



Francisco Javier Bermúdez Silva<sup>(1)</sup>. Alejandro Martín-Montalvo Sánchez<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Investigador Senior "Nicolás Monardes", Junta de Andalucía. Hospital Regional de Málaga-IBIMA-CIBERDEM.

<sup>(2)</sup> Andalusian Center of Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Seville. Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

\* En representación del Grupo de Trabajo "Experimentación Básica en Diabetes" de la SED



# ¿Por qué es todavía necesaria la investigación con modelos animales en diabetes?

## INTRODUCCIÓN

Existe en la actualidad y desde hace tiempo un debate público y una creciente presión de la sociedad en general y de los grupos animalistas en particular sobre la experimentación animal. Este debate y cuestionamiento es éticamente razona-

ble, conveniente y deseable. Pero para que exista un debate racional y productivo es fundamental que se conozca con cierto nivel de detalle el tema a debatir. Por tanto, la información, objetiva y no sesgada, puede ayudar a tomar una posición consistente con los principios de cada persona. Es fundamental que los

ciudadanos tengan una visión clara de lo que aporta la experimentación animal, de la regulación y normativas que existen al respecto y de las consecuencias reales de un eventual cese de la experimentación animal en este momento. La información y la reflexión suelen modular los sentimientos y permiten poner en »

» la balanza los pros y las contras antes de emitir un juicio que debe estar siempre basado en el conocimiento de la temática sujeta al debate.

Este artículo no pretende ser una defensa de la experimentación animal, ni tampoco un ataque contra ella. La pretensión es aportar información objetiva sobre la experimentación animal, y en particular en la diabetes, para que cada lector pueda desarrollar una opinión informada en esta temática.

### ¿POR QUÉ SE UTILIZAN ANIMALES PARA EXPERIMENTACIÓN?

La experimentación animal podría definirse como el uso de animales con la finalidad de obtener nuevos conocimientos o productos (fármacos, vacunas, etc.) que permitan mejorar la salud de las personas y la de los propios animales. Los animales se utilizan cuando no existen métodos alternativos que permitan prescindir completamente de ellos y que sean compatibles con el avance en la medicina humana y veterinaria.

La dificultad para encontrar métodos alternativos radica en que el funcionamiento de las células que constituyen el organismo, y la coordinación e interacción entre ellas y entre los distintos tejidos y órganos, son procesos altamente complejos que aún no pueden reproducirse adecuadamente fuera de un ser vivo. Además, estos procesos son muy parecidos entre los animales y las personas, por lo que al investigar como ocurren en animales podemos tener una idea muy aproximada de cómo lo hacen en el ser humano. De hecho, algunos procesos son tan generales que pueden investigarse en peces o en animales o seres vivos menos complejos, como son la mosca del vinagre o las levaduras. Sin embargo, existen otros procesos más específicos en los que para generar más conocimiento es necesario el uso de distintos tipos de mamíferos, entre los que se incluyen roedores, cánidos, felinos e incluso primates no humanos.

### ¿LLEGARÁ EL FIN DE LA EXPERIMENTACIÓN CON ANIMALES?

Muchas personas sensibilizadas con este tema se preguntan si algún día será po-



FIGURA 1

sible prescindir completamente de la experimentación con animales. La respuesta a día de hoy es incierta, pero poco a poco se van desarrollando métodos alternativos que están permitiendo disminuir considerablemente el número de animales utilizados con fines científicos e incluso dejar de usarlos en determinadas aplicaciones. De hecho, el parlamento europeo aprobó el pasado 16 de septiembre una resolución para acelerar la eventual terminación de la experimentación animal (1). Mientras esto llega con todas las garantías necesarias, puede afirmarse que el perfeccionamiento que se ha ido llevando a cabo progresivamente sobre los procedimientos con anima-

les ya ha disminuido considerablemente el número de animales que se necesita usar para obtener resultados fiables. La clave de esta mejora continua es el «principio de las tres erres»: Reemplazo, Reducción y Refinamiento, que constituye el dogma central de la experimentación con animales (Figura 1).

1. Reemplazar los animales por técnicas alternativas cuando sea posible o, en caso de no serlo, sustituirlos, si es posible, por aquellos modelos experimentales animales con una menor percepción del dolor, como son los invertebrados.
2. Reducir el número de animales usados, ya sea reutilizándolos, en caso

- » de ser factible, o utilizando el mínimo número de ellos que permita la obtención de resultados válidos (para esto se utilizan algoritmos estadísticos).
3. Refinar los procedimientos utilizados, mejorando las condiciones de bienestar de los animales y minimizando el dolor y la angustia mediante el uso de procedimientos menos lesivos y/o fármacos analgésicos o eutanásicos.

## LOS MÉTODOS ALTERNATIVOS A LA EXPERIMENTACIÓN CON ANIMALES

Las técnicas alternativas, que implican la sustitución de animales por otras aproximaciones, están en constante desarrollo y ya se usan en muchas aplicaciones. A continuación, se citan varios ejemplos de técnicas que están sustituyendo progresivamente el uso de animales.

El uso de líneas celulares (células de naturaleza tumoral que pueden crecerse indefinidamente en el laboratorio) permite realizar muchos tipos de experimentos, como los relacionados con la investigación de procesos de señalización intracelular.

En la producción de muchos anticuerpos se utilizan ya exclusivamente células de origen humano. El desarrollo de organoides, un tipo de cultivo de células de diferentes estirpes procedentes de células madre o pluripotentes en una matriz de tres dimensiones (3D), o de esferoides, que constituyen agregados de células procedentes de muestras de tejido o líneas celulares, o tejidos generados mediante el uso de impresoras 3D, está permitiendo que experimentos en los cuales se necesita investigar la interacción entre diferentes tipos celulares en un ambiente tridimensional puedan realizarse en el laboratorio sin el requerimiento de animales o utilizando un número muy bajo de ellos.

La más novedosa de estas técnicas es el "órgano en un chip" (OoC, por sus siglas en inglés) que es un sistema de cultivo celular que simula el microambiente de un órgano mediante técnicas de microingeniería, biomimetismo y microfluidos. En esta línea, es particularmente novedoso el desarrollo de los sistemas multi-orgánicos, que constan de varios chips conec-

tados en serie, simulando cada uno de ellos un órgano distinto. Estas técnicas son útiles para estudios de toxicología y aún están en fase de desarrollo, aunque parecen muy prometedoras.

Además, las nuevas herramientas bioinformáticas y la posibilidad de procesar grandes cantidades de datos están permitiendo que algunos experimentos que hasta ahora se hacían en animales puedan ya hacerse por ordenador mediante algoritmos de simulación y predicción computacional (estudios *in silico*). Es importante destacar que existen entidades a nivel mundial, como el Laboratorio de referencia de la UE para alternativas a la experimentación con animales (EURL ECVAM) que velan por el avance de los procedimientos de las tres erres (2). Sin embargo, como se ha comentado, muchas de estas técnicas alternativas están en desarrollo y no pueden sustituir aún a la experimentación con animales.

En conjunto, se podría decir que es esperable que gradualmente se siga reduciendo el uso de animales en investigación, aunque su supresión completa no parece cercana. La adopción de métodos alternativos debe hacerse cuando estos sean capaces de sustituir con éxito a los actuales. Hay que ser cautelosos para que la tan deseada supresión no bloquee la generación de conocimiento y perjudique las esperanzas de miles de personas con enfermedades incurables ni los tratamientos actuales, tanto en medicina humana como veterinaria.

## ¿QUIÉNES HACEN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL Y QUÉ NORMAS DEBEN SEGUIR?

Para realizar experimentación con animales hay que tener una formación reglada en ciencias de la vida y además una capacitación profesional específica que debe acreditarse mediante un curso homologado. En estos cursos, que contienen tanto una vertiente teórica como otra práctica, se enseña la legislación que hay que cumplir, los principios que rigen, así como las técnicas adecuadas a seguir para la realización de procedimientos generales como la administración de fármacos, cirugía, obtención de muestras y eutanasia,

en caso de ser necesaria. Esta capacitación comprende distintas categorías en función de la responsabilidad que se tenga en los experimentos (cuidado de los animales; eutanasia de los animales; realización de procedimientos; diseño de proyectos y procedimientos; responsable de bienestar y cuidado de los animales; veterinario designado) y está regulada por la Orden ECC/566/2015, de 20 de marzo (3). La capacitación debe renovarse periódicamente cada ocho años, lo cual obliga a los investigadores a una formación continua, que persigue que estos estén al día sobre nuevos métodos alternativos y procedimientos que mejoren a los anteriores. Asimismo, todos los centros de cría y estabulación de animales cuentan con profesionales, entre ellos veterinarios y técnicos, que garantizan el bienestar de los animales en todo momento.

A nivel europeo la experimentación con animales se rige por la directiva 2010/63/EU (4) en la que se establecen medidas para la protección de los animales usados con propósitos científicos. Esta directiva ha sido incorporada al ordenamiento jurídico español mediante el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero (5). En concreto, establece reglas específicas sobre lo siguiente: (a) la sustitución y reducción del uso de animales en los procedimientos y el perfeccionamiento de la cría, el alojamiento, el cuidado y el uso de animales en los procedimientos; (b) el origen, crianza, marcado, cuidado y alojamiento y sacrificio de animales; (c) las operaciones de criadores, proveedores y usuarios; d) la evaluación y autorización de proyectos que impliquen el uso de animales en procedimientos. Tiene como finalidad asegurar dicha protección, y en particular que: a) el número de animales utilizados en los procedimientos se reduzca al mínimo, aplicando en lo posible métodos alternativos; b) no se les cause innecesariamente dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero; c) se evite toda duplicación inútil de procedimientos; y que d) a los animales utilizados, criados o suministrados se les concedan los cuidados adecuados.

Esta directiva establece como principio general la promoción e implementación del «principio de las tres erres», fomentando el uso de métodos alternativos a la



## ACUERDO DE TRANSPARENCIA SOBRE EL USO DE ANIMALES EN EXPERIMENTACIÓN CIENTÍFICA EN ESPAÑA

**Hablar con claridad**  
sobre cuándo, cómo y por qué se usan animales en investigación.



1

**Proporcionar información**  
adecuada a los medios de comunicación y al público en general sobre las condiciones en las que se realiza la investigación que requiere el uso de modelos animales y los resultados que de ella se obtienen.



2

**Promover iniciativas**  
que generen un mayor conocimiento y comprensión en la sociedad sobre el uso de animales en investigación científica.



3

**Informar**  
anualmente sobre el progreso y compartir experiencias.



4



www.binaex.com

A NIVEL EUROPEO LA EXPERIMENTACIÓN CON ANIMALES SE RIGE POR LA DIRECTIVA 2010/63/EU (4) EN LA QUE SE ESTABLECEN MEDIDAS PARA LA PROTECCIÓN DE LOS ANIMALES USADOS CON PROPÓSITOS CIENTÍFICOS. ESTA DIRECTIVA HA SIDO INCORPORADA AL ORDENAMIENTO JURÍDICO ESPAÑOL MEDIANTE EL REAL DECRETO 53/2013, DE 1 DE FEBRERO

FIGURA 2

» experimentación con animales vivos. Solo se pueden utilizar animales cuando su uso esté justificado por la finalidad que se persigue, valorando su oportunidad siempre en términos de sus potenciales beneficios. Se regulan detalladamente las condiciones mínimas en las que han de alojarse los animales y los cuidados que éstos han de recibir, así como los

requisitos mínimos exigidos a los criadores, suministradores y usuarios de animales de experimentación, todo ello con el objetivo principal de garantizar su bienestar en la mayor medida posible. Se establecen así mismo las normas a las que deben atenerse los proyectos y procedimientos desde que se inician hasta que finalizan.

»

# ES INDISCUTIBLE EL IMPORTANTE PAPEL QUE LA MEDICINA Y LA INVESTIGACIÓN HA JUGADO A LO LARGO DE LA HISTORIA EN EL INCREMENTO DE LA ESPERANZA Y CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS. ESTE PROGRESO NO HABRÍA SIDO POSIBLE SIN LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL. SIRVA COMO EJEMPLO, Y EXISTEN CIENTOS, EL CASO DEL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA Y LAS ACTUALES TERAPIAS CONTRA LA DIABETES.

» Por otro parte, para realizar cualquier experimento que requiera el uso de animales se debe haber obtenido previamente una autorización expresa para su realización. Para ello existen a nivel local los comités de ética y los órganos habilitados que están formados por comisiones de expertos que evalúan los proyectos de investigación que se pretenden realizar en un centro de investigación, valorando la adecuación al principio de las tres erres, la severidad de los procedimientos y los métodos de analgesia y/o eutanasia propuestos. Este órgano emite un informe favorable o no favorable y que, en caso de ser favorable, debe ser posteriormente validado por la autoridad competente, quien finalmente aprueba la realización de dicha experimentación.

Todas estas consideraciones legales son ampliamente desconocidas por el grueso de la ciudadanía, lo que ha dado pie a muchas leyendas urbanas y especulaciones sobre el desarrollo de la experimentación animal y a una percepción negativa a nivel social. También hay que reconocer que los investigadores no han sido lo suficientemente proactivos en la tarea de informar con claridad a los ciudadanos sobre la necesidad y la normativa que existe en relación al uso de animales con fines científicos.

## TRANSPARENCIA EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Durante los últimos años tanto los organismos que financian la investigación biomédica como los propios investigadores han ido tomando conciencia de la importancia de comunicar a la ciudadanía todos los aspectos relacionados con la experimentación con animales. Uno de los frutos de esta toma de conciencia es la creación por parte de la COSCE (Confederación de Sociedades Científicas de España) del Acuerdo de transparencia sobre el uso de animales en experimentación científica en España (6), que agrupa a 156 instituciones a 9 de marzo de 2022 y que contiene cuatro compromisos relativos a la transparencia en experimentación animal:

- 1) Hablar con claridad sobre cuándo, cómo y por qué se usan animales en investigación.
- 2) Proporcionar información adecuada a los medios de comunicación y al público en general sobre las condiciones en las que se realiza la investigación que requiere el

uso de modelos animales y los resultados que de ella se obtienen.

- 3) Promover iniciativas que generen un mayor conocimiento y comprensión en la sociedad sobre el uso de animales en investigación científica.
- 4) Informar anualmente sobre el progreso y compartir experiencias (Figura 2).

En la página web del acuerdo pueden consultarse las instituciones adheridas, los informes anuales de transparencia y ejemplos de acciones de transparencia llevadas a cabo por las instituciones adheridas. Entre la información disponible está la estadística del número de usos de animales en investigación, enseñanza y otros fines (7). En la presentación resumen de los datos de 2020 se observa un descenso del 46% en el número de usos de animales desde 2009 a 2020, con un 78% de los animales destinados a investigación y un 53% de procedimientos de naturaleza leve, correspondiendo el 63% de los usos a animales roedores.

## ¿ES TODAVÍA NECESARIA LA INVESTIGACIÓN CON MODELOS ANIMALES EN DIABETES?

Es indiscutible el importante papel que la medicina y la investigación ha jugado a lo largo de la historia en el incremento de la esperanza y calidad de vida de las personas. Este progreso no habría sido posible sin la experimentación animal. Sirva como ejemplo, y existen cientos, el caso del descubrimiento de la insulina y las actuales terapias contra la diabetes.

La diabetes tipo 1 o autoinmune era una enfermedad mortal a principios del siglo XX. Los niños y adolescentes que sufrían esta enfermedad (en 2019 se estimó una prevalencia en España de unas 90.000 personas con diabetes autoinmune) morían muy jóvenes, sin ninguna posibilidad de sobrevivir. En 1921, mientras preparaba una clase de fisiología del páncreas, el investigador canadiense Frederick Banting leyó un artículo científico que le llevó a idear una serie de experimentos en perros para tratar de obtener de sus páncreas un extracto que mejorara la diabetes, pues ya existían evidencias de que algo producido por el páncreas era capaz de regular la glucemia. Sus experimentos, junto con los de otros colaboradores, llevaron al descubrimiento de la insulina, cuya posterior purificación y pro- »

## POR TANTO, EL USO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN HA PERMITIDO NO SOLO MEJORAR, SINO SALVAR LA VIDA DE MUCHAS PERSONAS QUE SUFREN Y HAN SUFRIDO LA DIABETES

» ducción a gran escala ha permitido que las personas con diabetes puedan aumentar considerablemente su esperanza y calidad de vida. La diabetes tipo 1 no tiene todavía cura, y los tratamientos actuales solo combaten los síntomas. La insulina exógena sustituye a la endógena, pero el manejo de la enfermedad por parte de los pacientes es complejo, agotador y muchas personas sufren mala calidad de vida y una muerte prematura. Por tanto, es necesario seguir investigando, y actualmente los modelos experimentales animales siguen siendo necesarios.

Los tratamientos para la diabetes tipo 2, antes de llegar a la fase de insulino-dependencia, son también insuficientes y requieren del desarrollo de fármacos con un mejor perfil de eficacia y seguridad. Por otro lado, existen otros tipos de diabetes menos frecuentes, como las diabetes monogénicas, de las que se sabe poco y que requieren aún de un gran avance

en la investigación, tanto de sus causas como de sus posibles tratamientos.

Por tanto, el uso de animales de experimentación ha permitido no solo mejorar, sino salvar la vida de muchas personas que sufren y han sufrido la diabetes. En la actualidad se usan animales para un amplio abanico de líneas de investigación relacionadas con la cura y el tratamiento de la diabetes. Entre ellas caben citarse la producción de células productoras de insulina a partir de células madre, el descubrimiento de nuevos fármacos para mejorar los tratamientos de la diabetes y sus complicaciones asociadas, los ensayos preclínicos de dichos fármacos, la optimización del encapsulamiento y el trasplante de islotes pancreáticos para evitar el rechazo y permitir mejorar su funcionamiento, desarrollo de inmunoterapias, etc.

A nivel de investigación general, se usan animales de experimentación para un

amplio abanico de procedimientos. Por ejemplo, para conocer los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de enfermedades que aún no tienen cura o que tienen tratamientos poco efectivos; se usan en las primeras fases (preclínicas) de investigación para comprobar si estas terapias experimentales podrían presentar toxicidad y eficacia previo a su ensayo en humanos (donde en primer lugar se ensayan en personas sanas y posteriormente en pacientes); se usan para producir fármacos, como anticuerpos monoclonales, y vacunas; se usan en veterinaria para mejorar la salud de los animales, tanto los de granja como los de compañía. También se usan para generar nuevo conocimiento, como por ejemplo comprender la función de algunos genes o receptores huérfanos, los mecanismos mediante los cuales se activa y se inhibe la expresión de los genes, etc., esto es la denominada investigación fundamental o básica. **D**

### CONCLUSIONES

- La experimentación con modelos animales, tanto en diabetes como en otras patologías, es aún necesaria, aunque afortunadamente cada vez existen más alternativas que permiten reducir el uso de animales.
- Existe una estricta normativa, tanto a nivel de investigadores, proyectos, centros de investigación y autoridades gubernamentales, que regula el uso de animales con fines científicos.
- El uso de animales va progresivamente disminuyendo, conforme se perfeccionan los procedimientos actuales, se desarrollan técnicas alternativas y aumenta la concienciación por parte de los investigadores.
- Es muy importante que los investigadores y las sociedades científicas hagan un mayor esfuerzo por difundir y divulgar a la sociedad todo lo relacionado con la experimentación animal, para que los ciudadanos puedan elaborar una opinión informada al respecto que les permita enjuiciar de manera racional y sin prejuicios el papel de la experimentación con animales en la investigación científica.

### REFERENCIAS

- (1) [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0387\\_EN.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0387_EN.html)
- (2) [https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing\\_es?mc\\_cid=e85bcf24b1&mc\\_eid=f7717ca5d9](https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing_es?mc_cid=e85bcf24b1&mc_eid=f7717ca5d9)
- (3) [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-3564](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-3564)
- (4) <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
- (5) [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-1337](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-1337)
- (6) <https://cosce.org/acuerdo-de-transparencia/>
- (7) <https://cosce.org/informes-de-usos-de-animales-en-investigacion-y-docencia-en-espana-2009-2020/>