

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas
Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

LA TERCERA R: LAS MÚLTIPLES FACETAS DEL REEMPLAZO*

Adela López de Cerain

Buenos días a todos. Muchísimas gracias por la invitación para participar en este foro y por la presentación.

Lo que importa hoy, fundamentalmente, es la discusión, y por eso se ha organizado una sesión bastante amplia de conferencia y debate. No tengo intención de agotar el tiempo. Lo que espero es suscitar preguntas y puntos de vista distintos, porque en estos temas nadie tiene la verdad absoluta, sino que hay que ir avanzando entre todos, viendo las distintas perspectivas.

Se me sugirió un título bastante atractivo: *La tercera R: las múltiples facetas del reemplazo*. Sinceramente lo acepté pero sin tener muy claro, en principio, de qué iba a hablar. Ahora veremos cómo lo he ido centrando.

Veremos métodos de reemplazo, aunque no me parece oportuno ir enumerándolos uno por uno porque el concepto creo que es más amplio. Se trata de aplicar las tres R, y, muy importante, la cuarta R. La R de Responsabilidad. Y no son parcelas compartimentadas sino que con todas se trata de hacer la mejor investigación posible.

Introducción

Comencemos por la definición de ética que según la *Real Academia de la Lengua*, se define como “*la parte de la filosofía que trata de la moral y de las obligaciones del hombre. Conjunto de normas morales que rigen la conducta humana*” y según Wikipedia, como la “*Rama de la filosofía que abarca el estudio de la moral, la virtud, el deber, la felicidad y el buen vivir*”. Ética es equivalente a moral. De hecho, quiere decir lo mismo. Una palabra tiene un origen etimológico griego, la otra un origen etimológico latino. En definitiva, se trata de ver qué es lo que está bien, qué es lo que está mal, qué es correcto, qué es incorrecto. Y también, aunque esto lo considero de un nivel inferior, lo qué es legal o ilegal y en el tema de la experimentación animal no tenemos que olvidar que hay una legislación que nos obliga. Pero por encima de esto, considero que está la dignidad humana y el hacer las cosas bien en el campo de la experimentación animal, no sólo porque nos obligue la legislación sino porque nosotros queremos hacerlo así. Porque a lo que aspiramos es a hacer la investigación con experimentación animal lo mejor posible.

¿Por qué y desde cuándo existe la experimentación animal en biomedicina?

* Transcripción de la conferencia celebrada el 13-05-2010

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

La experimentación animal nació en el siglo XIX, y podemos citar dos figuras insignes: Claude Bernard, que es el que se considera padre de la fisiología, y Mateo José Buenaventura Orfila, español de origen, que se considera el padre de la toxicología. Ambos desarrollaron su carrera en Francia, en la Sorbona, llegaron a tener una gran relevancia en su época, y utilizaban animales para tratar de conocer, por un lado, cómo funcionaba el cuerpo humano y para averiguar el mecanismo de acción de ciertas sustancias, como el curare, el monóxido de carbono, etc.

Ya entonces, había un cierto rechazo. De hecho, la esposa de Claude Bernard, de la cual se separó y su hija o sus dos hijas, crearon una asociación de protección de perros y gatos. Ella estaba muy en contra de la experimentación que hacía su marido. O sea, que esto viene de muy antiguo.

Hoy nos podemos preguntar si tiene sentido que la experimentación animal se siga haciendo, como todos sabemos y para qué tiene sentido.

1. Para estudiar la etiopatología de las enfermedades: obviamente, para el estudio de las enfermedades humanas, el mejor modelo es el ser humano. De hecho, cada vez más –y esto es algo fundamental–, se analizan muestras humanas, muestras de tumores, con el fin de conocer las enfermedades humanas. También los estudios epidemiológicos han avanzado mucho y pueden resultar una buena herramienta y tenemos además, modelos animales más modernos.
2. Para conseguir modelos de enfermedad en los que probar nuevos tratamientos. De entrada no se puede probar un tratamiento nuevo en personas y se tiene que hacer algún tipo de prueba en otros modelos.
3. Para conocer los efectos adversos de los medicamentos y de otros xenobióticos: vivimos en una sociedad en la que cada vez queremos tener más seguridades. El riesgo, desde todos los puntos de vista, es algo que nos preocupa mucho, y queremos tener riesgo cero. Por lo tanto también para conocer las condiciones seguras de uso de los productos químicos, o de exposición, necesitamos ver en qué condiciones se producen los efectos adversos.

Resumiendo investigamos para conocer mejor las enfermedades, para buscar nuevos tratamientos, o mejorar los actuales. Y podríamos añadir que también para tratar de prevenir las enfermedades.

¿Qué porcentaje de animales de experimentación se dedican a las distintas actividades?

El mayor porcentaje, en torno al 65-70 %, se dedica a la investigación.

Un porcentaje muy alto –en torno al 30%, nada desdeñable–, al control de calidad. Es decir, a testar lotes de vacunas, etc.

Otro porcentaje, más bajo, a toxicología. 10%.

En docencia, se utiliza en torno a 2-3%, un porcentaje muy bajo

En estos campos, el número de animales utilizados está muy controlado. En otros es más difícil conocer las cifras reales que posiblemente se nos escapen. El número de

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

animales de experimentación utilizados en toxicología es bastante conocido porque está muy reglado y con frecuencia hay que solicitar autorización a las autoridades competentes para los procedimientos.

Centrándonos en los reemplazos en los distintos campos empezaré por orden decreciente desde el punto de vista cuantitativo.

Investigación: entendida como la que podemos llamar investigación básica, o fundamental y que se lleva a cabo en las universidades y centros de investigación. También la investigación aplicada a la búsqueda de medicamentos que se hace en las empresas farmacéuticas

Métodos de reemplazo en investigación de medicamentos

El objetivo siempre es el ser humano: mejorar la salud de las personas. Y simplificando, podemos ver que tenemos modelos experimentales animales y sistemas, llamémoslos, en general, *in vitro*.

Obviamente, los animales no son hombres, y por lo tanto, los experimentos realizados en animales no son extrapolables. Esto es algo que se sabe pero que hay que tener muy en cuenta. Se puede estar en contra de la experimentación animal por múltiples razones, pero una bastante fundamental es que, muchas veces, no son un buen modelo.

Los sistemas *in vitro* sí pueden ser de origen humano y tienen esa ventaja. De hecho ahora podemos tener células de todo tipo, aunque todavía son demasiado simples y no reproducen la complejidad de un organismo.

Tienen sus ventajas y sus inconvenientes. Ventajas, que se puede tener todo absolutamente controlado y estandarizado; desventajas, están bastante alejadas de la situación real y, desde luego, no se contemplan todos los fenómenos relacionados con la absorción, el metabolismo, la distribución, etc.

Tenemos que utilizar todos los sistemas a nuestro alcance, pero de una manera racional porque disponemos de herramientas imperfectas para el objetivo que buscamos y “son las que son”.

Una prueba de la inadecuación de los actuales modelos experimentales se puede deducir de la alta tasa de fracaso de los medicamentos, Tanto en fase II como en fase III. La razón del fracaso y, por lo tanto, de que no lleguen después al mercado los medicamentos, es, un 37%-52%, por falta de eficacia, un 25%-35% por problemas de toxicidad. En la fase III se da una falta de eficacia del, toxicidad. Es decir, nos fallan las herramientas que tenemos porque son imperfectas, y de ahí la alta tasa de fracaso.

¿Cómo podemos mejorar? Una forma es tratando de combinar los distintos sistemas experimentales de la manera más racional y lógica posible.

Siempre hay que aplicar a la investigación “muchas neuronas”, planteando en cada caso preguntas inteligentes y tratando de encontrar la mejor respuesta posible. A menudo el *quid* es hacer la pregunta adecuada. Hay que agudizar el sentido crítico y replantearse el significado real de los datos y de las conclusiones que se obtienen en la experimentación animal.

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

Esto se puede aplicar tanto a nuestros propios resultados como a los resultados publicados. Es curioso observar cómo frases dichas por un determinado autor en una publicación, se arrastran tal cual en publicaciones sucesivas, y, si uno acude a la publicación original y a los datos originales, puede poner en duda tal afirmación o considerar que los datos no son tan rotundos como para afirmar, con seguridad, que “eso es así”... y sin embargo se ha ido trasladando. A esto me refiero con el sentido común crítico no solamente con nuestros datos, si no también con los publicados.

Muchos tenemos la experiencia de tratar de reproducir algo recogido en la literatura, y no poder hacerlo: o no se ha contado todo (“no me han dicho el truco para que eso salga bien”), o realmente no sale.

Es necesario diseñar y probar nuevos ensayos, abordajes y estrategias. ¡La innovación al poder! Ya se está haciendo en el campo del desarrollo de fármacos y hay un largo camino, que va desde la búsqueda del compuesto hasta que llega al mercado. Podemos distinguir una fase inicial en la cual se parte de un gran número de moléculas y se tiene un objetivo: curar la enfermedad, o buscar un fármaco más eficaz que otro. Se parte de una serie muy amplia de compuestos, y se selecciona un único candidato partiendo de cientos, o miles de ellos. Esta selección del candidato es algo clave, porque a partir de aquí el coste económico de la investigación es altísimo en preclínica, que es donde se utiliza más los modelos experimentales animales, y después en la clínica, que supone las cifras económicas más altas.

Aunque hablo de “cifras económicas”, esto no me parece lo más importante. Lo importante es el esfuerzo y el tiempo que se invierte en algo que puede no ser útil. Por eso es imprescindible esta selección del mejor candidato, y en esta fase se emplean muchos métodos de reemplazo. Estas cuestiones no se evalúan en los Comités de Ética porque cuando se acude al comité se supone que es porque otros tipos de estrategias ya se han probado.

Así que es importante responder a la pregunta de qué se hace para elegir el mejor candidato. Por ejemplo se puede comprobar la permeabilidad, es decir si se absorbe o no se absorbe ese compuesto. Hay ensayos de **permeabilidad**, en una línea celular derivada de adenocarcinoma, de colon humano, que tiene la capacidad de diferenciarse. Se deja crecer en un inserto, y al cabo de tres semanas se diferencia, de tal manera que tenemos una zona apical y una zona basolateral, con expresión de transportadores propios, etc. Entonces, se adiciona el producto de ensayo, en la parte de arriba, y luego se analiza la concentración en la parte de abajo. Análisis que hay que hacer a través de técnicas analíticas sofisticadas y validadas. Hay otros modelos, también celulares, para tratar de ver otros aspectos. Todo ello se puede hacer perfectamente *in vitro*.

Se puede estudiar la inhibición o inducción de citocromos P450 de la familia de enzimas que metaboliza la mayor parte de los medicamentos, El organismo trata de metabolizar y así eliminar el medicamento o cualquier xenobiótico en general. Hay muchas isoformas de enzimas P450, algunas más o menos abundantes, y que muestran también polimorfismos genéticos en la población. Estos citocromos están en el origen de muchas interacciones entre medicamentos, ya que la actividad enzimática puede afectar al metabolismo y a la aclaración de un fármaco. Hay compuestos que pueden

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

inducir a aumentar la síntesis de algunas de estas enzimas, o inhibir a algunas de ellas. Por lo tanto, un compuesto puede afectar al aclaramiento de otro. Puede hacer que se elimine más lentamente, y por lo tanto, que alcance concentraciones más altas, y que resulte tóxico. Se puede, por tanto, determinar el **perfil metabólico *in vitro***. Los metabolitos que aparezcan son muy importantes, porque pueden determinar tanto la eficacia terapéutica como la toxicidad. Si detectamos, por ejemplo, que en la rata nos aparece un metabolito que no aparece en el hombre, la rata no será un buen modelo para estudiar. O a la inversa. Si detectamos una **toxicidad** en rata y vemos que ahí hay un metabolito que no aparece en el ser humano, tendré que estudiar la toxicidad de ese metabolito aislado para ver si aparece la toxicidad por ese metabolito. Es una información muy importante. Son modelos *in vitro*. Pero también en este caso requerimos de una técnica de identificación y cuantificación analítica válida. Estudios de estabilidad **in vitro**. Cómo se comporta el compuesto, si se mantiene estable o no a lo largo del tiempo en distintos sistemas *in vitro*. Utilizando los mismos modelos que hemos vistos antes: hepatocitos, microsomas... También se puede hacer con tejidos de distintos órganos, en distintas especies, etc. Estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas. Este es un aspecto muy importante, porque un compuesto, cuando es absorbido, pasa al intestino, luego pasa a la circulación general, y se puede unir a proteínas plasmáticas. Se considera que el compuesto que es activo, “el que importa”, es el que está libre. Por lo tanto, ver la proporción de fracción libre del compuesto, es algo muy importante. Y esto también se puede hacer *in vitro*. Y hay buenos datos de correlación *in vitro/ in vivo*.

En definitiva, todos los datos *in vitro* de absorción, metabolismo, de estabilidad y unión a proteínas plasmáticas, ayudan en la interpretación de la farmacocinética en distintas especies, y a prevenir posibles problemas en clínica.

Una curva farmacocinética podemos tenerla en distintas especies y luego en el ser humano, lo cual nos va a ayudar mucho en la interpretación, en los problemas, y en anticipar dichos problemas.

Métodos de reemplazo en investigación básica

Todos estos modelos provienen de la investigación en las universidades y tenemos que integrar cada vez más la universidad, la empresa, los centros investigadores, etc.

Hay muchísimas técnicas moleculares *in vitro*. Todas las “ómicas”: genómica, proteómica, metabolómica...y nuevos modelos animales, transgénicos, knock out... que en definitiva suponen más animales de experimentación. Ahora bien, si el modelo es adecuado, el objetivo es bueno, y se cumple la ética de la experimentación animal, no hay nada que objetar. Yo, al menos, no tendría nada que objetar. Por otra parte, hay que tener en cuenta que, en los modelos animales, se dispone también de técnicas de imagen (de humano: RX, TAC, etc.) que se han pasado a la experimentación animal. Y también que con los estudios de biodistribución podemos tener más información de cada experimento que hagamos. Lo cual es muy importante porque también es una forma Reducir

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

La investigación es muy amplia y se necesita ciencia de calidad. Esta sería la cuestión ética más importante: preguntas inteligentes, y coraje y humildad para afrontar la verdad. A menudo, cuando uno justifica su investigación señala que ha hecho “esto y aquello”, es decir te justificas dándote, si me permitís la expresión, un poco de “autobombo”, pero hay que ser crítico a la hora de afrontar la investigación. Esto supone definir muy bien el objetivo del estudio, qué es lo que ya se sabe, si es ésta una cuestión importante, relevante, para qué... Todo esto se ha de recoger en un apartado de los protocolos que se envían a los Comités de Ética. Para juzgarlo hay que estar muy involucrado en el tema y es difícil y podríamos incluso discutir aquí hasta qué punto un comité puede entrar en esos terrenos. Pero es algo fundamental y, desde luego, para juzgar esto hay que estar muy involucrado en ese campo de investigación.

Hay preguntas todavía más concretas:

¿Es este modelo experimental, o técnica, relevante para mi objetivo? Es decir, ¿me va a poder dar respuesta a lo que me he planteado? ¿Está bien definido el diseño experimental?.

¿Sería necesario realizar un ensayo preliminar? Muchas veces, antes de afrontar un ensayo con un número muy alto de animales, un ensayo piloto o preliminar, con un número más bajo, puede ser muy orientativo.

¿Se ha validado bien la técnica de laboratorio? Este es un aspecto fundamental porque de nada me sirve si tengo un diseño perfecto y algunos parámetros bien, pero el parámetro clave, por ejemplo, alguna determinación, que me exige una técnica analítica, no la he validado bien, y me da variabilidades altísimas. Bueno, pues no va a servir de nada. Y he de considerar si tengo controles negativos, de vehículo, algún control positivo, la reproducibilidad, variabilidad, especificidad, sensibilidad... todo.

Investigación y calidad

En definitiva es preciso trabajar con calidad. Hay ocasiones en que se identifica “calidad” con trabajar bajo condiciones de buenas prácticas de laboratorio, pero no son equivalentes. ¿Se puede trabajar en la universidad en un entorno de calidad? Yo diría que sí. Por qué no. La universidad aspira a la excelencia. Puede ocurrir, puesto que hay colectivos variados (es muy difícil hablar en conjunto), que haya falta de ética en ciertas personas, y no hay mucho control en ese ámbito. Lo que si se da es bastante presión para obtener resultados, en forma de publicaciones. La interacción en universidad-empresa cada vez es más frecuente y la empresa va a exigir calidad contrastada y con datos. Los intereses son divergentes ya que en la universidad lo que queremos es publicar, publicar y publicar y, también cada vez más, patentes. Sin embargo, en otros mundos, lo importante son los plazos y objetivos, los plazos y objetivos...

¿Qué significa trabajar en un entorno de calidad? Pues planificar, prestar servicio, controlar, y mejorar el servicio. Una vez controlado se ve lo que falla y se mejora el servicio volviendo a empezar el ciclo. En definitiva, se trata de hacer las cosas bien, según los planes establecidos, sin improvisaciones, en un proceso de mejora continua.

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

Los planes de calidad en las empresas están enfocados al cliente. En la universidad los clientes pueden ser los alumnos, puede ser tal empresa, que le podemos llamar promotor y eso es lo que quizás falla en este ámbito. Pero hacer las cosas bien, según los planes establecidos, sin improvisaciones, es perfectamente asumible. La condición básica es que la institución, el centro de empresa, esté convencida de trabajar con calidad. La calidad debe ser promovida desde la dirección. Y los Comités de Ética tienen mucho que ver en la calidad. Las instituciones están apoyando. Acabamos de escuchar al Rector, que ha tenido buenísimas palabras para el comité de ética, que lleva una trayectoria, relativamente corta. Y otro aspecto fundamental es que los trabajadores entiendan su importancia y se comprometan a ello. La calidad se consigue con el trabajo diario de muchas personas. Por mucho que la institución lo vea claro, si las personas de esa institución no están convencidas y no se involucran, no hay nada que hacer. Parte desde arriba, pero se hace desde abajo. Gente corriente, haciendo cosas corrientes, extraordinariamente bien. Trabajamos en equipo, y todo el mundo es importante en ese equipo. Son aspectos claves las personas motivadas y en formación y mejora continua. Y en esto también el comité tiene mucho que hacer. En el Comité de la Universidad de Navarra, del que formo parte, insisto muchísimo en este tema: tenemos una obligación de formar a la gente.

En la Universidad la **calificación** es alta, ya que partimos de licenciados. Licenciados y doctores. Pero tenemos también una alta tasa de **renovación**. El doctorando generalmente se marcha cuando termina la tesis. Además se da una baja **experiencia inicial**, ya que la experiencia práctica de un licenciado hoy por hoy es prácticamente nula por muchas prácticas que haya realizado durante la carrera. Su entrenamiento no es reglado, ni planificado ni registrado. Aprende, si se me permite la expresión “a salto de mata” o según le van surgiendo las cosas. Existe un borrador de postgrado, de doctorado, que va a cambiar esta situación haciendo que el entrenamiento sea más reglado.

Se necesitan buenas **instalaciones y equipamiento**. Las instalaciones sin ser exagerados son muy importantes y se pueden hacer fácilmente. Y el mantenimiento de los equipos requiere calibraciones y verificaciones periódicas. En las universidades, a menudo los equipos son utilizados por mucha gente, y nadie es responsable

El **modelo experimental**: ¿in vivo, o in vitro? El que para cada caso, y en cada momento, sea el más adecuado. No se puede generalizar, pero en cualquiera de los dos modelos debe existir un control de calidad y trazabilidad. No puede utilizarse una cualquier línea celular de cualquier laboratorio, deberá proceder de un banco de células, con su registro y su trazabilidad, y habrán de mantenerse en unas determinadas condiciones. Lo mismo puede decirse de las cepas de ratones transgénicos.

Diseño experimental. Como he comentado hay veces en que merece la pena si no se tiene experiencia previa en el tema o con ese estudio en concreto, hacer un estudio preliminar corto, definiendo aquello que todavía está “en incógnito” para fijar mejor el diseño del estudio principal.

Puesta a punto y validación de un modelo, de una técnica. :

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

La validación de un método se define como *“La obtención de pruebas que demuestran que un procedimiento, tratamiento, aparato, material, actividad, o sistema, produce el resultado previsto”*.

“La Adecuación de un método al fin predeterminado”.

“La Relevancia y reproductividad de un procedimiento experimental para un fin específico”.

En definitiva y dicho en palabras llanas, que ese método o procedimiento sirve para lo que quiero hacer. Da lo mismo que sea medir la irritación que cuantificar un analítico. Sirve para lo que quiero hacer.

Un ejemplo muy sencillo: una determinación de bioquímica en suero de rata. La técnica en bruto, en unas condiciones experimentales y en otras. Temperatura ambiente, 4°C. El valor absoluto, una diferencia muy alta. Variabilidad extraordinaria. En unas condiciones de acostumbamiento del animal a la maniobra experimental se baja muchísimo esa variabilidad. Empezar un experimento en el que este parámetro es clave, con las condiciones anteriores, sería un poco “loco” puesto que voy a tener una variabilidad tan alta que no podré observar diferencias. Necesito haber refinado la técnica antes de empezar el experimento.

Otro ejemplo: una cuantificación de productos de biotecnología para un ensayo biológico. Antes de la validación tengo distintas concentraciones. Respuesta: tengo unos valores que, más o menos, se ajustan a una curva con un valor de r^2 no muy malo: 0,9461. ¡Ah! Pero hago la validación, y obtengo esta curva. Con un r^2 de 0,9999 es muchísimo mejor: he perfeccionado mucho más.

Depende de lo que uno le quiera pedir a la técnica pero ¡siempre se puede mejorar!

Métodos de reemplazo en control de calidad

Los Métodos de reemplazo en control de calidad, no nos afectan en la universidad pero en cuanto el número de animales que se utilizan en este área es muy alto.

Hay dos ejemplos muy conocidos de reemplazo: el test de pirógenos, en conejos a través del método validado para test de pirógenos, con células [...] no humanas. En este caso hay cinco métodos validados en [...]. Y la valoración de la actividad de la calcitonina, donde se ha sustituido el modelo animal con ratas por otro modelo in vitro.

Diremos que el modelo animal se utiliza muchas veces porque no se tiene otro, pero realmente si se tiene un modelo in vitro que sirve, es muchísimo mejor. Se desarrolló un método in vitro, en la Universidad de Heidelberg, se validó, y la FDA lo aprobó, y se está aplicando.

Métodos de reemplazo en toxicología

En esta área no hay muchas cosas, aunque existen algunos métodos que sirven para aspectos bastante específicos. Irritación, corrosión dérmica y ocular. Ya sabéis que el

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

modelo que se utilizaba era el de conejo, el Test de Draize, y se han desarrollado modelos *in vitro* para evaluar estos dos aspectos. Algunos completamente validados, otros no del todo validados.

Se utilizan *in house*, pero la posibilidad de obtener esos modelos comerciales no es tan fácil. Y se aplican en una estrategia en escalera. O sea, se integran esos modelos *in vitro* en una estrategia que incluye al final un modelo animal, pero habiendo descartado en esa estrategia aquellos productos que ya se ha podido detectar que producen una irritación o una corrosión fuerte, y solamente irían al modelo animal para comprobación. Es decir irían aquellos compuestos negativos en los que haya irritación y corrosión para comprobar que, efectivamente, es así. Por lo tanto se ha ganado bastante.

Fototoxicidad, es decir la reacción que se produce como consecuencia de la interacción de un compuesto con la luz. Para esto si que existe ya una guía de la OCDE para un test *in vitro* de fototoxicidad.

Citotoxicidad. Se realizan muchos ensayos de citotoxicidad, como conocéis, pero hoy por hoy, el ensayo de Dosis Letal Media, que tiene una utilidad relativa, no se puede sustituir. Es cierto que existe una guía en borrador, para orientar, a partir de los datos de citotoxicidad *in vitro*, qué dosis podrían empezarse a utilizar en el ensayo *in vivo*.

Un aspecto muy específico de cardiotoxicidad, con unas líneas celulares. Y, en genotoxicidad, (que es el campo que más domino) ya en origen, se trabajaba *in vitro*. Porque tiene la particularidad de que si se quiere ver el efecto tóxico de un compuesto en el ADN, tenemos la ventaja de que es común a todas las especies. Otra cuestión es la organización de ese ADN que no es igual en un mamífero que en una bacteria, pero la estructura tridimensional es exactamente la misma. Por lo tanto, hay ensayos *in vitro*, diseñados desde hace mucho tiempo, que siguen siendo válidos hoy en día, para detectar mutaciones génicas. Por lo tanto, este aspecto de genotoxicidad, que es muy clave en cualquier xenobiótico de uso humano, ya que siempre hay que tratar de reducir los compuestos que tienen una actividad genotóxica, puede hacerse con ensayos muy simples *in vitro*, de cribado, colorimétricos la mayor parte de ellos, que nos dan positivo negativo.

Cuando se quiere profundizar en la propiedades genotóxicas de un compuesto, concretamente en el campo de los medicamentos, siempre se hace con una batería de ensayos, que incluyen un par de ensayos *in vitro*, uno de mutación génica y otro de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, o bien de mutación en células de linfoma de ratón que nos dan los dos tipos de alteraciones que podemos tener: mutaciones puntuales y alteraciones cromosómicas. Con esto, en principio, se tendría caracterizado el potencial genotóxico de un compuesto, sin tener en cuenta los fenómenos ADME, o sea, la absorción, la distribución, el metabolismo, etc. Esto ya requiere un ensayo *in vivo*. Se tiene bien caracterizado genotóxicamente el compuesto, se pueden descartar los que ya son positivos, y cuando uno avanza más y quiere profundizar más en ese compuesto, se realiza el ensayo *in vivo*.

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

Métodos de reemplazo en docencia

Y pasamos al último apartado de métodos de reemplazo en docencia. Ya voy terminando. Esto sí que nos interesa mucho a todos porque en el ámbito universitario es lo de todos los días.

La pregunta es: ¿es necesario el uso de animales de experimentación en la docencia universitaria de carreras biosanitarias?

Pienso que habría que distinguir entre el grado de medicina, farmacia, biología, bioquímica, veterinaria (nadie lo discute), nutrición, etc. y el postgrado: master y doctorado. Aquí hay opiniones variadas y habría que ver cada caso

En grado aunque dependa del caso, mi posición es por la reducción En Medicina en mi universidad se han anulado completamente. Es preciso ver los objetivos de las prácticas de laboratorio: la adquisición de habilidades, el refuerzo de los conocimientos adquiridos en teoría, el aprendizaje en la obtención, expresión e interpretación de resultados, el fomento de trabajo en grupo y el favorecer la relación profesor-alumno. A partir de ahí habría que plantearse la conveniencia de utilizar animales de experimentación en las prácticas ya que hay ciertos objetivos que se pueden conseguir de otra manera. El trabajo en grupo y relación profesor-alumno, por ejemplo se puede lograr a través de seminarios. Pero hay ciertas habilidades que quizás requieran la utilización del animal, no digo que no. Hay que verlo caso por caso.

En los estudios de postgrado el doctorado se especializa en una determinada área y se prepara más bien para la profesión. Es una introducción a la investigación y, en determinados campos, el aprendizaje con animales de experimentación no sólo está justificado, sino que es conveniente ya que si se van a utilizar animales de experimentación en la investigación, hay que formarse. Y además es obligatorio por ley. Se hace con grupos pequeños y se puede tener una atención más personalizada,

Respecto a la actitud del profesor frente a los métodos de reemplazo se puede decir que muchos no se cuestionan las prácticas que han hecho “toda la vida”. Puede haber desconocimiento sobre la existencia de otros métodos o incapacidad para buscar otros métodos, pero también eso puede ser fruto del escaso interés, y estar relacionado con el primer punto. Respecto al argumento de la falta de tiempo es cierto que todos vivimos muy deprisa y que siempre es más fácil hacer lo que se ha hecho el año anterior. Y respecto a la falta de imaginación, también relacionada con la poca falta de tiempo, es una razón. De hecho todo el mundo, si le dedica un tiempo, seguro que encuentra algo para innovar.

Respecto a los alumnos habría que preguntárselo a ellos, pero a muchos les gusta más “cacharrear” y comprobar; las simulaciones, los videos, los maniqués, les pueden aburrir. Este argumento es, en general, transmitido por profesores que quieren mantener sus prácticas con animales,

Las alternativas en docencia son muchas: sistemas audiovisuales, videos, DVDs, modelos, maniqués y simuladores mecánicos, simulaciones de ordenador, experimentos sin animales, células en cultivo, bacterias, muestras post mortem, etc.

VII Encuentro de Comités de Ética de las Universidades Españolas

Leioa, 13-14 de Mayo de 2010

¿Dónde buscamos métodos alternativos? Perdón, (no quiero utilizar la palabra “alternativa”, porque creo que hay que desterrarla, francamente) En las bases como NORINA, EURCA, ALTWEB que todos sabemos y que tienen muchos inconvenientes. NORINA es la base de datos, por excelencia, de alternativas docentes. Puede encontrarse la categoría que uno busca. Hay muchísima información, aunque a veces no está bien clasificada y está muy enfocado a veterinaria, por lo que no sirve tanto para otras carreras. A veces no se puede ver bien en qué consiste el sistema y hay bastantes productos antiguos y productos que parecen más adecuados para enseñanza preuniversitaria que universitaria.

Mi sugerencia es utilizar la siguiente estrategia, que ha de aplicarse en cada caso concreto, en cada asignatura, por cada profesor: primero, hacer una “tormenta de ideas” (suena muy bien en inglés), es decir pensar, pensar con el grupo, con otros profesores y “buscar en casa”, es decir, extraer de lo que nosotros hacemos en investigación normalmente y en el día a día aquello que podría ser interesante para los alumnos, y que además cumpla el objetivo que nos planteamos en nuestra asignatura. Y a partir de ahí el intercambio de experiencias con otros colegas. Este tipo de foros vienen muy bien. Y es fundamental en cada caso buscar el sentido pedagógico de la práctica: si hay que utilizar un modelo animal adelante, pero tiene que tener sentido, un por qué.

Conclusión

Es preciso aplicar siempre la estrategia de las tres Rs, más la cuarta R de la Responsabilidad.

- “Alternativa” es una palabra que produce un cierto rechazo, y además, no refleja la realidad porque la investigación requiere la integración de todas las técnicas y modelos que tenemos. No es “esto en lugar de esto”. Si se acude al modelo animal, posiblemente, se haya hecho mucho antes *in vitro*.

Es necesario tener una visión integradora de la investigación, sin perder de vista el objetivo e invertir tiempo, que es lo que nos falta hoy en día, en la estrategia, el diseño experimental y la validación, tratando siempre de innovar y sin perder el sentido crítico

Muchas gracias por vuestra atención.