

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

## **Animales/animales transgénicos como modelos experimentales para interacciones humano:microbio**

¿Por qué los científicos todavía utilizan animales para estudiar enfermedades humanas?



Fuente Wikipedia: *Mus musculus* ha sido el modelo mamífero vivo más utilizado en la investigación biomédica durante los últimos 100 años.

Inge C. Gyssens y Louise Vanderputte

Planteamiento

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

Los científicos utilizan animales para comprender la salud y la enfermedad tanto en humanos como en animales. Los investigadores consideran que sería incorrecto experimentar con humanos, es decir, exponer deliberadamente a las personas a riesgos para la salud con el fin de observar el curso de una enfermedad.

Los animales también se utilizan para estudiar la eficacia y la seguridad de nuevos tratamientos, ya que son biológicamente similares a los humanos. Algunos tratamientos implican procesos que solo pueden estudiarse en un organismo vivo. Los estudios en animales vivos también permiten a los investigadores determinar si los posibles nuevos tratamientos son eficaces y si tienen efectos secundarios perjudiciales en otras partes del cuerpo (ver American Physiological Society, [www.physiology.org](http://www.physiology.org)).

Los opositores al uso de animales en investigación afirman que es moralmente incorrecto utilizarlos para beneficio o propósito humano. La mayoría de estas personas también se opone al consumo de carne (vegetarianos, veganos). De hecho, las motivaciones para una dieta reducida en carne o libre de carne son similares a las preocupaciones éticas sobre el bienestar animal. Sin embargo, debe reconocerse que la sociedad occidental está pasando del antropocentrismo (una filosofía que sostiene que los humanos son superiores a los animales) al biocentrismo (la visión o creencia de que los derechos y necesidades de los humanos no son más importantes que los de otros seres vivos). El “biocentrismo moderado” es una teoría moral ampliamente aceptada en la actualidad. El biocentrismo moderado atribuye un estatus moral a todas las formas de vida, aunque el valor de este estatus aumenta con la posición de la especie en la escala evolutiva (jerarquía de los organismos). Esto significa, por ejemplo, que habría más razones para proteger la vida de un perro que la de un hámster o un gusano (Max Planck Society, [https://www.mpg.de/798717/dfg\\_S\\_27-29\\_engl.pdf](https://www.mpg.de/798717/dfg_S_27-29_engl.pdf)).

Es cierto que en el pasado se realizaron experimentos con animales que hoy en día no serían aceptados por los comités de ética médica. Afortunadamente, en el último siglo, los investigadores y los gobiernos han comenzado a desarrollar normativas para garantizar que se respeten los principios éticos relacionados con los derechos de los animales. Los “principios de las 3R en la experimentación animal” fueron formulados por Russell y Burch (1959), y recomiendan reducir, refinar y reemplazar. La reducción incluye métodos que minimizan el número de animales utilizados por experimento. El refinamiento se refiere a métodos que minimizan el sufrimiento animal y mejoran su bienestar. El reemplazo

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

corresponde a métodos que evitan o sustituyen el uso de animales. Al respecto existe legislación en Europa. Las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), publicadas en 2010, tenían como objetivo maximizar la publicación de información y minimizar estudios innecesarios con animales (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>). Ese mismo año, un equipo de investigadores evaluó la aplicación de las directrices ARRIVE en una revista médica y comparó el cumplimiento de los informes antes y después de 2014., el estudio reveló que aún hay margen de mejora. Prestar mayor atención a la calidad de los informes conducirá a mejoras en la reproducibilidad, la replicabilidad y la calidad de la investigación con animales (Reynolds y Garvan, 2020).

### **La microbiología y el contexto social**

La experimentación animal ha desempeñado históricamente un papel central en la microbiología. Ha sido esencial para estudiar la patogénesis de bacterias, virus, hongos y parásitos; desarrollar vacunas (por ejemplo, para la tuberculosis, la gripe, COVID-19), probar fármacos antimicrobianos e investigar mecanismos de resistencia; y modelar las interacciones huésped-patógeno y las respuestas inmunitarias. Sin embargo, muchos de estos avances han dependido de modelos animales como ratones, pez cebra y primates no humanos, lo que plantea importantes preocupaciones éticas sobre el bienestar animal.

En respuesta, la microbiología está experimentando un cambio más amplio hacia prácticas más éticas y responsables. Esto incluye reconocer que el progreso científico debe alinearse con estándares éticos, garantizar que los experimentos sean reproducibles y no se dupliquen innecesariamente, y abordar las crecientes preocupaciones sociales sobre los derechos de los animales y la integridad de la investigación. En este contexto, los principios de las 3R – Reducir, Refinar, Reemplazar– son especialmente relevantes para guiar los esfuerzos destinados a minimizar el uso de animales y mejorar el diseño experimental.

En el contexto actual, la microbiología está cada vez más influida por el desarrollo y la adopción de alternativas a los modelos animales, incluyendo cultivos celulares avanzados, sistemas de órgano-en-chip y simulaciones del microbioma. Además, la mejora de los estándares de los informes como las directrices ARRIVE redundan en un incremento en la reproducibilidad de los modelos de infección al tiempo que reducen el uso innecesario de animales causado por diseños experimentales deficientes. Los marcos regulatorios globales,

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

incluidas las directivas de la UE, también apoyan la armonización de los estándares éticos entre países.

Este cambio ofrece beneficios sociales vinculados con los objetivos de Sostenibilidad de Naciones Unidas como son la ODS1 y ODS3. Aumenta la confianza pública en la investigación microbiológica, promueve el uso eficiente de los recursos al reducir experimentos redundantes y apoya la innovación ética, especialmente en áreas emergentes como la preparación ante pandemias y la resistencia antimicrobiana.

### Cuestiones relevantes en microbiología

Hoy en día, los científicos utilizan animales para estudios microbiológicos cuando no existe otra alternativa. Esto se explicará a continuación. Los objetivos de los modelos animales para la microbiología y las enfermedades microbianas se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Objetivos de la experimentación animal**

|  |
|--|
| Estudiar el microbioma humano y animal en la salud y la enfermedad                           |
| Comprender el proceso (fisiopatología/patogénesis) de las infecciones causadas por microbios |
| Comprender por qué las personas infectadas se ven afectadas en diferentes grados             |
| Estudiar la virulencia de los microbios  |
| Evaluar el impacto de las biopelículas en la colonización y la infección                     |
| Estudiar el efecto de la resistencia a los antibióticos de los microorganismos               |
| Descubrir y probar nuevos medicamentos y tratamientos  |
| Probar nuevos procedimientos diagnósticos y quirúrgicos para animales y humanos              |

#### **La selección cuidadosa de modelos animales es esencial.**

Debido a las complejas interacciones biológicas, la elección del modelo animal debe ser un proceso claramente definido con el fin de proporcionar datos científicos relevantes y transferibles, y asegurar el uso más beneficioso de los animales. Un modelo animal bien diseñado requiere una comprensión profunda de las similitudes y diferencias en las respuestas entre humanos y animales, e incorpora ese conocimiento en los objetivos del estudio. Si las similitudes y diferencias entre el modelo animal y el humano no se definen con precisión, esto puede conducir a extrapolaciones y conclusiones erróneas (Swearengen, 2018). Según el principio de las 3R, se deben utilizar los animales más pequeños y “más

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

simples” si estos son adecuados para obtener datos relevantes que permitan alcanzar los objetivos descritos en la Tabla 1.

### **El ratón como modelo animal por excelencia.**

El ratón doméstico, *Mus musculus*, ha sido el modelo mamífero vivo más utilizado en la investigación biomédica durante los últimos 100 años. Los ratones y los humanos comparten más del 90 % de los genes. Sin embargo, existen diferencias fisiológicas y genéticas significativas. No obstante, los ratones tienen ciertas ventajas que explican su uso como modelo. Son pequeños, fáciles de manejar y transportar en el entorno de laboratorio. Debido a su rápida reproducción, se obtienen grandes cantidades de animales rápidamente y a un costo relativamente bajo. Su ciclo de vida es corto y los procesos de enfermedad pueden estudiarse en el transcurso de solo aproximadamente 2 años, frente a décadas en humanos (Masopust y Sivula, 2017). Por ejemplo, esto permite a los investigadores estudiar el efecto de la edad en la gravedad de una enfermedad, como se ha demostrado en experimentos de COVID-19 (Sun et al., 2020) o en la respuesta a las vacunas contra la COVID-19 (véase más adelante).

Para resolver el problema de las diferencias en el sistema inmunitario entre ratones y humanos, se han desarrollado los llamados “ratones humanizados”, en línea con el principio de Refinamiento mencionado anteriormente. Los ratones humanizados, definidos como ratones injertados con células o tejidos humanos funcionales, son adecuados para el estudio de las respuestas inmunitarias frente a diversos microbios patógenos y para el desarrollo de tratamientos.

Los ratones transgénicos son animales modificados genéticamente a los que se les han alterado uno o más de sus genes normalmente mediante ingeniería (<https://www.understandinganimalresearch.org.uk/animals/areas-research/breeding-and-gm-mice/>). Los ratones knock-out portan un gen que ha sido inactivado, lo que genera una menor expresión y pérdida de función; los ratones *knock-in* se producen mediante la inserción de un transgén en una ubicación específica donde se expresa. Desde 2012, se ha desarrollado una potente herramienta de edición genómica llamada CRISPR-Cas para este propósito. La técnica CRISPR puede modificar el ADN de una célula con gran precisión (Sun et al., 2020).

Hoy en día, los ratones genéticamente modificados se consideran esenciales para la investigación médica. Como ejemplo, un modelo de neumonía en ratones transgénicos con *Acinetobacter baumannii* se ha utilizado para identificar factores implicados en la virulencia

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

(del lado de la bacteria) y la patogénesis (del lado del huésped) de esta enfermedad mortal en humanos (McConnell et al., 2013).

### **Organismos experimentales más pequeños**

Recientemente, organismos experimentales mucho más pequeños y refinados, como el gusano *Caenorhabditis elegans*, *Danio rerio* (pez cebra) o *Galleria mellonella* (la etapa larvaria de la polilla de la cera), infectados con patógenos humanos, han demostrado su utilidad para el estudio de la inmunidad del huésped y la virulencia de los patógenos, así como para investigar la eficacia de agentes antibacterianos *in vivo* en etapas tempranas. El pez cebra tarda aproximadamente entre 90 y 100 días en alcanzar la edad adulta (desde huevo hasta larva y juvenil pre-reproductivo). Produce hasta 200 huevos por semana y tiene una vida reproductiva de hasta 3,5 años. Diferentes tipos de larvas y todas las etapas de vida de *C. elegans* tienen la importante ventaja de ser transparentes, lo que permite la visualización directa de microorganismos marcados con fluorescencia en el intestino (Douglas, 2019).

Otra aplicación de estos animales más pequeños es la investigación del microbioma. Investigaciones recientes en especies vertebradas inferiores e invertebradas muestran cómo la composición del microbioma está determinada por el control del huésped (factores inmunitarios, nutrición), los patrones de transmisión (por ejemplo, la preferencia alimentaria o de hábitat del huésped) y las interacciones entre microorganismos. Hydra, calamares y *Apis mellifera* (abeja melífera) son modelos alternativos valiosos para abordar preguntas específicas. La investigación sobre rasgos del huésped dependientes del microbioma ha identificado cómo metabolitos específicos liberados por los microorganismos pueden influir en rasgos de comportamiento, como la transición de abeja de colmena (que procesa y distribuye el alimento) a abeja recolectora (que recoge el alimento) (Douglas, 2019). También se han realizado investigaciones del microbioma en *Danio rerio* (pez cebra) y *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta).

“Modelos animales simples”

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno



Fuente: Wikipedia

Sin embargo, algunas preguntas no pueden responderse estudiando estos pequeños invertebrados.

### **Animales de mayor tamaño**

Incluso hoy en día, a veces se utilizan modelos animales de mayor tamaño en medicina humana cuando existe una urgencia médica. Un ejemplo es el brote de Ébola en África Occidental entre 2013 y 2016. El virus del Ébola, de la familia Filoviridae, causa una enfermedad grave, a menudo mortal, con fiebre y hemorragias. Los primates no humanos (PNH), como los macacos *rhesus* (monos), son preferidos para la investigación de la enfermedad por el virus del Ébola debido a sus similitudes con los humanos en cuanto a la patogénesis, la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y las causas de muerte. Para cumplir con los requisitos regulatorios para la aprobación de contramedidas contra patógenos de alta peligrosidad, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estableció la “Animal Rule”, que permite estudios de eficacia en modelos animales en lugar de datos clínicos en humanos cuando dichos estudios no son factibles o éticos (St Clare et al., 2017). La pandemia de COVID-19 fue otro ejemplo de una urgencia médica. La COVID-19 está causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

En relación con la investigación de medicamentos habituales, incluidos los antibióticos, la FDA proporciona la siguiente información en su sitio web:

<https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/why-are-animals-used-testing-medical-products>

Los animales se utilizan en las pruebas de nuevos medicamentos (por ejemplo, antibióticos) y vacunas, principalmente para determinar la seguridad del producto. En el caso de los medicamentos, el enfoque de las pruebas en animales se centra en la naturaleza, la química y los efectos (farmacología), así como en su posible daño al organismo (toxicología). Las pruebas en animales se utilizan para medir:

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

- cuánto de un medicamento se absorbe en la sangre
- cómo se descompone químicamente un medicamento en el organismo
- la toxicidad del producto y de sus componentes de degradación (metabolitos) qué tan rápidamente el producto y sus metabolitos se eliminan del organismo

Todavía existen muchas áreas en las que las pruebas con animales son necesarias y las pruebas sin animales aún no son una opción científicamente válida y disponible. Sin embargo, la FDA ha apoyado esfuerzos para reducir las pruebas en animales. Además, la FDA tiene iniciativas de investigación y desarrollo en marcha para reducir la necesidad de pruebas con animales y trabajar hacia su reemplazo.

En el desarrollo de vacunas, los modelos animales de mayor tamaño pueden optimizar la formulación de la vacuna (antígeno, adyuvante), la vía de administración (por ejemplo, intramuscular frente a mucosa) y la dosis. La respuesta inmunitaria inducida puede evaluarse para encontrar correlatos inmunológicos de protección. Esta investigación preclínica maximiza las probabilidades de que un candidato a vacuna sea protector y seguro antes de aplicarse en humanos. No cabe duda de que una buena vacuna representa la forma más eficaz de prevenir enfermedades causadas por patógenos.

Finalmente, es importante reconocer que no toda la investigación con animales implica riesgo o incomodidad para ellos. Los perros tienen sistemas olfativos superiores en comparación con los humanos. Detectan compuestos orgánicos volátiles (COV) y pueden ser entrenados para identificarlos. El olfateo por parte de perros se ha utilizado durante muchos años para detectar enfermedades como el cáncer y la diabetes. Las enfermedades bacterianas también pueden ser detectadas por perros, como se demostró durante un brote hospitalario de *Clostridium difficile* (Bomers et al., 2012).

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno



Otros ejemplos de perros detectores útiles incluyen su contribución al diagnóstico de la malaria y, más recientemente, de la COVID-19. Varios estudios han demostrado que las personas infectadas con parásitos de la malaria producen un olor corporal que es detectado por los mosquitos, lo que provoca que estos se alimenten preferentemente de individuos sintomáticos infectados. Los perros, con su altamente desarrollado sentido del olfato, podrían ser entrenados para detectar personas portadoras de parásitos de la malaria. En el futuro, el uso de perros detectores de malaria podría emplearse para identificar a individuos infectados en puntos de entrada de países o regiones libres de malaria o cercanas a su eliminación (<https://www.wired.com/story/a-malaria-breathalyzer-its-closer-than-you-think>).

En septiembre de 2020, cuatro perros detectores de COVID-19 comenzaron a trabajar en el aeropuerto de Helsinki en un proyecto piloto financiado por el Estado que los investigadores finlandeses esperan que proporcione un método alternativo, barato, rápido y eficaz para analizar a las personas en busca del virus SARS-CoV-2. “Un perro es capaz de detectar la presencia del coronavirus en 10 segundos y todo el proceso tarda menos de un minuto en completarse”, afirmó un investigador de la Universidad de Helsinki que supervisa el ensayo. “Si funciona, podría ser un buen método de cribado en otros lugares como hospitales, residencias de ancianos y en eventos deportivos y culturales.”

<https://www.theguardian.com/world/2020/sep/24/close-to-100-accuracy-airport-enlists-sniffer-dogs-to-test-for-covid-19>

### **Implicaciones potenciales para la toma de decisiones**

Las políticas futuras deberían reconocer los descubrimientos previos en medicina que fueron posibles gracias a la realización de experimentos con animales. La importancia de la

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

investigación con animales para los seres humanos se puso de relieve el 5 de octubre de 2020, cuando se otorgó el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del patógeno causante de la hepatitis de transfusión no A no B, que puede tener consecuencias graves como el cáncer de hígado si no se trata. En todo el mundo, más de 70 millones de personas están infectadas con hepatitis C, principalmente en África y Asia. Uno de los galardonados con el Nobel, el Dr. H. J. Alder, demostró en 1978 que, tras inyectar a cinco chimpancés con suero de pacientes con hepatitis, los animales desarrollaron una enfermedad similar pero leve. Posteriormente, el virus fue identificado como el virus de la hepatitis C por los otros dos galardonados.

### **Glosario**

**Antropocentrismo.** Creencia de que los seres humanos son la entidad más importante del universo, situando a menudo las necesidades y valores humanos por encima de los de otros organismos.

**Biocentrismo.** Perspectiva ética que extiende valor intrínseco a todos los seres vivos, no solo a los humanos

**Biofilm.** Comunidad estructurada de microorganismos adheridos a una superficie y embebidos en una matriz que ellos mismos producen.

**COV (Compuestos Orgánicos Volátiles).** Sustancias químicas orgánicas que tienen una alta presión de vapor a temperatura ambiente.

**Diagnóstico.** Identificación de la naturaleza de una enfermedad u otro problema mediante el examen de los síntomas.

**Ético.** Relacionado con los principios morales que rigen el comportamiento de una persona o la realización de una actividad.

**Fisiopatología.** Procesos fisiológicos alterados asociados a una enfermedad o lesión.

**Microbioma.** Conjunto de microorganismos (como bacterias, hongos y virus) que viven en un entorno determinado, incluido el cuerpo humano.

**Olfativo.** Relacionado con el sentido del olfato.

**Procedimiento diagnóstico.** Prueba utilizada para identificar una enfermedad o condición.

**Procedimiento quirúrgico.** Operación realizada para tratar una afección médica.

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

**Resistencia a los antibióticos.** Capacidad de las bacterias y otros microorganismos para resistir los efectos de un antibiótico que anteriormente podía tratarlos con éxito.

**Virulencia.** Grado de patogenicidad o capacidad de un microorganismo para causar enfermedad.

### Referencias y lecturas recomendadas

Bomers, M. K., et al. (2012). *Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify Clostridium difficile in stools and patients: proof of principle study.* **British Medical Journal** 345, e7396. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7396>

Douglas, A. E. (2019). *Simple animal models for microbiome research.* **Nature Reviews Microbiology**, 17(12),764-775. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0242-1>

Masopust, D., & Sivula, C. P. (2017). *Cellular immune memory.* **Journal of Immunology**, 199(2), 383-388. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700453>

McConnell, M. J. et al., (2013). *Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models.* **FEMS Microbiology Reviews** 37(2), 130-155. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x>

Reynolds, P.S.& Garvan, C.W. (2020). *Preclinical research reporting in shock: room for improvement.* **Shock** 55 (5), 573-580; <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001544>

Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The Principles of Humane Experimental Technique.* London: Methuen.

St Claire, M. C., Ragland, D. R., Bollinger, L., & Jahrling, P. B. (2017). *Animal models of ebolavirus infection.* **Comparative Medicine**, 67(3), 253.

Sun, J., Zhuang, Z., Zheng, J., et al. (2020). *A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis.* **Cell Host & Microbe**, 28(1), 124-133.

Swearingen, J. R. (2018). *Choosing the right animal model for infectious disease research.* **Animal Model and Experimental Medicine** 1(2),100-108. <https://doi.org/10.1002/ame2.12020>

### Websites

American Physiological Society. *Why do scientists use animals in research?* <https://www.physiology.org/career/policy-advocacy/animal-research/Why-do-scientists-use-animals-in-research?SSO=Y>

Max Planck Society, [https://www.mpg.de/798717/dfg\\_S\\_27-29\\_engl.pdf](https://www.mpg.de/798717/dfg_S_27-29_engl.pdf).

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

Understanding Animal Research. *Breeding and genetically modified mice.*  
<https://www.understandinganimalresearch.org.uk/animals/areas-research/breeding-and-gm-mice/>

Unnecessary animal studies. <https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>

<https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/why-are-animals-used-testing-medical-products>

<https://www.wired.com/story/a-malaria-breathalyzer-its-closer-than-you-think>

<https://www.theguardian.com/world/2020/sep/24/close-to-100-accuracy-airport-enlists-sniffer-dogs-to-test-for-covid-19>