

¿Qué es un modelo animal?

VICTORIA DE JUAN HERRÁEZ¹ - RAÚL MARTÍN HERRANZ² - OC N.º 6.959
M.ª ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ³

Objetivo: Mostrar la importancia que tiene para el Óptico Optometrista conocer las herramientas empleadas en el avance del conocimiento en las ciencias de la salud para realizar proyectos de investigación en sus primeras fases con el uso de modelos animales de experimentación.

Material y Método: Se ha realizado una revisión bibliográfica en las bases de datos (Edificio Ciencias de la Salud-Universidad de Valladolid), Biblioteca Nacional de medicina de EEUU (MedLine-PubMed) y en Internet (Google).

Resultados: El uso de animales durante la experimentación permite obtener conocimientos para el avance científico. A pesar de existir otros métodos alternativos, todavía no se ha definido ningún sistema que permita prescindir totalmente de ellos. Un modelo animal de experimentación es un animal que reproduce una enfermedad (o procesos de enfermedades) para permitir su conocimiento o abordaje mediante diferentes técnicas terapéuticas. El desarrollo de un modelo animal supone un estudio riguroso antes de comenzar la investigación.

Conclusiones: El uso de modelos animales en ciencias de la visión ha conseguido que fuera posible descubrir nuevos tratamientos, técnicas terapéuticas, nuevas lentes de contacto o regímenes de uso, medidas objetivas del "haze" tras la cirugía corneal, etc. que han permitido el desarrollo de todas las profesiones sanitarias implicadas incluida la del Óptico Optometrista.

Introducción

El avance de los conocimientos, en toda disciplina incluida la Optometría, se fundamenta, sin lugar a dudas en la búsqueda de respuestas a los diferentes problemas con los que se enfrenta, es decir, en la realización de proyectos de investigación.

En el caso particular de la Optometría, como profesión sanitaria en el cuidado de la visión, ha fundado su avance profesional con los resultados de diferentes proyectos de investigación sobre óptica y ciencias de la visión. Aunque puede aceptarse que existe un solo método para hacer investigación, "el método científico", la investigación biosanitaria recurre a diferentes herramientas para fabricar su conocimiento. Estos trabajos científicos biosanitarios van desde el uso de modelos animales con trabajos "de

laboratorio" hasta la realización de ensayos clínicos en humanos, es decir, antes de probar una determinada sustancia, ya sea un tratamiento farmacológico, una lente de contacto o una técnica quirúrgica en humanos es preciso conocer los resultados que cabe esperar de su utilización, valorar sus riesgos y beneficios, posibles efectos secundarios, etc. para garantizar sus fines y salvaguardar los derechos de los futuros pacientes. Para conseguirlo, puede ser necesario recurrir al uso de animales de experimentación y al desarrollo de modelos animales.

Por tanto, parece coherente que el Óptico-Optometrista, como profesional sanitario, conozca las características, limitaciones, etc. que justifican el uso de animales en investigación en ciencias de la visión y Optometría.

Investigación básica y aplicada

Se denomina investigación a aquella actividad encaminada al descubrimiento de nuevos conocimientos en el campo de las ciencias, de las artes o las letras. En el mundo de las Ciencias de la Salud y de la Optometría en particular, por lo que de ciencia tienen, los conocimientos se adquieren a través de la investigación. Por su parte, la ciencia puede definirse como un conjunto de conocimientos obtenidos metodológicamente mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados, sometidos a verificación y de los que se deducen principios y leyes generales. El objeto de la ciencia no es explicar el porqué de las cosas, esa es tarea de la filosofía, la ciencia explica cómo, en qué circunstancias, mediante qué procesos y qué sistemas hacen que se produzcan los acontecimientos que ocurren en la cotidianidad.

La investigación se puede clasificar en dos grandes tipos: la investigación básica y aplicada.

La *investigación básica* son aquellos trabajos ya sean teóricos o experimentales que tienen como propósito ampliar el conocimiento científico, sin perseguir, en principio, ninguna aplicación práctica. Por ejemplo, en ciencias biosanitarias se incluirían los trabajos básicos como el descubrimiento del genoma, mecanismos celulares ante la enfermedad, etc. que posteriormente pueden utilizarse en diferentes aplicaciones prácticas como tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, prevención, etc.

La investigación aplicada, sin embargo, utiliza esos nuevos conocimientos para aprovecharlos o aplicarlos en el desarrollo de productos o procesos nuevos, o mejorar de forma apreciable aquellos ya existentes. En nuestro campo profesional podrían incluirse los trabajos que buscan tratamientos a diferentes enfermedades oculares, investigación sobre la seguridad de nuevos materiales de lentes de contacto, tratamientos para el control de la progresión de la miopía, etc.

La investigación en ciencias biosanitarias, y en concreto en ciencias de la visión, necesitaría experimentar con pacientes o seres humanos los nuevos descubrimientos para conocer si realmente son efectivos y seguros pero sería éticamente censurable someter a un paciente a un tratamiento sin conocer sus efectos secundarios esperados o contraindicaciones, su probabilidad de éxito o también intentar extraer muestras de tejidos que pueden afectar a órganos vitales para conocer la fisiopatología, mecanismos celulares que originen una determinada enfermedad, etc. Para conocer estos y otros aspectos concretos de cada proceso, enfermedad, etc. se recurre a la investigación en animales.

La experimentación animal, obviamente necesita la utilización de seres vivos, y esta es la razón principal por la que se deben manejar de manera racional, coherente y ordenada sin abusar de ellos y tratándolos de manera adecuada. Estos aspectos quedan recogidos en diferentes recomendaciones, normas y leyes.

Realmente no existen otras alternativas en la investigación biomédica, ya que la primera fase requiere el uso de modelos animales antes de su experimentación en seres humanos. Pero si que se dispone de métodos complementarios, que aunque no lleguen a ser sustitutivos, pueden ayudar para que se utilice un menor número de animales e incluso, en algún experimento concreto, poder reemplazarlos.

Necesidad de la investigación animal

El uso de la experimentación animal puede explicarse por las siguientes razones:

- No se puede aplicar directamente en el ser humano muchos descubrimientos científicos sin una previa comprobación en un ser vivo.
- Se necesita saber la cantidad y calidad de los nuevos descubrimientos, y comprobarlo en un número adecuado de elementos vivos más o menos comparables con el ser humano, para conseguir una validez estadística.
- La experimentación humana en las primeras fases de una nueva investigación puede ser censurable,

aunque lógicamente, una vez superada esta primera fase, tenga que realizarse sobre voluntarios para verificar realmente su utilidad.

En el campo de la investigación biomédica se utilizan modelos animales para experimentación, pero esto debe hacerse apreciando el valor de estas especies, asegurándose de su protección, respeto y cuidado, utilizando la mínima cantidad de animales que sea posible. Se puede saber la valía de un investigador observando el refinamiento de las técnicas antes de aplicarlas en animales.

El uso de animales en la investigación, enseñanza y pruebas, es aceptable solamente si contribuye en forma efectiva a la mejor comprensión de principios biológicos fundamentales o al desarrollo de conocimientos que, razonablemente, pueden beneficiar a los seres humanos.

¿Qué es un modelo animal?

Un modelo animal puede definirse como el uso de un animal de experimentación que reproduce una enfermedad (o procesos de una enfermedad) de manera más o menos parecida al humano para permitir su conocimiento o abordaje mediante diferentes técnicas terapéuticas.

Un animal de laboratorio es aquel que se engendra y se cría para una investigación con algún fin científico. Pero los animales de laboratorio deben tener unas cualidades controlables desde el punto de vista de la experimentación, para que sean homogéneos desde tres puntos de vista:

- **Somático:** peso, forma, sexo, etc.
- **Genético:** por su igualdad o similitud biológica.
- **Sanitario:** sin gérmenes (axénicos), gérmenes controlados (gnotoxénicos) o normales sanos.

Un aspecto importante en la investigación es la elección del animal de laboratorio. No solamente para que todo funcione correctamente sino para que, en algunos casos, sea posible incluso llevarla a cabo. Por ejemplo, sería absurdo realizar un estudio de la visión binocular utilizando como animal de laboratorio uno que carece de ella, ya sea por la disposición espacial de sus globos oculares o por su distribución cortical, o cualquier tipo de investigación sin considerar previamente la anatomía y fisiología del animal escogido.

Modelos animales en Ciencias de la Visión

En las ciencias de la visión se han utilizado diferentes modelos animales, en función del tipo de investigación realizado. Los más empleados son el conejo, roedores (rata, ratón, cobaya, hámsters), aves, gatos, y perros.



Figura 1: Modelo animal de Rata Diabética en el que se reproducen las manifestaciones oculares de la diabetes como la retinopatía o las cataratas que se aprecian en la foto.

El conejo (albino o pigmentado), es el animal más empleado en ciencias de la visión y su uso, es paradójico, pues tiene unas características oculares y una respuesta fisiológica muy diferentes al humano. Se utiliza porque tiene un ojo grande para un animal relativamente pequeño, es dócil, económico y hay un gran conocimiento de su uso acumulado durante años, existiendo tratados y libros sobre su anatomía, respuesta inflamatoria, farmacocinética, metabolismo, etc. Como ejemplo del uso del conejo se pueden destacar estudios sobre los cambios que se producen en la membrana de Descemet y endotelio cuando se aplica la técnica de queratectomía fotorefractiva (PRK)³, estudio de la aparición de queratitis lamelar difusa al realizar la técnica LASIK (laser in situ keratomileusis)³, o la aplicación de la microscopía confocal para evaluar objetivamente la irritación ocular producida por el uso de surfactantes⁴ así como numerosos trabajos de investigación en otras patologías oculares como uveítis, patología retiniana y otras.

Los roedores (rata, ratón, cobaya, hámster), son de gran utilidad en investigación, porque tienen un ojo de pequeño tamaño, las patologías oculares son fácilmente reproducibles, son relativamente económicos y todas las técnicas son aplicables. Como ejemplos destaca el uso del ratón para la observación de la expresión génica en un ojo inflamado por la infección de la *Pseudomonas Aeruginosa*⁵ modelos de alergia ocular y en la rata existen incluso modelos para el desarrollo de nuevos modelos de lentes de contacto de uso prolongado⁶.

Las aves, como gallinas, pollos, huevos, patos tienen grandes diferencias entre especies y se caracterizan entre otras cosas porque tienen una retina avascular y su córnea es muy transparente y similar a la del humano ya que también poseen membrana de Bowman. Se han utilizado en modelos para la medida objetiva del "haze" corneal que se origina después de la cirugía con láser excimer, medida de la calidad óptica, mecanismos de cicatrización corneal en cirugía refractiva utilizando gallinas como modelo animal⁷.

Animales menos utilizados pero no por ello menos importantes son, por ejemplo, los cerdos, donde se han estudiado formas de realizar una queratotomía astigmática⁸, o en estudios sobre el glaucoma y retina, y

también gatos, perros, o primates han proporcionado grandes avances principalmente sobre fisiología ocular, procesado de la visión, etc. que ha servido para que Hubel y Wiesel obtuvieran el premio nobel en 1981 aunque su uso suele ser menos frecuente, principalmente por motivos de mantenimiento y coste.

Las aplicaciones más frecuentes de estos animales en investigación de ciencias de la visión son:

Conejo:	diferentes patologías (retina, uveítis, cirugía refractiva, etc).
Rata:	Retinopatías.
Ratón:	Enfermedades autoinmunes. Inmunología. Alergia.
Gallina:	Embriología. Desarrollo de la miopía. Cirugía Refractiva.
Perro:	Queratoconjuntivitis Sicca (KCS)
Gato:	Córnea. Neurofisiología.
Primates:	Psicofísica. Neurofisiología.

Métodos alternativos a la experimentación animal

Llegar a sustituir el uso de los animales de investigación por métodos de la misma eficacia y competitividad sería el mejor remedio para mejorar los proyectos de investigación resultando más cómodos y fáciles de manejar para la comunidad investigadora.

La posibilidad de utilizar otras técnicas en la investigación biomédica, distinta a la utilización de los animales, ha permitido avances en numerosos campos como estudios sobre toxicidad celular o el uso de cultivos celulares de células de la conjuntiva para conocer los efectos secundarios del uso de fármacos (colirios principalmente) sobre la superficie ocular, nuevos tratamientos para el ojo seco, etc. por lo que tiene que ser considerada y a medida que mejoren las técnicas de laboratorio irán sustituyendo el uso de animales de experimentación en algunos campos, aunque quizá en otros seguirá siendo necesaria esta investigación preliminar en modelos animales.

Es muy importante tener en cuenta que aunque se observen alteraciones en los estudios in vitro eso no significa que las cosas sean exactamente iguales en la situación in vivo, en este caso en la superficie ocular. En los cultivos celulares no hay mecanismos naturales como el parpadeo o el drenaje lagrimal, y los efectos negativos que produzcan sustancias que se están estudiando pueden verse exagerados por ese motivo.

Por desgracia, los métodos alternativos en el momento actual no pueden ser considerados como sustitutivos de los animales al 100%, sino más bien como complementarios a la experimentación animal. Por una parte, porque algunos se basan en la utilización de órganos o tejidos procedentes de animales, por lo que no se anularía totalmente su uso aunque también es verdad que reducen el número de animales utilizados ya que se puede realizar múltiples experimentos con el mismo tejido u órgano. También se puede argumentar que los

resultados extraídos no son completamente fiables y por lo tanto extrapolables al organismo humano en toda su dimensión porque estos métodos se desarrollan en condiciones muy especiales donde casi siempre se ha perdido toda relación e interacción con el microsistema que en condiciones biológicas lo rodea, como homeostasis, inervación, vascularización, etc.

Conclusiones

Un modelo animal es un animal de experimentación que reproduce una enfermedad (o sus procesos) de manera más o menos parecida al humano para permitir su conocimiento o abordaje mediante diferentes técnicas terapéuticas y se utiliza para el conocimiento de las bases fisiológicas, anatómicas de un determinado proceso o enfermedad. Su uso ha permitido conocer mejor cómo aparecen las enfermedades, desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos o quirúrgicos, etc. En ciencias de la visión han permitido conocer el procesamiento de la imagen por el cortex visual, conocer modelos de desarrollo de ametropías, probar tratamientos para evitar la progresión de la miopía, validar nuevos materiales y lentes de contacto, etc.

El Óptico Optometrista, como profesional sanitario del cuidado de la visión, tiene que estar familiarizado con los métodos existentes para obtener el conocimiento, es decir, con la investigación. Si bien, dada la formación académica y el perfil profesional del Óptico Optometrista su enfoque se realiza hacia productos terminados en fase comercial no puede obviarse que para que estos productos, tratamientos, etc. (ya sean lentes de contacto, ortoqueratología, técnicas de entrenamiento visual o cualquier otro) lleguen al mercado y se conviertan en herramientas a disposición del Óptico Optometrista, tienen que realizar un procedimiento riguroso, que en numerosas ocasiones se inicia con el uso o desarrollo de modelos animales.

Además, dado el futuro cambio en los planes de estudios, en un periodo de tiempo breve, los Ópticos Optometristas podrán desarrollar una carrera investigadora para mejorar su profesión.

Desde el punto de vista profesional, el Óptico Optometrista que esté imbuido en el espíritu de la investigación, puede ser capaz de una búsqueda más persistente del diagnóstico optométrico, análisis de sus correcciones, etc., en una palabra un ejercicio profesional de mayor calidad. La investigación en Optometría tiene que implicar un mayor desarrollo de la profesión, mayor reconocimiento social y profesional, expandiendo los horizontes de la Optometría.

Bibliografía

1. Vaquero Puerta C. Manual de experimentación animal. Univ. Valladolid. Secretariado de Publicaciones. 1993. Valladolid.

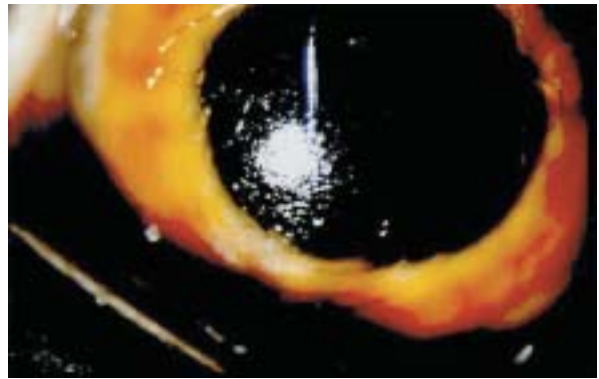


Figura 2: Modelo animal de Haze Corneal en Cirugía Refractiva con Láser Excímer en Gallina. En la foto se aprecia el momento de la cirugía con la des-epitelización y realización de la ablación.

2. Wu Z, Xu Y, Xie C, et Al. Changes in Descemet's membrane and endothelium after photorefractive keratectomy in rabbits. Arch Ophthalmol. 1996;114(9):1105-8.
3. Peters NT, Iskander NG, Anderson Penno EE, Woods DE, Moore RA, Gimbel HV. Diffuse lamellar keratitis: isolation of endotoxin and demonstration of the inflammatory potential in a rabbit laser in situ keratomileusis model. J Cataract Refract Surg. 2001; 27(6):917-23
4. Furrer P, Plazonnet B, Mayer JM, Gurny R. Application of in vivo confocal microscopy to the objective evaluation of ocular irritation induced by surfactants. Int J Pharm. 2000;207:89-98.
5. Xue ML, Thakur A, Willcox M. Gene expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines in mouse eye infected with Pseudomonas aeruginosa. Clin Experiment Ophthalmol. 2002;30(3):196-9.
6. Szlitter EA, Morris CA, Carney F, Gabriel MM, Hazlett LD. Development of a new extended-wear contact lens model in the rat. CLAO J. 2002;28(3):119-23.
7. Merayo J, Yáñez B, Mayo A, Martín R, Pastor JC. Experimental Model of Corneal Haze. Journal of Refractive Surgery. 2001; 17(6):696-9
8. Akura J, Matsuura K, Hatta S, Kaneda S, Ikeda T. Experimental study using pig eyes for realizing ideal astigmatic keratotomy. Cornea. 2001;20(3):325-8.
9. Huang D, Tang M, Shekhar R. Mathematical model of corneal surface smoothing after laser refractive surgery. Am J Ophthalmol. 2003;135(3):267-78.
10. Popiolek Masajada A. Numerical study of the influence of the shell structure of the crystalline lens on the refractive properties of the human eye. Ophthalmic Physiol Opt. 1999;19(1):41-9.

Webs de interés

http://wzar.unizar.es/invest/sai/exp_ani : Página del servicio de experimentación animal de la Universidad de Zaragoza, dentro del servicio de apoyo a la investigación.

<http://www.cnb.uam.es> : Página del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC y la Universidad Autónoma de

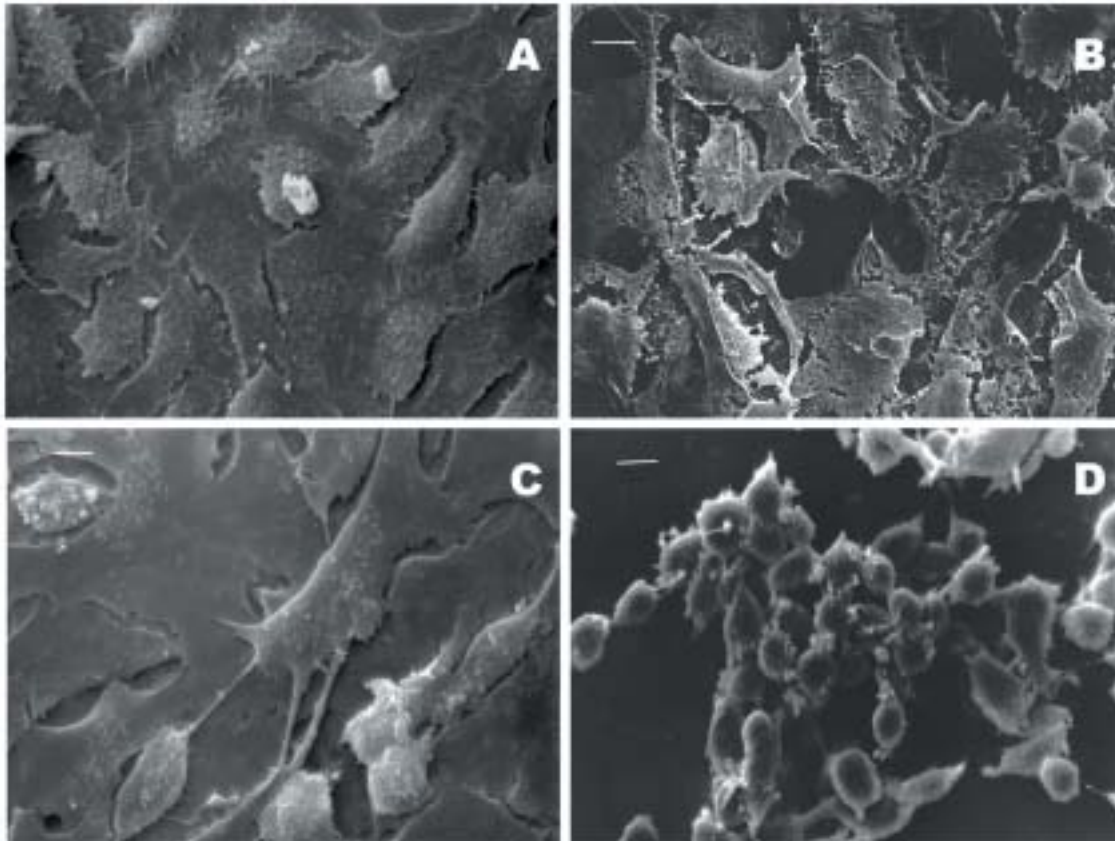


Figura 3: Microfotografías correspondientes a un estudio de toxicidad utilizando una línea celular derivada de epitelio de conjuntiva humana. Tras crecer las células, se expusieron durante un tiempo a lágrimas artificiales con y sin conservantes. Posteriormente se procesaron para ser observadas a microscopía electrónica de barrido, para valorar las alteraciones morfológicas que sufren las células en presencia de sustancias que pueden alterar su viabilidad. (A) Control negativo: Muestra el aspecto de las células que únicamente han sido expuestas a su medio de crecimiento, con sus detalles de superficie, forma y volumen normales. (B) Control positivo: Cuando las células se exponen a una sustancia de efectos tóxicos conocidos (cloruro de benzalconio al 0,005%) se observa que se altera por completo su aspecto. Muchas células se mueren y, por lo tanto, se despegan, dejando huecos en la placa de cultivo. Las que quedan están completamente desestructuradas por efecto del tóxico y, de hecho, lo único que se aprecia son restos del citoesqueleto (esqueleto celular). (C) Células expuestas a lágrimas artificiales sin conservantes: Su aspecto general, los detalles estructurales y la densidad celular se asemejan a lo observado en el caso del control negativo. (D) Células expuestas a lágrimas artificiales con conservantes: Si bien las alteraciones que se producen no son tan dramáticas como en el caso del control positivo, sí que se aprecia una notable pérdida de células y una alteración en las que quedan, principalmente pequeños agujeros en su membrana que tienen como consecuencia la alteración osmótica de las células. Así,

Madrid. Dispone de una Web de sus líneas de investigación en Modelos Animales por manipulación genética con links de interés a bases de datos, sociedades científicas, cursos, conferencias, etc.

<http://www.portalveterinaria.com/sections.php?op=viewarticle&artid=48> : Portal sobre veterinaria donde se pueden encontrar artículos, noticias de interés, etc. relacionados con la investigación animal.

http://www.ccac.ca/english/gui_pol/guides/spanish/v1_93/anexo/ANEXO15A.HTM: Parte de un manual de CCAC (Canadian Council on Animal Care) en el cual se trata el tema de los principios éticos de la investigación animal.

<http://www.elementos.buap.mx/num36/htm/animexpc.html> : Página web de la revista trimestral Elementos, se encuentra un artículo sobre el uso de animales en experimentación animal.

http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=es&numdoc=31986L0609 : Aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Legislación y Declaración de Helsinki

Convenio europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos (Estrasburgo, 18 de Marzo de 1986) <http://europa.eu.int/scadplus/leg/es/lvb/l28104.htm>

REAL DECRETO 223/1988 (MARZO), sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Declaración de Helsinki. Guía de Recomendaciones para la orientación de Médicos implicados en Investigación Biomédica realizada sobre Sujetos Humanos.

(1) Estudiante Diplomatura en Óptica y Optometría, (2) Diplomado en Óptica y Optometría, profesor Departamento de Óptica y Física Aplicada, (3) Oftalmólogo, Doctor en Medicina, Profesor Departamento de Cirugía, Oftalmología y ORL.

Unidad de Diabetes Ocular. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).