



Modelos animales para la evaluación de compuestos con actividad farmacéutica promisoriosa

Elizabeth Correa Gómez

Es importante entender por qué actualmente se necesita aumentar la oferta de nuevos medicamentos. Aunque existe un número importante, estos no son suficientes si se considera el surgimiento de nuevas enfermedades o la aparición de algunas reemergentes; es necesario entonces encontrar mejores medicamentos que estén enfocados en resolver enfermedades crónicas, infecciosas, desatendidas o raras. Por esto, es un reto grande para la comunidad científica desarrollar medicamentos innovadores menos tóxicos y con menos efectos secundarios.

Según la FDA (Food and Drug Administration), la entidad estadounidense que vigila la aprobación de los medicamentos en Estados Unidos, en 2020 se aprobaron 53 fármacos y en 2021 van 38, muchos de estos para el tratamiento de enfermedades raras, neurodegenerativas, infecciosas y neoplásicas y, aunque su uso ha permitido el aumento de la calidad de vida de la población, no son suficientes y es necesario encontrar más.

El desarrollo de fármacos comerciales que cubra una necesidad clínica específica se realiza generalmente por medio de una serie de fases que comprenden el descubrimiento del compuesto, el desarrollo preclínico, el desarrollo clínico, la aprobación por las autoridades sanitarias y una última de vigilancia, cada una con una duración de varios años y con grandes inversiones económicas; este rigor en el desarrollo de medicamentos hace que solo un número reducido de agentes terapéuticos logren superar todas estas etapas.

En la primera fase, se identifican aquellas moléculas con potencial terapéutico y se optimizan estas moléculas de partida realizando además la evaluación de sus principales características farmacológicas; en la siguiente fase, el desarrollo preclínico, los estudios se centran principalmente en la farmacocinética, la evaluación de la toxicidad y la producción a gran escala. Posteriormente, el desarrollo clínico realizado en diferentes fases permite evaluar los resultados en humanos y, una vez estos demuestren ser exitosos, se procede a solicitar aprobación de las autoridades sanitarias para la implementación y comercialización del medicamento y su posterior vigilancia.

Los primeros ensayos al encontrar un compuesto con potencial farmacológico se enfocan principalmente en entender su mecanismo de acción, en su caracterización química y física y en el desarrollo de pruebas *in vitro* en líneas celulares que permitan determinar además de su efectividad, su genotoxicidad y citotoxicidad.

No obstante, los sistemas *in vitro* no permiten verificar la interacción de las moléculas de interés con otras moléculas y células presentes en un organismo complejo ni modelar los mecanismos involucrados en algunas enfermedades que dependen de la conexión fisiológica entre diferentes tejidos, lo que hace que muchos fármacos validados *in vitro* no sean efectivos en un modelo animal o clínico. Por estas razones se plantea el uso de modelos animales para la evaluación de los compuestos que ya hayan sido validados.

Un animal considerado como modelo para ensayos preclínicos tiene una enfermedad, de manera natural o inducida, igual o similar a la que padecen los seres humanos y es usado para estudiar la progresión de dicha patología. El uso de dichos modelos no es nuevo y de hecho se han utilizado desde la antigüedad con el fin de comprender mejor las enfermedades y de validar procedimientos propuestos para el tratamiento de éstas. Así mismo, a medida que se ha ido avanzando en la investigación con estos modelos animales, se han mejorado las dietas y los linajes y se han actualizado los protocolos y las normas de uso de estos animales en los laboratorios, teniendo en cuenta los aspectos bioéticos.

Los animales más usados en los ensayos preclínicos de medicamentos son los ratones, reportados en al menos un 95% de los estudios. Se cuenta actualmente con más de 7000 cepas de ratones, muchas de ellas muy bien caracterizadas biológica y genéticamente, todas ellas con más de 90% de homología anatómica, patológica, genética y molecular con los humanos, lo que confiere a estos organismos una serie de ventajas para este tipo de ensayos.

Sin embargo, los ensayos preclínicos en ratones no son viables cuando se tiene un número elevado de compuestos para evaluar y se requiere además una buena información previa sobre los mecanismos de acción de los posibles fármacos. En comparación con otros modelos animales usados en estos estudios, los ratones presentan tamaños adecuados para la obtención de resultados confiables y su tiempo de reproducción es relativamente corto, aunque su mantenimiento puede representar un costo elevado para la investigación.

Así, la elección de un organismo para los ensayos *in vivo* dependerá de la enfermedad que se quiere evaluar, los costos y la etapa en la que va la investigación, la susceptibilidad a diferentes enfermedades, la homogeneidad de las progenies, el sexo y la edad de los animales, la forma de inducir las diferentes patologías y las similitudes moleculares y bioquímicas con los seres humanos, entre otros.

Independientemente de cuál sea el organismo elegido para realizar estos ensayos, se deben tener en cuenta unas normativas y principios éticos para la experimentación con estos. Aunque existen opiniones divididas y grandes controversias incluso dentro de la comunidad científica con respecto al uso de animales en ensayos preclínicos, hay un marco legal internacional y a pesar de que en Colombia haga falta claridad en este asunto, se tienen en cuenta el reemplazo por sistemas *in vitro* o *ex vivo* siempre que sea posible, el refinamiento de las técnicas asociado con un buen entrenamiento del investigador y la reducción del número de animales sin disminuir la calidad de la investigación.

Un buen ensayo preclínico estará entonces condicionado además por las condiciones físicas en que se mantengan los animales de prueba si se considera que el bienestar de estos garantiza en gran medida el éxito en los experimentos.

Finalmente, el éxito en el desarrollo de un fármaco novedoso, según la FDA, estará condicionado por el conocimiento de la toxicidad, la prueba del efecto en diferentes animales o en un modelo muy bien caracterizado, el beneficio que presenta dicho medicamento en términos de supervivencia o prevención y la suficiente información para la selección de las dosis adecuadas.

Es necesario utilizar animales para la evaluación de nuevos fármacos, pero se requiere que dichos modelos estén bien definidos, que se apliquen los principios éticos y que se tenga la infraestructura adecuada para el manejo de estos animales.

(Si quieres ver la conferencia completa, ingresa al enlace <https://youtu.be/gBeAhuLA6Cs> entre 0:19:37 y 1:23:30)

Elizabeth es Bacterióloga y Laboratorista clínica graduada de la I.U. Colegio Mayor de Antioquia. Magíster en Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia donde investigó la producción de péptidos microbianos que modulan las señales químicas entre bacterias. Actualmente realiza sus estudios de doctorado en Biología en la Universidad de Antioquia y es Investigadora del Grupo de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas CIB, Universidad UPB – Universidad de Santander y Universidad de Antioquia.

Elizabeth fue docente en los programas de Biotecnología y Bacteriología justo hasta antes de empezar sus estudios de doctorado. Además, ha realizado diversas investigaciones en el grupo Biociencias y ha asesorado diferentes trabajos de estudiantes del semillero SIFACS quienes también han presentado sus resultados de investigación en diferentes eventos.

Entre los principales retos que ha tenido que afrontar al trabajar con ratones como modelos, además de tener que vencer la sensibilidad que tiene hacia los animales, fue garantizar que los ratones soportaran la enfermedad que se les induce con el fin de hacer un seguimiento después de suministrar los compuestos evaluados

Y es que Elizabeth ha mostrado en todos los ámbitos de su vida académica y profesional una gran sensibilidad y una generosidad desmedida con el conocimiento, por lo que siempre es un privilegio compartir con ella como investigadora colega y como docente. Esperamos contar por mucho tiempo con su talento e inteligencia, que le han permitido ser ejemplo para muchos de sus estudiantes que se inician en la investigación.