



## **Modelos animales en Investigación traslacional.**

### **Autores:**

Nadia Soliman\*, Pain Group, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, United Kingdom

Heike L. Rittner, MD, Center for Interdisciplinary Pain Medicine, Dept Anesthesiology, University Hospital of Wuerzburg, Germany

Emily S. Sena, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom

Anke Tappe-Theodor, Pharmacology Institute, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Heidelberg, Germany

\*Correspondencia del autor: [n.soliman16@imperial.ac.uk](mailto:n.soliman16@imperial.ac.uk)

### **Introducción**

Los animales se usan en investigación preclínica para estudiar la etiología y fisiopatología del dolor, descifrar las vías de transducción de señales, identificar y evaluar nuevas moléculas y regiones diana, desarrollar estrategias terapéuticas, y analizar su eficacia. La experimentación con animales ofrece la ventaja de que factores relevantes en el dolor agudo y factores implicados en el desarrollo y el mantenimiento del dolor crónico puedan ser investigados sistemáticamente para encontrar relaciones causales, lo cual, a menudo, no es posible en humanos. Algunos ejemplos de experimentación con animales incluyen la investigación de los mecanismos genéticos, moleculares y celulares de las condiciones patológicas del dolor [5]. Los investigadores también están desarrollando y usando modelos animales preclínicos para evaluar las complejidades sensoriales y psicológicas del dolor crónico [1;7] (Figura 1).

### **Modelos animales de lesiones y enfermedades para investigación del dolor y su potencial tratamiento.**

El dolor es una experiencia multidimensional que puede variar ampliamente de un paciente a otro en base a la enfermedad o el tipo de lesión, así como a la parte del cuerpo afecta. Se han



desarrollado diferentes modelos animales que imitan diversas condiciones de dolor agudas y crónicas. En el diseño de los estudios se han usado animales de diferentes especies, sexos y edades, y se han considerado otros muchos factores de traslación importantes. Principalmente se usan los roedores, ya que muestran un alto grado de similitud genética y en el sistema nervioso con los humanos, por ej. Zheng-Bradley et al. [11]. Se dispone de un amplio espectro de modelos, los cuales se expanden y modifican constantemente, en función de la necesidad clínica [1;4;7]. Los modelos han permitido la investigación de los mecanismos que subyacen el dolor neuropático, el papel de la inflamación en condiciones dolorosas, como la artritis, e incluso permitido la investigación de síndromes complejos, como la fibromialgia y la lumbalgia. Para evaluar los resultados experimentales se emplean evaluaciones conductuales. Éstas se clasifican en reflexivas, no reflexivas, test de libre elección, o comportamientos voluntarios no evocados, y se relacionan con la evaluación de las amplias experiencias sensoriales y emocionales del dolor [8;9]. Las evaluaciones reflexivas miden la sensibilidad a un estímulo mecánico, caliente o frío. Las evaluaciones no reflexivas evalúan funciones físicas como la actividad locomotora, que puede correlacionarse con el dolor. Las evaluaciones de libre elección se usan para correlacionar el dolor con conductas compensatorias. La investigación del comportamiento en las jaulas o el desarrollo de labores voluntarias motivacionales como correr en la rueda pueden aportar conocimientos sobre el bienestar de los animales.

### **Cómo de importante es la similitud de un modelo animal a los rasgos y características humanas.**

Existen muchas formas en las que los modelos animales difieren de la experiencia clínica humana, lo que limita la traducción de los hallazgos en experimentos animales. En primer lugar, el dolor se estudia frecuentemente en animales varones jóvenes, saludables y genéticamente similares, lo cual contrasta con la situación clínica en la que suele producirse el dolor, en mujeres de mediana edad o ancianas con comorbilidades, polimedicadas y genéticamente heterogéneas. En segundo lugar, los animales no simulan realmente la naturaleza multidimensional de las condiciones clínicas del dolor, las cuales se ven afectadas por componentes psicológicos complejos, parámetros sociales, nivel educacional y factores ambientales. En tercer lugar, los modelos animales carecen de la naturaleza degenerativa de las patologías crónicas humanas, que progresan a lo largo de los años, en lugar de semanas, como es el caso en la mayoría de experimentos de laboratorio. Finalmente,



el dolor no puede medirse directamente en los modelos animales; los investigadores tienen que confiar en la evaluación de sus comportamientos, mientras que el dolor de los pacientes se mide a través del autodiagnóstico [10].

### **La experimentación con animales debe conducirse en concordancia con las guías éticas.**

Mientras un consejo de revisión institucional decide si un experimento está justificado, deberán minimizarse y sopesarse, en contra de los potenciales beneficios científicos, el dolor y el sufrimiento que probablemente experimenten los animales. El marco de las 3Rs (Reemplazo, reducción, perfeccionamiento) se usa para determinar e incorporar el mínimo perjuicio a los animales usados en investigación [6]. El **reemplazo** hace referencia a las tecnologías que reemplazan o evitan el uso de animales en experimentos. La **reducción** alude a los métodos que minimizan el número de animales usados en un experimento sin comprometer los objetivos científicos. El **perfeccionamiento** hace referencia a los métodos que minimizan el sufrimiento. Esto es aplicable a todos los aspectos de la utilización animal, desde su alojamiento y mantenimiento hasta los procedimientos científicos.

### **La investigación con animales ha hecho posible la traslación y el desarrollo de nuevos fármacos para algunas condiciones dolorosas.**

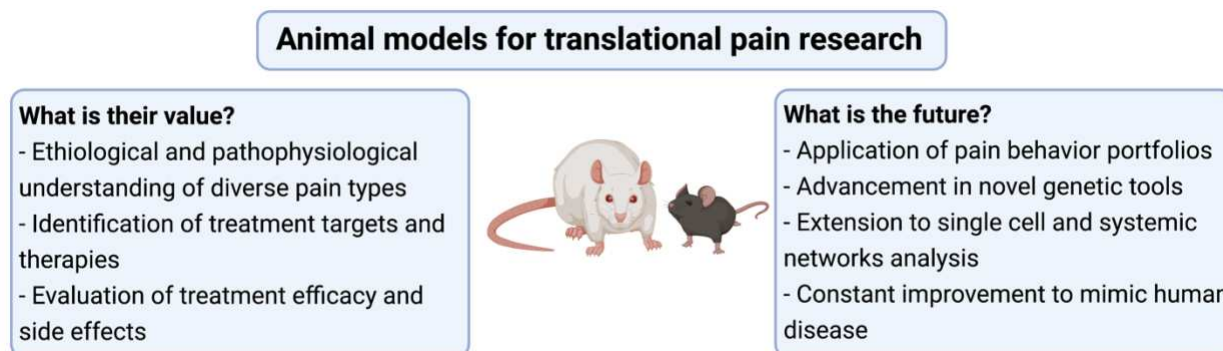
En los últimos años, se han introducido muchos nuevos fármacos en base a la evidencia en la experimentación animal. Por ejemplo, el péptido genéticamente relacionado con la calcitonina (CGRP) se descubrió en 1982 [2]. En estudios animales posteriores, su papel en la reflexión trigéminovascular fue caracterizado como base de la migraña. Paralelamente, estudios en humanos demostraron la secreción de CGRP en el plexo de la vena yugular durante un ataque de migraña. Desde 2018, han sido aprobados anticuerpos y antagonistas CGRP para la prevención de la migraña. Otro ejemplo lo constituyen los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) para tratar el dolor asociado a elevados niveles de inflamación [3]. Los modelos animales ayudaron a identificar en los años 90 la presencia de Cox2 en el tejido cerebral y su sobrerregulación en respuesta a la inflamación. Como resultado, el celecoxib (inhibidor de la COX-2) fue ampliamente aprobado como tratamiento para el dolor de características inflamatorias.



Ha habido fármacos que han mostrado resultados prometedores en estudios animales, pero han fracasado en la clínica, debido a las diferencias entre especies. Esto se aborda en el informe “Células y tejidos humanos en estudios preclínicos: el DRG.”

**Los investigadores trabajan continuamente para mejorar la precisión y fiabilidad de los modelos animales.**

El desafío para los investigadores preclínicos es modelar en animales aspectos de la compleja experiencia del dolor del paciente para investigar y mejorar nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes. Se han empleado muchos avances tecnológicos para mejorar nuestra comprensión sobre el proceso del dolor, por ej, investigaciones unicelulares y representación de alta resolución *in vivo*. Los científicos continúan desarrollando y perfeccionando los modelos animales para simular más estrechamente la enfermedad subyacente y la presentación clínica del dolor. Los potenciales tratamientos se evalúan usando un mayor rango de evaluaciones comportamentales, para incluir los cambios sensoriales y psicosociales debidos al dolor. Adicionalmente, revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios animales ayudan a obtener una visión comprensible de la validez y utilidad de los estudios. El objetivo futuro es estrechar la brecha translacional, de manera que terapias potencialmente efectivas en animales sean también efectivas para los pacientes.



**Figure 1:** Animal models in pain research. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com/)



## **Bibliografía**

- [1] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research* 2017;95(6):1242-1256.
- [2] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.
- [3] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-191.
- [4] Henze DA, Urban MO. Large Animal Models for Pain Therapeutic Development. In: L Kruger, AR Light, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis  
Copyright © 2010 by Taylor and Francis Group, LLC., 2010.
- [5] Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.
- [6] NC3Rs, BBSRC, Defra, MRC, NERC, Society R, Trust W. Responsibility in the use of animals in bioscience research: expectations of the major research councils and charitable funding bodies. 2019.
- [7] Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews Neuroscience* 2021.
- [8] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.
- [9] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents--challenges and opportunities. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1881-1890.
- [10] Vierck CJ, Hansson PT, Yeziarski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135(1-2):7-10.
- [11] Zheng-Bradley X, Rung J, Parkinson H, Brazma A. Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biology* 2010;11(12):R124.

Traducción:

Ángela Gavilán M.D, Alex Barroso PhD.

Hospital Regional Universitario de Málaga. Spain.