocida especialista Berta Kaplún— es la única destinada a la formación universitaria de profesionales idóneos para la cría y mantenimiento de animales de laboratorio—sobre todo, pequeños roedores—.



cooperación y el trabajo en red puedan propiciar la mejora del sistema”.

De acuerdo con Alfaro, el SNB es uno de los 18 sistemas que hay en el país y registra la adhesión de 62 centros de investigación y 77 bioterios. “Seis de los bioterios adheridos corresponden al INTA”, puntualizó.

En general, más de la mitad de las unidades se encuentran en CABA y Gran Buenos Aires y tienen diferentes funciones de uso: investigación y docencia, producción y ensayos biológicos, aunque muchos cumplen con más de un propósito.

Si bien la mayoría de los animales pueden ser utilizados en la investigación científica, las ratas y los ratones de laboratorio representan entre el 80 y 90 % de la demanda para experimentación. La principal razón: se adaptan a la producción en cautiverio, tienen altos índices reproductivos, son de pequeño tamaño, demandan menores costos de producción y manifiestan alta resistencia a enfermedades o a circunstancias adversas.

En la Argentina, los roedores se producen en bioterios de universidades nacionales y del Conicet, principalmente, con destino a estudios biomédicos en las áreas de inmunología, neurociencia, oncología, genética y farmacéutica. En los países desarrollados, la producción de recursos biológicos se concentra en empresas especializadas en el rubro,

que luego comercializan a laboratorios y centros de investigación.

Un relevamiento realizado en 20 bioterios de producción de roedores del país adheridos al SNB estimó que, en 2016, se produjeron alrededor de 43.000 ratones y 21.000 ratas de las cepas más requeridas. El informe pertenece a la tesis “Análisis de la situación de la ciencia y la tecnología de animales de laboratorio en Argentina”, presentada por Silvina Díaz en el marco de Maestría en Política y Gestión de la Ciencia y la Tecnología (UBA).

En comparación con los centros de referencia mundial, la Argentina ocupa un rol marginal en la producción de animales de laboratorio y tiene muchos desafíos por delante. Entre los más importantes, el desarrollo de legislación específica y la promoción de políticas públicas que impulsen la construcción de un circuito público-privado virtuoso del que puedan obtenerse reactivos biológicos estandarizados y de calidad certificada.

De hecho, la escasa oferta en el país abre la necesidad de importar animales con genética y sanidad controladas para las pruebas de experimentación, en las que se necesita certificar la calidad de los reactivos biológicos. En general, la mayor adquisición corresponde a ratones transgénicos, mientras que es menor la compra de animales de cepas “salvajes” (sin modificaciones genéticas).

Comités de ética

En su tesis, Díaz resalta que el surgimiento de la figura del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAE) en la mayoría de los centros de investigación registró mejoras sustanciales en el país.

En este sentido, Romera destacó que el crecimiento exponencial en la conformación de los CICUAE es también un indicio del cambio de mirada de la comunidad científica hacia la puesta en valor del bienestar animal. “Los comités de ética tienen el rol de garantizar que las investigaciones que involucran animales se rijan por la normativa internacional y nacional, el principio de las 3R y un balance ético a favor del bienestar”, detalló.

Lo curioso es que estos espacios no se multiplicaron por la obligatoriedad de una ley, sino bajo la premisa de garantizarle a la sociedad el uso responsable de los animales de experimentación.

“Se requiere un aval del CICUAE para postularse a fondos de financiamiento, aplicar a tesis doctorales, publicar en revistas internacionales y concretar convenios de cooperación con otros países”, remarcó Romera, quien aseguró: “Estas exigencias fortalecieron el cumplimiento de los principios éticos en el uso de animales de experimentación”.

Por definición, cada CICUAE analiza los protocolos de investigación en línea con el cumplimiento de los principios básicos referidos al trato ético y humanitario de



La carrera de Técnicos para Bioterio de la UBA es la única en Latinoamérica destinada a la formación universitaria de profesionales idóneos para la cría y mantenimiento de animales de laboratorio.

los animales como modelos experimentales. Evalúan, especialmente, la relación entre beneficios que pretende lograr la investigación y los daños a los animales y los criterios de retiro humanitario anticipado del ensayo y eutanasia, en virtud de considerar las normas internacionales.

Entre los requisitos, estas comisiones solicitan que los proyectos científicos adjunten un detalle de los métodos que se utilizarán para disminuir o paliar el dolor producido durante los procedimientos. Esto implica la descripción de las drogas analgésicas y anestésicas que se suministrarán, con la indicación de dosis y frecuencia de administración.

Asimismo, tienen la función de procurar la formación especializada de los investigadores que manipulan animales, la participación —o supervisión— de un veterinario o especialista en la especie animal que se emplea en los procedimientos experimentales y el acondicionamiento de bioseguridad de las instalaciones.

Legislación

La ejecución de prácticas atroces de investigación médica y los crímenes de lesa humanidad que dejaron la Segunda Guerra Mundial y el nazismo activaron la acción de movimientos por el respeto de los Derechos Humanos. Una de las iniciativas de paz fue la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial en 1964, con el objetivo de fijar los principios éticos que debían guiar toda experimentación con humanos.

Entre sus postulados, este documento define que la investigación médica —basada en un profundo conocimiento de la bibliografía científica y previamente aprobada por un comité de ética— sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación, quien, a su vez, debe prestar consentimiento para participar en los procedimientos.

A excepción de la expresión de voluntad, estos conceptos fueron retomados por la perspectiva de la ciencia que promueve el uso ético de los animales de laboratorio.

“Priorizar los derechos de los animales, así como su bienestar por encima de la investigación; descansar en el trabajo de profesionales capacitados; tener acceso a un veterinario, único responsable de cuidar la salud animal; realizar la experimentación sólo cuando tenga sustento científico y someter los protocolos de estudio a evaluación por comités de la propia institución son premisas que deben considerarse en una política de uso estratégico y responsable de los animales de laboratorio”, enfatizó Díaz.

Desde el punto de vista legal, numerosos países desarrollados y en vías de desarrollo —Estados Unidos, Comunidad Europea, Brasil y Uruguay— elaboraron legislaciones orientadas a regular el empleo de los animales de laboratorio. Este marco implica no sólo el cuidado de los seres vivos, sino también el de los profesionales que los manipulan.

En la Argentina, actualmente hay un proyecto de ley que, con la aprobación de la Cámara de Diputados de la Nación en 2017, espera el tratamiento en el Senado. Mientras, sigue vigente la Ley Nacional 14.346 sancionada en 1954, que garantiza la protección general de la fauna, con prácticamente ninguna regulación para los animales de uso experimental.

El proyecto de ley que cuenta con media sanción fue elaborado por un grupo de expertos de la Asociación Argentina de Ciencia y Tecnología de Animales de Laboratorio (AAyTAL) —que, bajo diferentes denominaciones, tiene 40 años de historia— y en consenso con un sector ampliado de la comunidad científica.

Entre los puntos sobresalientes, el proyecto dictamina la obligatoriedad de los comités multidisciplinarios de ética en las instituciones, la formación acreditada de quienes están en contacto con animales experimentales y la necesidad de trabajar en la trazabilidad de la información a partir del registro de animales, usuarios e instalaciones.

Más información: *Alejandra Romera romera.alejandra@inta.gob.ar; Silvina Díaz silvinalauradiaz@yahoo.com.ar; María de la Paz Alfaro palfaro@mincyt.gob.ar; Celina Vega vega.celina@inta.gob.ar; Florencia Mansilla mansilla.florencia@inta.gob.ar; Patricio Davies davies.patricio@inta.gob.ar; Silvina Maidana maidana.silvina@inta.gob.ar*