

# CAPÍTULO 22

## Modelos animales

*Fabrizio Maschi*

### Modelos animales: consideraciones generales

En la investigación biomédica se emplean diversas categorías como material experimental, pudiendo ser desde voluntarios humanos, animales de experimentación, órganos, tejidos, embriones, células de diverso origen, bacterias, hongos, protozoos y hasta modelos inanimados como diversos programas de computación, productos físicos y químicos. El material experimental debe elegirse de manera simple para que pueda resolver el problema en estudio fácilmente. El investigador debe tener presente no sólo las consideraciones científicas a la hora de la elección, sino también cuestiones éticas y legales.

La mayoría del conocimiento que poseemos sobre fisiología, bioquímica y endocrinología general procede de la experimentación con animales. Y ese conocimiento se extrapola al hombre.

Pero además de fines experimentales o médicos, los animales se emplean para proporcionar productos biológicos como por ejemplo suero de yeguas preñadas para el tratamiento de fertilidad reducida. También se emplean los animales para el estudio de respuestas biológicas, y estos estudios son importantes para conocer los efectos tóxicos de algunas sustancias y para medir eficacia y seguridad de fármacos y vacunas. Los animales funcionan como un dispositivo de medición sensible. Del mismo modo, gracias al empleo de animales se han logrado avances en el estudio de procesos fisiológicos, patofisiológicos y etológicos del animal y su percepción en otras especies. Esto ha permitido esclarecer mecanismos de desarrollo de tumores y disfunciones metabólicas (Montero J.L., 2008),

### Modelo animal

#### Definición

El concepto de modelo animal es fácilmente comprensible si nos basamos en la etimología de las palabras que lo componen: animal proviene de *Anima* (del latín) indicando que los organismos animados son organismos vivos. Y modelo, es un objeto de imitación, un ser vivo o una parte de él que nos recuerda a otro que es imagen de otro.

Si combinamos estas definiciones es posible decir que un modelo animal es un objeto animado de imitación, utilizado para investigar circunstancias fisiológicas o patológicas, que se crea y se utiliza en la investigación de la causa, naturaleza y tratamiento de los fenómenos funcionales y de las enfermedades humanas y animales.

El significado más usual para el término modelo animal hace referencia a modelos humanos, siendo la parte más importante del modelo animal la analogía del comportamiento fisiológico de este animal hacia la especie humana u otras especies.

“Es aquel capaz de reproducir parcial o totalmente una característica determinada que sirva para extrapolar al hombre o a otros animales y se adapte al estudio que se realiza” (Van der Gulden y col., 1993).

## **Selección del modelo apropiado**

La selección de la especie animal, raza y cepa para ser utilizada, así como el método a aplicar, es una de las decisiones más importantes a tomar. No hay normas relativas a la elección de un modelo animal apropiado ni normas para la extrapolación de los resultados de un modelo a otra especie animal o al hombre.

Es muy importante tomar en cuenta como generalizaremos o extrapolaremos los resultados obtenidos en nuestro estudio, por lo tanto, tener en cuenta la homología o similitud evolutiva de las estructuras morfológicas y los procesos fisiológicos, entre las distintas especies animales es fundamental para considerar los buenos modelos análogos.

Aunque existan diferencias lógicas entre las distintas especies y el hombre, aun así se podrán encontrar similitudes, razón por la cual se deben conocer las características anatómicas y funcionales de cada especie para obtener resultados extrapolables.

La selección de una especie no debería estar basada únicamente en la disponibilidad, familiaridad o bajos costos, ya que éstas no tienen por qué ser las que nos proporcionen las características genéticas, fisiológicas o psicológicas necesarias para nuestro proyecto de investigación. Los mamíferos por sus semejanzas obvias en cuanto a su estructura y función son los que más se han empleado, y fundamentalmente ratas y ratones gracias a su pequeño tamaño, vida útil corta, facilidad de manejo y alta tasa reproductiva.

El empleo de estos modelos ha aportado grandes hallazgos en la comprensión y control de la salud y las enfermedades.

Existen ciertos criterios que se pueden aplicar y pueden ayudar a la elección del modelo más apropiado, por ejemplo, los de Svendsen y Hau (1994):

1. ¿El problema es digno de investigar / resolver?
2. Si, ¿puede ser resuelto de alguna forma?
3. Si, ¿puede desarrollarse en un modelo humano?
4. No, ¿existe algún modelo animal apropiado?
- 5 Si,

- ¿Es apropiada la especie elegida para resolver el problema?
  - ¿Existe algún estudio previo sin éxito, que demuestre que el modelo es inadecuado?
  - ¿Pueden ser controladas las variaciones genéticas/ambientales?
  - ¿Puede ser controlado el estado sanitario del modelo en todo el estudio?
6. La decisión de elección a favor del modelo, ¿se basa sólo en criterios científicos o se ha considerado:
- ¿Capacidad del personal e instalaciones?
  - ¿Restricciones financieras, legales, éticas?
  - ¿Disponibilidad?
  - ¿Otros aspectos logísticos?
7. ¿Son las concentraciones y rutas metabólicas de la sustancia probada comparable en el modelo, frente al hombre? Si
8. ELECCIÓN CORRECTA

## Clasificación de los modelos

La mayoría de los modelos animales de laboratorio han sido desarrollados y utilizados para el estudio de la causa, naturaleza y cura de los trastornos humanos. Estos modelos se clasifican en dos grandes categorías, por ser los utilizados: los modelos espontáneos y los modelos inducidos.

Pero también hay modelos que han sido y se siguen utilizando en biología estructural y funcional, pudiendo ser estos modelos exploratorios, cuyo objetivo es entender los mecanismos biológicos y los asociados a una función biológica anormal; pero cuando el objeto es entender las funciones biológicas más o menos complejas se utilizan modelos explicativos. Estos últimos no necesariamente deben ser modelos animales, pueden ser modelos físicos o matemáticos desarrollados para aclarar los mecanismos complejos. Otro tipo de modelos son los modelos predictivos los cuales se emplean con el propósito de descubrir y cuantificar el impacto que tiene la toxicidad de un compuesto o un producto ensayado y si cura o no la enfermedad.

El conocimiento de la anatomía o morfología de las estructuras es otro punto importante a considerar. La similitud de la estructura biológica en el animal con la correspondiente estructura en el hombre es lo que se conoce como fidelidad. Por lo tanto, los modelos con alta fidelidad, es decir, los que tienen una gran semejanza con el humano corren con ventaja a la hora de la elección. Sin embargo, esta última condición sola no nos dice nada ya que, con frecuencia es necesario que el modelo animal elegido responda de manera predictiva a la respuesta humana a la sustancia ensayada. Por lo tanto la similitud entre humanos y los modelos animales respecto de los mecanismos biológicos implicados, es más importante que la fidelidad del modelo.

Por lo tanto, la importancia del uso de un buen modelo animal, depende de su capacidad para aportar resultados extrapolables a la especie humana o a otras especies animales, y su correcta elección es fundamental (Montero J.L y col, 2008).

## Modelos espontáneos

Son modelos espontáneos de una enfermedad humana o animal que aparecen en forma natural obtenidos como consecuencias de variaciones genéticas (mutaciones). Se obtienen por selección entre animales consanguíneos que expresan esa variable o de entre poblaciones en las cuales gran número de animales expresan dicha variable y/o sufren esa enfermedad. Los roedores han sido los pioneros en contribuir a este tipo de modelos dada su plasticidad para lograr individuos genéticamente uniformes. Muchas de estas mutaciones han demostrado ser modelos muy interesantes para entender procesos de desarrollos en mamíferos y algunas de ellas son homologas de enfermedades humanas, por ejemplo alcaptonuria y distrofia muscular, entre otras (Benavidez F. y col., 2003).

La elección de unos de estos modelos para una investigación, no solo radica en el tipo de especie seleccionada sino también en la cepa que se escoja, dado que existen importantes diferencias en parámetros como curvas de peso, longevidad, prevalencia de tumores o comportamientos entre unas y otras. Otra de las consideraciones importantes es desde el punto de vista genético, donde deberemos evaluar si la elección del modelo es conveniente que sea en animales consanguíneos, híbridos o no consanguíneos (Wright K., 1997).

Existe una extensa literatura disponible sobre modelos animales espontáneos, fundamentalmente en rata y ratón y que modelizan condiciones similares a las enfermedades humanas; por ejemplo, los ratones nude inmunodeficientes como modelos para el estudio de tumores hetero trasplantados para oncología, las ratas hipertensas SHR, ratones obesos, ratas diabéticas, etc. Este tipo de animales han sido muy bien caracterizados (<http://www.jax.org>).

## Modelos inducidos

Son modelos animales en los cuales las condiciones que han de ser investigadas se inducen de forma experimental.

“Son aquellos donde se induce una enfermedad o un trastorno de forma experimental de forma que se obtiene una similitud con los síntomas y la etiología que aparece en la especie diana”.

Este tipo de modelos son la única categoría que nos permitiría una selección más amplia de la especie animal a utilizar. Mucho tendrá que ver en dicha elección que la patología y el resultado de la enfermedad o trastorno inducido en el modelo se parezca a las lesiones respectivas de la especie objetivo. Cabe acotar también que muchos de los modelos inducidos son parciales, debido a que la etiología de la enfermedad inducida en forma experimental en el animal es diferente a la que se presenta en el hombre (Rollin B. y col., 1990).

La generación de este tipo de modelos se puede realizar por:

1. Manipulación quirúrgica; fue el procedimiento pionero en este tipo de fabricación de modelos, como por ejemplo los modelos de ligaduras de arterias renales, o ligaduras pilóricas, etc.

2. Administración de sustancias biológicamente activas: por ejemplo, la administración de sustancias como la estreptozotocina o aloxano para inducir la diabetes.
3. Administración de dietas modificadas: las dietas con carencias o suplementadas con exceso de alguno de sus componentes naturales, han sido claves para el estudio de enfermedades provocadas por hipovitaminosis, hiperlipidemias, esclerosis vasculares, etc.
4. Cambios etológicos: por modificación de factores sociales o del entorno pueden producir cambios del comportamiento y en muchos casos generan modelos de aprendizaje para estudios de psicofármacos y otras drogas.
5. Manipulación genética: es tal vez la herramienta más valiosa hoy día, ya que permite obtener modelos especiales que permiten comprender los mecanismos de acción patológicos y terapéuticos. Los modelos modificados genéticamente (MMG), animales transgénicos y knockout, son los más importantes en número de modelos generados, principalmente en ratones, peces y animales de granja. Se han desarrollado muchos modelos para enfermedades importantes desde que esta tecnología ha sido accesible y ha permitido entender enfermedades complejas de origen multifactorial, o interacciones entre genes, y entre genes y ambiente (Benavidez F. y col., 2003).

## **Extrapolación de resultados**

Cuando se han logrado resultados experimentales a través del empleo de un modelo animal, estos deben validarse con la especie de interés.

La extrapolación es el término que se usa para describir cómo esos datos obtenidos de un estudio con animales pueden ser aplicados en otra especie animal o en el hombre.

La extrapolación se realiza de dos maneras:

Extrapolación cualitativa: cuando un modelo animal presenta respuestas a estímulos que se reproducen en otras especies animales y en la especie humana.

Extrapolación cuantitativa: cuando un modelo animal permite discriminar los efectos de diferentes dosis de un determinado producto y después estas dosis son aplicables o tienen efectos idénticos en otras especies o en el hombre.

No se pueden dar reglas generales confiables para la validez de una extrapolación de una especie a otra. Esto debe ser evaluado individualmente para cada experimento y solo a menudo puede ser verificado después de muchas pruebas en la especie objetivo (Calabrese E., 1983)).

## **Requerimientos generales**

Para evitar errores cometidos en el pasado y vencer las dificultades en el futuro, debería tenerse en cuenta lo siguiente a la hora de extrapolar resultados obtenidos (Kornetsky C, 1997).

Realizar una aproximación empleando diversas especies animales: la mayoría de las autoridades sanitarias de control de los distintos países requieren al menos dos especies diferentes para ensayos de toxicidad, y al menos una de ellas no debe ser una especie roedora, aunque eso tampoco da garantía de realizar una extrapolación acertada de los resultados.

Los resultados que indiquen ineficacia o nocividad en la especie animal no significan que se reproducirá de la misma manera en el hombre y viceversa. Por ej: la penicilina es fatal en cobayos, pero no en humanos. La aspirina es teratogénica en gatos, perros, ratas, ratones y monos, pero no en mujeres embarazadas. La talidomida que generó innumerables casos de malformaciones en niños, no producía efectos teratogénicos en ratas ni otras especies, pero si en monos.

Una relación filogenética cercana o la semejanza anatómica no es garantía de procesos bioquímicos idénticos, por eso es necesaria la prueba en más de una especie animal racionalizando su uso.

Modelos metabólicos y tamaño del animal: la base de la utilización de un animal de laboratorio como modelo animal para estudiar alguna problemática en el hombre u otros animales, está dada por las similitudes de las características biológicas entre estos y es así como pueden ser comparados. No obstante, eso, la diferencia en tamaño entre las especies, por ejemplo, ratón y el hombre es algo que se debe tener en cuenta, y es justamente el tamaño corporal al que se debe hacer referencia cuando por ejemplo comparamos el tamaño de órganos.

Los órganos involucrados en alguna actividad metabólica como por ejemplo el hígado representan una parte significativa del peso corporal, ej: 75%. Es por esta razón que se recomienda que las dosis de los compuestos usados se refieran a peso metabólico = peso corporal <sup>0.75</sup>.

Diferencias interespecíficas: debe tenerse en cuenta las diferencias existentes de la variable a estudiar y las interespecíficas propias de cada especie como cepa, genotipo, fenotipo, sexo, edad, ritmos circadianos, actividad, cambios estacionales, etc.

Diseño experimental y la situación real de cada especie a la que se pretende extrapolar los resultados: Las condiciones ideales de laboratorio no representan las de la vida real de aquella especie animal o de la especie humana que recibirá el fármaco experimental o el procedimiento ensayado; por lo tanto, en todo diseño experimental se deberá reproducir al máximo la situación real y todo fármaco aplicable a la especie humana deberá finalmente probarse en ella.

Bienestar del animal durante la experiencia: debe asegurarse el bienestar del animal durante toda la experiencia, dado que la falta de confort, producto del estrés debido al procedimiento experimental, pueden conducir a enmascarar los resultados por la sustancia administrada o a la manipulación producida.

## Referencias

- Benavides F, Guenet J.L. 2003. Los roedores de laboratorio como modelos de enfermedades humanas. Manual de genética de roedores de laboratorio IX. Univ. de Alcalá.
- Calabrese E. 1983. Principles of Animal Extrapolation. Wiley, NY.

<http://www.jax.org>

- Kornetsky C. 1997. Animal Model: promises and problem. In animal Models in Psychiatry and Neurology. Pergamon Press.
- Montero J.L., Tur Mari J., Romero Vidal A. 2008. Modelos animales. Ciencia y tecnología del animal de laboratorio, Vol I. SECAL
- Rollin B. and Kesel M. 1990. The experimental animal in biomedical research, vol I. CRC Press. Boca Ratón.
- Svendsen P, Hau J, 1994. Eds. Handbook of Laboratory Animal Science, Vol. II, Animal Models. Boca Ratón, FL: CRC Press, Chapter 1. Google Scholar. 7.
- Van der Gulden W., Beynen A., Hau J. 1993. Modelos animales. Principios de la ciencia del animal de laboratorio. Elsevier.
- Wright K. 1997. Working with laboratory animals: general principles and practical considerations. Journal of Vascular. 363 – 373.