

DESAFORTUNADOS PROTAGONISTAS

Este es el número de investigaciones en las que se emplearon animales, en España, en 2017. Los ratones siguen llevándose la peor parte, pero los métodos alternativos cada vez salvan a un número mayor.

Ratones (<i>Mus musculus</i>)	523.467
Ratas (<i>Rattus norvegicus</i>)	56.036
Cobayas (<i>Cavia porcellus</i>)	6.747
Hámsteres sirios (<i>Mesocricetus auratus</i>)	599
Otros roedores (otros <i>Rodentia</i>)	141
Conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	25.931
Gatos (<i>Felix catus</i>)	531
Perros (<i>Canis familiaris</i>)	1.476
Hurones (<i>Mustela putorius furo</i>)	164
Otros carnívoros (otros <i>Carnivora</i>)	25
Caballos burros y sus cruces (<i>Equidae</i>)	61
Cerdos (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	8.658
Cabras (<i>Capra aegagrus hircus</i>)	369
Ovejas (<i>Ovis aries</i>)	1.953
Bovinos (<i>Bos primigenius</i>)	1.700
Macacos cangrejeros (<i>Macaca fascicularis</i>)	451
Otros mamíferos (otros <i>Mammalia</i>)	99
Aves de corral (<i>Gallus gallus domesticus</i>)	82.107
Otras aves (otras <i>Aves</i>)	2.535
Reptiles (<i>Reptilia</i>)	1.003
Rana (<i>Rana temporaria</i> y <i>Rana pipiens</i>)	18
Otros anfibios (otros <i>Amphibia</i>)	56.036
Cobaya (<i>Cavia porcellus</i>)	1.996
Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	41.020
Otros peces (otros <i>Pisces</i>)	44.667
Cefalópodos (<i>Cephalopoda</i>)	20
TOTAL	802.976

NO SE ADMITEN ANIMALES

Los científicos ya saben crear miniórganos y meter el latido del corazón en un algoritmo, y ahora tratan de convertir un chip en un organismo completo. Así están consiguiendo que la experimentación con animales se reduzca a un ritmo vertiginoso

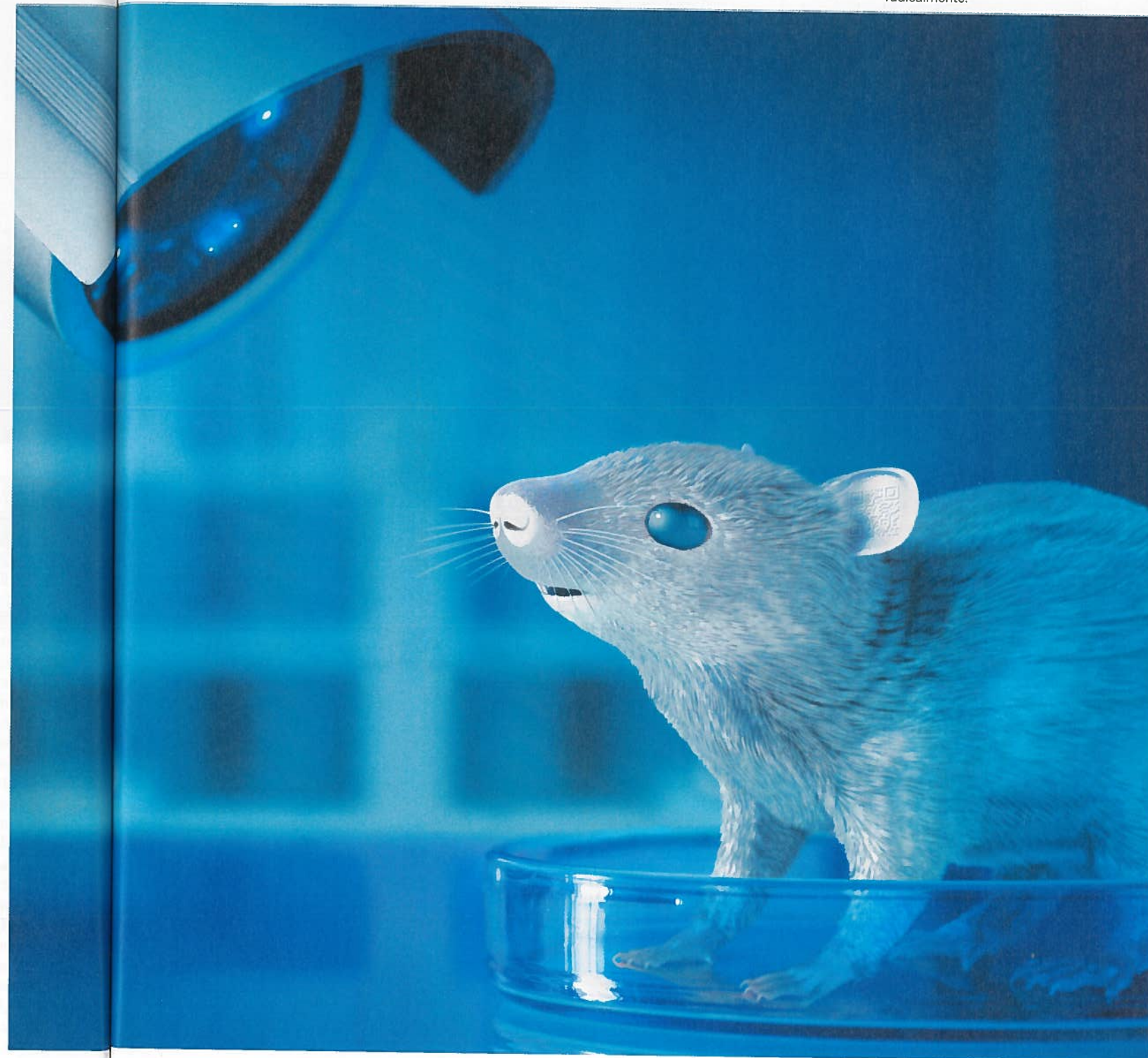
Texto: ANDRÉS MASA

Los laboratorios científicos son cada vez más humanos. Literalmente. El informe del Gobierno sobre el uso de animales para la experimentación y otros fines científicos de 2017 revela que se emplearon unas 800.000 veces, lo que supone un 13% menos que el año anterior. Y la cifra sigue una tendencia que ya dura ocho años. “Desde 2009, los usos de animales se han rebajado en un 43%”, detalla la presidenta del Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III, María Luisa Gaspar.

La reducción no es casual, sino fruto de una legislación europea que destaca por ser la más restrictiva del mundo en lo que respecta a la investigación con animales. “Los investigadores saben que hay que reducir el número de animales y que deben justificar exhaustivamente cada uso”, dice Gaspar. Pero →

RATONES VIRTUALES

Los auténticos suponen más de la mitad de los animales empleados en experimentos. Las simulaciones informáticas podrían reducir su utilización radicalmente.





POR SU NADO LOS CONOCES

En el laboratorio de Maurizio Porfiri, en la Universidad de Nueva York, los peces cebra reconocen a su robot como un igual porque es el primer prototipo que responde a los estímulos de los peces de experimentación. El infiltrado recoge información muy valiosa para profundizar en el comportamiento social de estos escurridizos animales.

el auge de las alternativas a la experimentación con animales no se sustenta solo en la concienciación y la regulación. La tecnología también tiene un importante papel.

Gaspar, quien ejerce como investigadora en inmunobiología en el Centro Nacional de Microbiología, pone las nuevas técnicas de imagen como ejemplo de éxito. “La evolución en este terreno ha sido enorme en los últimos cinco años. Antes era realmente difícil saber qué le ocurría a un animal si no se lo sacrificaba”, dice. Ahora, los equipos de resonancia magnética, lo escáneres PET, TAC y otros métodos de diagnóstico por imagen revelan el progreso de los experimentos, según avanzan en los sujetos vivos, lo que permite alargar el estudio de cada animal y así reducir su número.

La evolución es imparable y hasta las técnicas de investigación

más básicas acabarán por ser irreconocibles. Algunas ya dejan perplejo a cualquiera.

Granjeros de miniórganos

Francisco Real, investigador del grupo de Epidemiología Genética y Molecular del CNIO, lleva unos cuatro años cultivando células sanas y tumorales en tres dimensiones. Sorprendentemente, consigue que ellas mismas se organicen en estructuras que son lo más parecido a tener un órgano en una placa de cultivo. Si los científicos saben qué señales de supervivencia, nutrientes y factores de crecimiento deben proporcionarles, las diminutas entidades biológicas se autoorganizan como lo harían en un auténtico órgano.

“Las células contienen suficiente información para formar las estructuras *in vivo* —las que hay dentro de un organismo—: no son idénticas pero las recuerdan, y en algunos casos las reproducen

de forma bastante fidedigna”, explica Real. Estas estructuras se conocen como ‘organoides’ y son ideales para la experimentación. Real, por ejemplo, que trabaja con organoides del páncreas y del tejido que recubre el interior de la vejiga, puede aprender cómo crecen las células tumorales, así como desarrollar la mejor manera de matarlas. También estudia el tejido sano. “Matar a las células de un tumor es importante, pero no matar a las normales también lo es”, subraya el investigador.

Estos miniórganos no solo reducen considerablemente el uso de animales; también abren la puerta a nuevos beneficios para la especie a la que más atención presta la ciencia: el ser humano. Los organoides humanos prometen importantes novedades en investigación básica y en personalización de la medicina, como demostró, en 2013, un grupo de investigación holandés. Los científicos consiguieron crear

FOTO DR. EYAL KARZBRUN IN THE LAB OF PROF. ORLY REINER, WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE



ASÍ SE PLIEGA UN CEREBRO

Los científicos del Instituto Weizmann, en Israel, han conseguido que crezcan minicerebros en los que estudian cómo los pliegues característicos del órgano comienzan a formarse en la segunda semana de su desarrollo.



organoides a partir de células de pacientes con fibrosis quística para probar qué tratamiento puede ser más eficaz para cada uno de ellos.

La expansión de esta alternativa a los animales es tan fuerte que ya hay científicos que piden abrir el debate acerca del uso de minicerebros en investigación. La discusión está ahora más viva que nunca, tras la publicación de un estudio que vio la luz en *Nature*, el pasado noviembre, en el que los organoides creados para estudiar enfermedades relacionadas con el desarrollo del órgano mostraron señales eléctricas similares

a las de un bebé prematuro. En lo que no cabe dilema ético es en el campo de la simulación computacional.

Corazones virtuales

El corazón es el motor eléctrico más elegante que existe, y el combustible que lo pone en marcha no puede ser más humilde. No hay que cavar grandes pozos petrolíferos para extraerlo, pues está sobre la mesa, en alimentos que comemos a diario. Se trata de los átomos con carga eléctrica de ciertos minerales, los cuales se ocupan de darle su movimiento mediante un complejo proceso.

DE ANIMALES PARA ANIMALES Los experimentos no siempre son en beneficio humano: estas ranas sirven para investigar la plaga del hongo quitrido, que causa estragos entre los anfibios.

Los iones de calcio, por ejemplo, se introducen en las células cardíacas a través de un sistema de diques controlado por proteínas, y hacen que el órgano se contraiga. Una vez salen, el tejido se relaja de nuevo hasta que el estímulo se repite. El proceso se repite entre 50 y 100 veces por minuto, las que late un corazón humano.

Hace no demasiado tiempo, estudiar este movimiento era imposible sin echar mano a los órganos de infortunados animales. Hoy, todo ha cambiado. Para el equipo de Ciencias Computacionales Cardiovasculares de la Universidad de Oxford, el proceso cabe en un algoritmo. “Si conoces bien la biofísica del corazón, puedes describirlo matemáticamente y usar esos modelos →

Los científicos ya saben cómo hacer que las células se organicen como lo hacen en los órganos. Saben crear organoides



Una simulación computacional del efecto de un fármaco predijo la aparición de arritmias mejor que los ensayos con animales

PREVENCIÓN EN TARRO

Millones de mosquitos criados en Guangzhou, en China, son claves para que la Universidad de Michigan pueda llevar a cabo sus estudios sobre el zika. Ellos no han encontrado un relevo a tiempo.

para hacer simulaciones”, subraya la catedrática de Medicina Computacional de la universidad inglesa, Blanca Rodríguez, quien lidera el grupo de investigación.

Su trabajo se centra en los canales iónicos de las células del corazón, que son las compuertas por las que los átomos con carga eléctrica de calcio y otros minerales se internan en el órgano. La capacidad para trasladar la parte eléctrica del latido a una receta computacional llama poderosamente la atención de las empresas farmacéuticas. “Estas compañías nos dan información sobre cómo actúan sus fármacos en estos canales iónicos y nosotros hacemos simulaciones en las que podemos predecir cuál será el efecto en las células que estudiamos”, explica.

Su grupo de investigación puede simular lo que hará un fármaco en cien células virtuales en cinco minutos, con un ordenador personal, y ya tiene modelos para emular la chispa de un corazón completo, para lo que requiere una supercomputadora. Su trabajo se ha revelado como una alternativa excelente a la experimentación animal, ya que no solo reduce el uso de ratones, cobayas y perros, sino que tiene potencial para evitar más riesgos a los seres humanos de lo que es posible mediante experimentos

con animales. Una de sus investigaciones, cuyos resultados fueron publicados en la revista *Frontiers in Physiology*, en 2017, concluyó que estas simulaciones computacionales supieron predecir qué medicamentos producirían arritmias en un 89% de los casos, en circunstancias en las que los experimentos con animales solo lo harían en el 75%.

El motivo de la mejora está en que los animales tienen corazones ligeramente distintos al de los seres humanos y en que los fármacos se prueban en animales jóvenes y sanos, cuando los efectos secundarios cardiacos de las medicinas suelen aparecer en personas que tienen algún tipo de enfermedad o un corazón degradado por la edad. “La

ventaja que tenemos nosotros es que podemos simular células o corazones humanos que están enfermos”, subraya la investigadora.

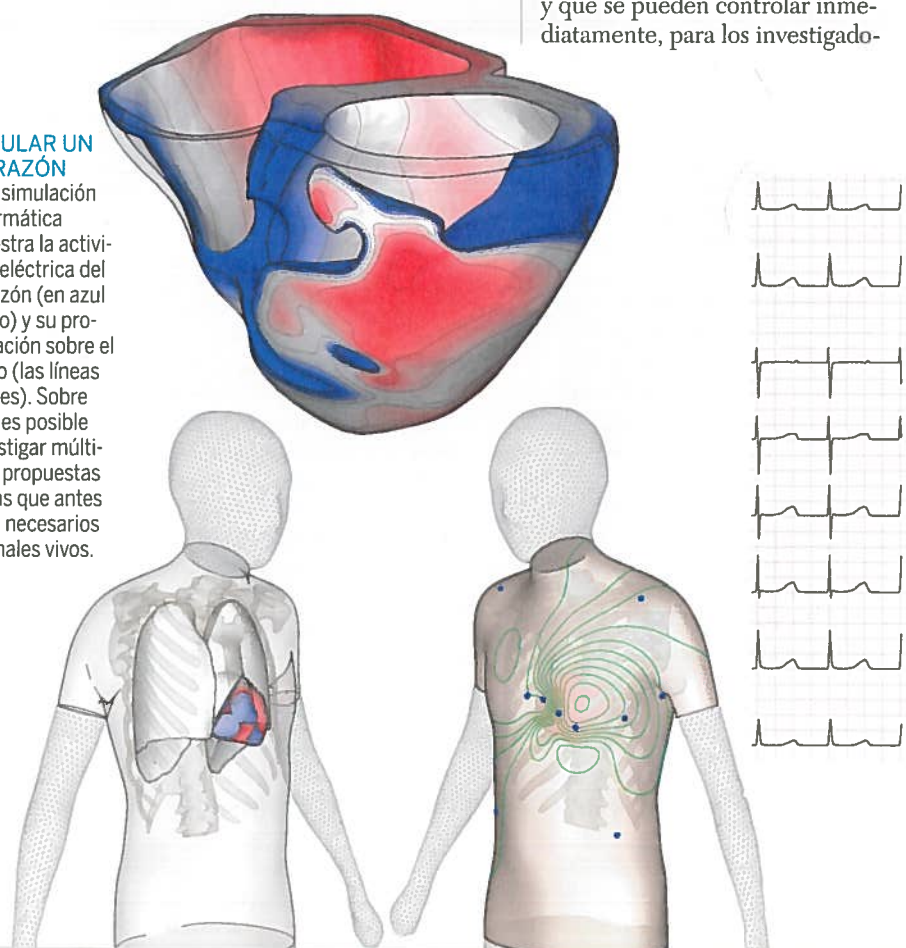
“En algunos ámbitos como el nuestro están empezándose a evaluar medicamentos de forma seria, pero todavía queda mucho en otros campos. El conocimiento del cuerpo humano no es suficiente”, admite. Hace falta más información, y la manera de acceder a ella cada vez es más espectacular.

Llega el chip de Petri

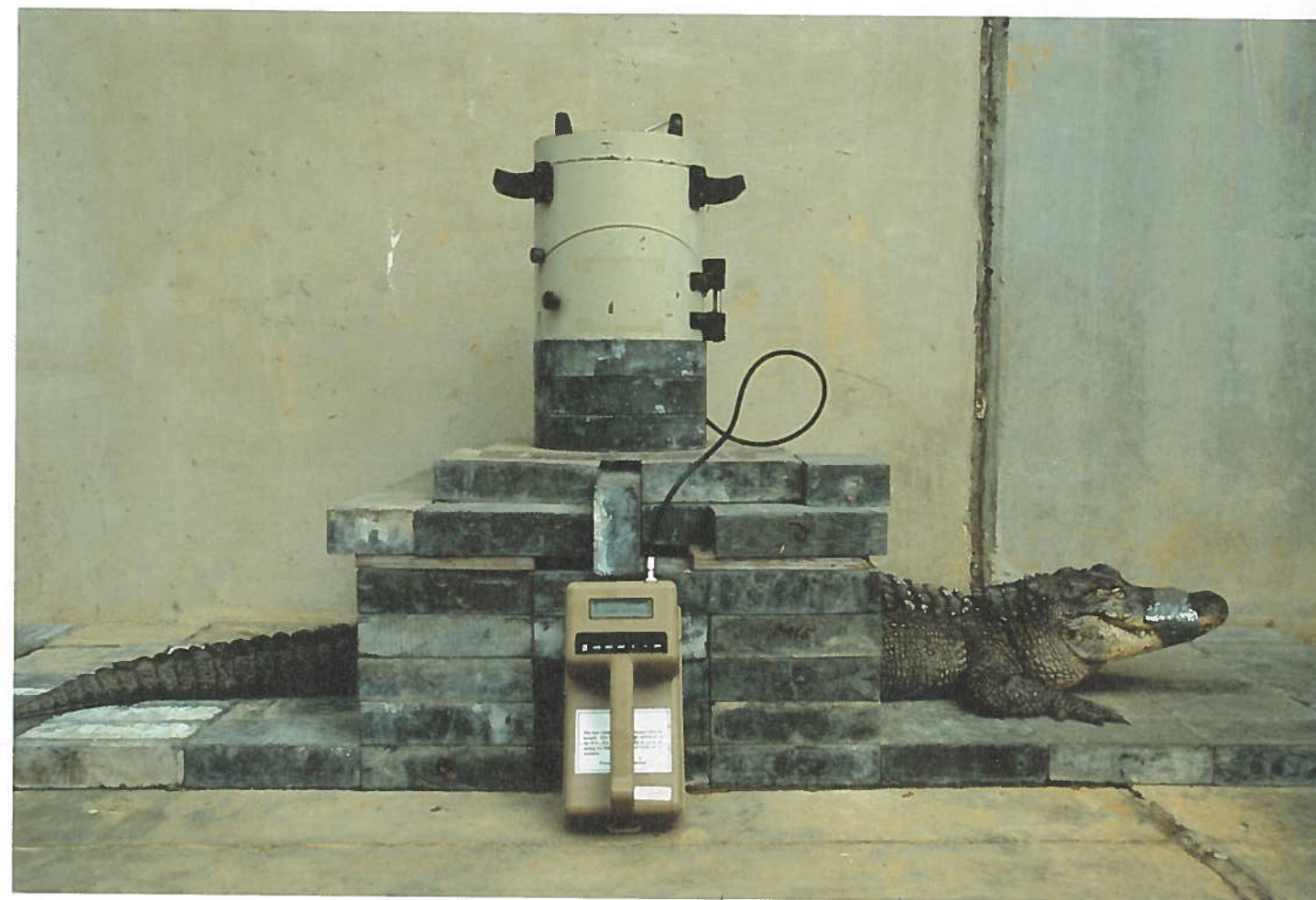
“Pasar de lo que hacíamos hace treinta años, con un simple cultivo celular en el que veíamos si las células no humanas se morían o no, a lo que disponemos actualmente, con células humanas perfectamente diferenciadas, englobadas en órganos completos y que se pueden controlar inmediatamente, para los investigado-

SIMULAR UN CORAZÓN

Una simulación informática muestra la actividad eléctrica del corazón (en azul y rojo) y su propagación sobre el torso (las líneas verdes). Sobre ella, es posible investigar múltiples propuestas en las que antes eran necesarios animales vivos.



COMPUTACIONAL CARDIOVASCULAR SCIENCE TEAM, UNIVERSIDAD DE OXFORD



ARRIESGAR LA PIEL

Y no la del caimán. Así comprueban los científicos de la Universidad de Carolina del Sur el nivel de cesio en el cuerpo del animal, un elemento radiactivo que da una idea del tipo de aguas en que se mueven.

cosméticos con animales, y la regulación se extendió en 2009 a los ingredientes de los productos. La decisión supuso un cambio radical, ya que antes era obligatorio hacer pruebas de seguridad en animales. El resultado, una explosión de técnicas para hacer piel humana a partir de células humanas.

La toxicidad de los productos ya no se prueba en conejos sino en sistemas *in vitro*. Una córnea reconstruida en tres dimensiones que Europa está evaluando para probar la irritación de los nuevos productos es un buen ejemplo, aunque su objetivo es más simple que los que persigue la ciencia básica que quiere curar el cáncer. Pero algunos científicos calculan que la primera célula artificial será una realidad en una década. ¿Con qué animal se experimentará entonces? ■

res era algo impensable”, resume el profesor de Toxicología de la Universidad Pablo de Olavide y presidente de la Red Española para el Desarrollo de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal, Guillermo Repetto. Todas las ciencias avanzan por esta senda, aunque algunas lo hacen con más dificultades. Por ejemplo, probar una vacuna o estudiar la metástasis sin animales está fuera del alcance de la ciencia, ya que afectan a nivel global a todo el complejo sistema que es un organismo. Pero puede que los primeros pasos hacia ello ya hayan sido dados.

Y si el progreso ha sido vertiginoso, los cambios prometen acelerarse. “En los próximos años, se avecina una reducción muy importante en el uso de animales para dejarlos solamente para los casos finales de confirmación de

resultados”, pronostica Repetto. Según él, desde el punto de vista de la experimentación *in vitro*, probablemente lo que surja a largo plazo se parezca mucho a unos sistemas integrados en los cuales, interconectados por canales de microfluidos, los científicos cultiven en paralelo distintos microórganos, probablemente dispuestos sobre microchips. “Los microórganos podrían proceder de células madre y ser generados probablemente por impresión o mediante métodos que aún no conocemos, lo que permitiría tener un conocimiento instantáneo de lo que va ocurriendo a ese sistema complejo y en cada uno de sus órganos”, explica Repetto.

Quien piense que es ciencia ficción, que mire atrás, al año 2004. La Unión Europea prohibió entonces probar los