

---

**Conferencia****Efecto del bienestar animal sobre los resultados experimentales:  
consideraciones prácticas**

RESASCO AGUSTINA

Instituto de Biología Celular y Neurociencia Prof. E. De Robertis (IBCN), Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El bienestar de un animal, en la mayoría de las veces, tiene efecto directo sobre su estado interno cuando está siendo utilizado en una investigación biomédica. Los investigadores no siempre distinguen tales efectos y, por lo tanto, no son tenidos en cuenta al momento de preparar los diseños experimentales. Como consecuencia de esto, puede variar la calidad del modelo animal, así como la posibilidad de reproducir las distintas experiencias que se realicen sobre el mismo. A modo de ejemplo, resulta preocupante el bajo porcentaje de éxito que tienen los fármacos que incorporan en los ensayos clínicos, en los que, en promedio, únicamente el 11 % llegan a ser aprobados para su uso comercial. Hoy en día, la mayor causa de exclusión de un compuesto se corresponde con la falta de eficacia del mismo cuando se lo evalúa en humanos, lo que en gran medida está determinado por la calidad del modelo animal utilizado (Kola & Landis, 2004).

Los primeros estudios que dieron cuenta de cómo los ambientes pueden afectar la biología de un individuo fueron realizados por la neurocientífica Marian C. Diamond a finales de la década del '60. Sus experimentos fueron fundamentales para entender la plasticidad del cerebro y fue quien resignificó el término 'úsalo o piérdelo' para dicho órgano. En ellos se comparó la estructura cerebral en ratas mantenidas en ambientes enriquecidos y en otros empobrecidos y las diferencias fueron notorias: las ratas que se mantuvieron en las condiciones más complejas presentaron cambios significativos, sobre todo a nivel de la corteza cerebral. Específicamente, el enriquecimiento ambiental fue capaz de aumentar el espesor de la corteza cerebral, la cantidad de células de la glía y el tamaño de las neuronas de la corteza visual, entre otros hallazgos (Diamond *et al.*, 1964; Diamond *et al.*, 1966; Diamond *et al.*, 1967; Diamond *et al.*, 1972).

Otro gran aporte al conocimiento sobre la plasticidad del cerebro fue la comprobación de la división neuronal en algunas áreas del cerebro (Gage, 2000). Además, se describió también un efecto pro-neurogénico en el hipocampo tras la administración de antidepresivos (Malberg *et al.*, 2000), asociado a cambios comportamentales (Santarelli *et al.*, 2003). Esto generó que se postulen teorías que adjudican la fisiopatología de la depresión a una posible alteración en dicho proceso de neurogénesis hipocampal (Petrik *et al.*, 2012).

Paralelamente, se observó que el enriquecimiento ambiental también puede promover la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo en ratones, cuando se compararon con animales alojados en condiciones estándar (Clemeson *et al.*, 2015). Al mantener estos animales en cajas no enriquecidas, se generaron alteraciones comportamentales comparables con dicho proceso de depresión (Fureix *et al.*, 2016). Si bien puede existir una predisposición genética o ambiental que predisponga a la depresión, (Willner *et al.*, 2013) es necesario tener en cuenta que la misma muchas veces se produce a partir de la exposición a un evento estresante en un ambiente adaptativo (Willner *et al.*, 2013). En el laboratorio sucede la situación inversa: en este caso, la depresión se generaría cuando introducimos a los animales en un ambiente que crónicamente les impide desarrollar todo su repertorio conductual y satisfacer sus necesidades comportamentales (Fureix *et al.*, 2016).

Si bien estos estudios dan cuenta de la importancia de enriquecer las cajas de los roedores cuando se desean estudiar procesos fisiológicos del cerebro, resulta llamativo que la mayoría de los estudios actuales sean llevados a cabo en las vulgarmente llamadas 'cajas de zapatos'. El ambiente es fundamental, sobre todo en aquellos procesos multifactoriales. Así por ejemplo, la susceptibilidad a la nicotina durante el período juvenil se ve atenuada por la presencia de enriquecimiento ambiental (Adams *et al.*, 2013), así como, además, este es capaz de disminuir el consumo de cocaína y anfetaminas (Stairs *et al.*, 2016).

En relación al campo de la oncología, también se observa una compleja interrelación entre los mediadores de estrés agudo y crónico y el desarrollo tumoral. Se ha observado que el estrés social promueve el desarrollo tumoral (Al Wadei *et al.*, 2012) y la cantidad de metástasis (Azpiroz *et al.*, 2008). Inclusive, el aislamiento social es capaz de promover el desarrollo y la malignidad de neoplasias

mamarias en ratas (Hermes *et al.*, 2009). Además, el estrés agudo reduce la actividad de las células NK (Ben-Elyahu *et al.*, 1999) y, específicamente, la adrenalina y la noradrenalina promueven la vascularización tumoral (Chakroborty *et al.*, 2009).

Sin embargo, el efecto opuesto ha sido descrito en un tipo de estrés positivo o eustrés, como es el enriquecimiento ambiental. Para este caso en particular se generó un fenotipo resistente a los tumores en ratones mantenidos en tales ambientes, que tiene como protagonistas a los mismos mediadores que fueron descritos previamente como promotores del desarrollo tumoral: el sistema nervioso simpático, cuya activación genera la liberación de catecolaminas y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que media la secreción de corticosterona (Cao *et al.*, 2010).

Parte de los factores de confusión podría deberse a la gran variabilidad que existe en los protocolos de enriquecimiento ambiental empleados hasta el momento, en particular a la presencia o ausencia de ciertos elementos que tienen un gran efecto sobre algunos aspectos fisiológicos de los ratones, tales como las ruedas de ejercicio o el material de nido. Para mejorar el refinamiento de estos modelos animales, se deberían ponderar cada uno de los componentes del enriquecimiento ambiental, de forma de poder aislar su efecto individual. Además, cada incorporación que se realice en la caja, debería tener un objetivo específico para promover las necesidades comportamentales.

De lo anteriormente expuesto se propone que un modelo animal es válido únicamente cuando se encuentra dentro de un ambiente apropiado para su correcto funcionamiento. La exposición a condiciones anormalmente simples, si bien puede ser de utilidad para estudiar un proceso biológico específico, puede conducir a resultados artificiales en los que se promueven los falsos resultados, tanto positivos como negativos.

## Bibliografía

- Adams E, Klug J, Quast M, Stairs DJ. 2013. Effects of environmental enrichment on nicotine-induced sensitization and cross-sensitization to d-amphetamine in rats. *Drug and Alcohol Dependence*. 129(3):247-53.
- Al-Wadei HA, Plummer HK, Ullah MF, Unger B, Brody JR, Schuller HM. 2012. Social stress promotes and  $\gamma$ -aminobutyric acid inhibits tumor growth in mouse models of non-small cell lung cancer. *Cancer Prevention Research*. 5(2):189-96.
- Azpiroz A, De Miguel Z, Fano E, Vegas O. 2008. Relations between different coping strategies for social stress, tumor development and neuroendocrine and immune activity in male mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 22(5):690-98.
- Ben-Elyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. 1999. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *International Journal of Cancer*. 80(6):880-88.
- Cao L, Liu X, Lin EJD, Wang C, Choi EY, Riban V, Duming MJ. 2010. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell*. 142(1):52-64.
- Chakroborty D, Sarkar C, Basu B, Dasgupta PS, Basu S. 2009. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Research*. 69(9):3727-30.
- Clemenson GD, Deng W, Gage FH. 2015. Environmental enrichment and neurogenesis: from mice to humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 4:56-62.
- Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. 1964. The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 123(1): 111-19.
- Diamond MC, Law F, Rhodes H, Lindner B, Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL. 1966. Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. *Journal of Comparative Neurology*. 128(1):117-25.
- Diamond MC, Lindner B, Raymond A. 1967. Extensive cortical depth measurements and neuron size increases in the cortex of environmentally enriched rats. *Journal of Comparative Neurology*. 131(3):357-64.
- Diamond MC, Rosenzweig MR, Bennett EL, Lindner B, Lyon L. 1972. Effects of environmental enrichment and impoverishment on rat cerebral cortex. *Journal of Neurobiology*. 3(1):47-64.
- Fureix C, Walker M, Harper L, Reynolds K, Saldivia-Woo A, Mason G. 2016. Stereotypic behaviour in standard non-enriched cages is an alternative to depression-like responses in C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research*. 305:186-90.
- Hermes GL, Delgado B, Tretiakova M, Cavigelli SA, Krausz T, Conzen SD, McClintock MK. 2009. Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 106(52): 22393-98.
- Kola I, Landis J. 2004. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*. 3(8): 711-15.
- Gage FH. (2000). Mammalian neural stem cells. *Science*. 287(5457):1433-38.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 20(24):9104-10.
- Petrik D, Lagace DC, Eisch AJ. 2012. The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology*. 62(1):21-34.

---

Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Belzung C. 2003. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 301(5634): 805-9.

Stairs DJ, Kangiser M, Hickie T, Bockman CS. 2016. Effects of environmental enrichment on nicotine addiction. En: *Neuropathology of drug addictions and substance misuse*. Londres, Academic Press. pp. 246-53.

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. 2013. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 37(10):2331-71.