

# LA CIENCIA: IMPULSO PARA LA SOCIEDAD DE HOY

PCR, DNA polimerasas, CRISPR, mRNA, Inteligencia Artificial, no hace tanto que forman parte de nuestro acervo popular.



Cuando empezaba mis estudios en la Facultad de Ciencias, sorprendía la noticia de que un tal Kary B. Mullis recibía el Premio Nobel de Química 1993, por la invención en 1985 de una técnica super-revolucionaria en aquel momento...la PCR. Actualmente, todo el mundo usamos el término con naturalidad, y estamos conscientes de lo que la PCR ha supuesto para la detección del malhadado SARS CoV2. Sin embargo, de vuelta a 1993 sólo los del "gremio" nos enteramos de aquello. Sentíamos secreta admiración por ese científico atípico, que alternaba laboratorio con medallas en campeonatos de surf en California. Y sobre todo no entendíamos cómo no se nos había ocurrido al resto antes esa técnica tan sencilla de amplificación de ADN...

Era sólo el principio. En España, en 1989, el grupo de investigación que formó Margarita Salas a su vuelta de Estados Unidos, y del que unos años después formé parte, patentó la DNA polimerasa de  $\phi 29$ . Esa proteína, aislada de un bacteriófago, un virus de poca importancia que ni siquiera infecta a humanos, dio muchas alegrías a la ciencia, ya que tenía unas propiedades especialmente ventajosas para la amplificación de ADN. También dio muchas alegrías a los inventores y al CSIC, gracias a los royalties

que generó la correspondiente licencia a Amersham Biosciences. La capacidad para amplificar material genético abría las puertas a futuros progresos.

Alrededor del año 2.000, otro español, Francis Mojica, acuñó el término "CRISPR" para denominar unas secuencias repetidas cortas y regularmente espaciadas que había identificado inicialmente en el genoma de bacterias de las salinas. ¿Qué sentido tenían aquellas secuencias? Se trataba de secuencias que no eran de la propia bacteria, sino que procedían de virus que infectaban o intentaban infectarla. Era un sistema de inmunidad muy sofisticado que consistía en que, para detectar cualquier futuro intento de infección por parte de un virus, el microorganismo susceptible de ataque integraba en su genoma

secuencias repetidas del genoma del virus atacante, de modo que pudiera identificar futuras agresiones, y aniquilarlas gracias a un sistema de genes asociados CAS.

Este descubrimiento inicial fue el origen de un "boom" de investigaciones que culminaron con la concesión del Premio Nobel de Química 2020 a Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna por demostrar que CRISPR se puede aplicar a todo tipo de organismos. Y con una guerra de patentes que aún se está librando.

El caso es que disponemos de una "tijeras moleculares CRISPR/Cas9", también llamadas "corta & pega", con que se puede modificar el ADN de animales, plantas y microorganismos con una precisión altísima.

El potencial de esta herramienta es revolucionario para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer y curación de enfermedades hereditarias. Como también lo es el del mRNA, que se ha popularizado a raíz de las vacunas frente al SARS-CoV2.

A muchos resultará familiar el matrimonio de Özlem Türeci y Uğur Şahin, médicos cofundadores de la empresa BioNTech. Cuando estalló la pandemia de la COVID-19, Türeci y Şahin se encontraban trabajando en una vacuna contra el cáncer basada en ARN mensajero (mRNA).

Dadas las circunstancias, aparcaron esa investigación temporalmente, para desarrollar en tiempo récord en asociación con Pfizer, la primera vacuna mRNA de la historia.

Pues bien, de vuelta a su investigación inicial, los investigadores afirman que podríamos disponer de vacunas personalizadas de mRNA contra el cáncer en la próxima década. Otras grandes farmacéuticas como Moderna, están haciendo grandes esfuerzos en este mismo sentido.

Ante la ausencia de enfermedad, la alternativa es la senescencia. Y también la ciencia está progresando en ese campo para ofrecernos respuesta. Y también ahí el "orgullo patrio", con figuras como la de María Blasco, actualmente

Directora del CNIO, y que en su trayectoria incluye haber identificado el gen esencial de la telomerasa durante su estancia en el laboratorio de Cold Spring Harbor dirigido por Carol W. Greider (Premio Nobel de Medicina en 2009, junto con Elizabeth Blackburn y Jack Szostak).

Por si fuera poco, en este escenario tan puntero, ha llegado la Inteligencia Artificial para quedarse. Para complementar la labor humana y permitirnos avanzar aún más rápido. No hay tiempo que perder.

En pocos años, muchos avances, y que sientan los cimientos de los definitivos. El horizonte se acerca...podemos decir que el futuro ya está aquí...

## EL FUTURO DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Han pasado ya más de 20 años desde la firma de la declaración de Bolonia en 1999, en el tercer Congreso Mundial sobre Alternativas al Uso de Animales en las Ciencias de la Vida. En ella se estableció la necesidad de eliminar la crueldad en la ciencia para un ejercicio humano de esta, promoviendo la aplicación firme de las 3Rs (reemplazar, reducir y refinar) en los procedimientos que involucren animales de laboratorio.

Desde entonces, muchos son los cambios que se han producido en la regulación de la experimentación animal, y los avances en la búsqueda y validación de modelos alternativos, lo que confirma que estamos en un cambio de era en la investigación biomédica y el descubrimiento de fármacos.

A día de hoy, los modelos animales son útiles para la investigación de los mecanismos patogénicos de enfermedades y para la evaluación de la toxicidad y eficacia de compuestos. La ventaja de usarlos deriva de la posibilidad de observar mecanismos in vivo, es decir, permiten discernir efectos sobre órganos y tejidos específicos en el contexto de un organismo completo.

Sin embargo, podemos hacernos dos preguntas: 1) ¿Son realmente necesarios los modelos animales para establecer la seguridad y la eficacia de los compuestos, o se podrían sustituir por modelos alternativos? 2) ¿Cuál es el camino que las agencias regulatorias quieren seguir en este asunto?

Las respuestas a ambas preguntas van de la mano y tienen un nombre concreto, los NAMs (del inglés New Approach Methodologies). Estas metodologías

representan la clave de la transición hacia una predicción de alto rendimiento en la evaluación del riesgo de compuestos sobre la salud humana, animal y ambiental, reduciendo los modelos animales.

Estos métodos se basan principalmente en el uso de modelos in vitro (células, tejidos), no basados en animales y computacionales. Su empleo ha ido aumentando en los últimos años debido a la preocupación por el bienestar animal y la necesidad de reducir y reemplazar el uso de animales en el ámbito de la investigación.

Cabe precisar, que, aunque un solo NAM no puede ofrecer información suficiente para predecir el riesgo en humanos, una batería de pruebas diferentes y complementarias sí puede hacerlo, e incluso superar el valor predictivo de los ensayos en animales.

En España, igual que en otros países, existen métodos alternativos a la experimentación animal que se utilizan en investigación científica y en la evaluación de seguridad de los productos químicos y farmacéuticos. Entre los más utilizados se encuentran:

- **Organ-on-a-chip:** estos sistemas microfisiológicos consisten en canales huecos revestidos con células vivas y tejidos cultivados bajo un flujo de fluido dinámico. Reproducen con precisión la fisiología de los órganos y los estados patológicos mediante la recreación de características a nivel de órganos (como las interacciones entre tejidos) y las señales mecánicas relacionadas (como la respiración y los movimientos similares al peristaltismo).

- **Modelos QSAR (acrónimo en inglés de Quantitative Structure-Activity Relationship):** son modelos matemáticos que pronostican mediciones de toxicidad utilizando las propiedades físicas de las estructuras químicas, conocidas como descriptores moleculares. También se pueden usar para diseñar nuevos fármacos.
- **Estudios epidemiológicos:** se utilizan para analizar los efectos de los factores ambientales y los hábitos de vida en la salud de las personas. Estos estudios se basan en la observación de poblaciones por lo que no requieren la experimentación con animales o humanos.
- **Métodos de reutilización de datos:** utilizan datos de estudios anteriores para obtener nueva información sin tener que realizar nuevos experimentos. Esta técnica se utiliza para evaluar la seguridad de los productos químicos y para identificar nuevos fármacos.
- **Organismos alternativos:** no clasificados como animales (embriones de pez cebra o de pollo) o no vertebrados (*C. elegans*, y *Drosophila melanogaster*). Tradicionalmente usados en investigación básica del desarrollo embrionario, estos modelos han sido clave para el cribado farmacológico y químico de alto rendimiento, ya que permiten la evaluación simultánea de un elevado número de muestras, el análisis automatizado de diferentes fenotipos en tiempos muy cortos, y la generación de avatares de pacientes humanos para el testeo de nuevas terapias.

Existe un compromiso continuo y global por parte de agencias gubernamentales, instituciones internacionales, industria farmacéutica y química, academia y organizaciones de bienestar animal, para reducir y eventualmente eliminar el uso de animales en la investigación a través del desarrollo y la promoción de métodos alternativos.

Ya en el 2010 la Unión Europea aprobó la Directiva 2010/63/UE, que establece un marco común para la protección de los animales utilizados en investigación en todos los estados miembros.

La EMA (Agencia Europea del Medicamento) apoya la directiva 2010/63/EU desde el 2011 con una serie de actividades. Entre ellas, la creación del grupo de trabajo "3Rs Working Party" (3RsWP) que fomenta el uso de métodos alternativos, y asiste a los desarrolladores de nuevos fármacos que apuestan por reducir o evitar el uso de animales durante el recorrido regulatorio.

La OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) ha definido directrices para ayudar a las empresas a desarrollar métodos alternativos para evaluar la seguridad de las sustancias químicas, que sean válidos para su registro en la ECHA (Agencia Europea de Sustancias Químicas).

En EEUU, el NCTR (Centro Nacional para la Investigación Toxicológica), división de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) desde hace 52 años, se



dedica a desarrollar y validar métodos alternativos (in vitro e in silico) para la evaluación de la toxicidad.

En esta línea, la Ley de Modernización 2.0 de la FDA, firmada por Biden al final del 2022, es revolucionaria porque pone fin a un mandato federal de 1938 según el cual los medicamentos experimentales debían probarse en animales antes de ser utilizados en ensayos clínicos en humanos. Hoy en día, los métodos alternativos aceptados por las agencias estadounidenses para reducir o sustituir los animales experimentales ascienden a 128.

En Europa, además, la experimentación animal fue prohibida para el testeo de productos cosméticos terminados desde el 2004, y para sus ingredientes o mezclas desde 2009. La prohibición completa se alcanzó en el 2013, momento desde el cual ningún cosmético testado en animales ha podido comercializarse en EU.

A día de hoy, la normativa regulatoria vigente no permite experimentar con animales salvo si es estrictamente necesario, algo que decide un comité ético externo a la entidad investigadora.

En ZeClinics, contribuimos a la reducción de la experimentación animal apostando recursos propios en iniciativas de innovación regulatoria. Ejemplo de ello son los proyectos DNT-DIVER, liderado por el NIH, y DNT IVB, liderado por la OECD, para definir las nuevas guías de evaluación de neurotoxicidad de compuestos durante el desarrollo embrionario. En ellas se apuesta por complementar la batería de test in vitro con ensayos in vivo a través del estudio del comportamiento de las larvas de pez cebra para conseguir una evaluación del riesgo de toxicidad aún más robusta. Al mismo tiempo, apoyamos la transparencia en la experimentación animal, con nuestra adherencia a COSCE, hasta que sea posible renunciar a ella.

Es importante que la sociedad reconozca los beneficios en favor de la salud de las personas que se han conseguido gracias a la experimentación animal, así como ser consciente de los esfuerzos que la comunidad científica y regulatoria realizan desde hace décadas en la búsqueda de alternativas a la experimentación animal.



GEMÜ F40



GEMÜ F60 servoDrive

## Filling valve platform with PD technology

### Features:

- High Kv values through innovative sealing geometry
- Simple and fast maintenance thanks to cartridge spare part system
- Resistant sealing from modified PTFE (TFM™) – no retightening required
- High number of switching cycles (over 10 million)
- Fast reaction and travel speeds

**GEMÜ**



[www.gemu-group.com](http://www.gemu-group.com)