

DOI: <https://doi.org/10.18359/rubi.5592>



Perspectiva bioética para México, España y Estados Unidos en los modelos *in vivo* de inducción de daño al ADN*

Giovanni Aleksey Ramírez Guerson^a ■ Pascual Linares Márquez^b
■ Luz Irene Pascual Mathey^c

Resumen: en la actualidad, la investigación biomédica se ha centrado en el estudio de enfermedades como el cáncer, que causan un elevado índice de mortalidad. Existen diferentes modelos animales, empleados para generar diversos tipos de carcinogénesis; el daño directo al ADN es uno de los mecanismos más utilizados. Sin embargo, en la normatividad nacional e internacional vigente, no se señalan los aspectos bioéticos que se deben seguir para desarrollar un modelo experimental de daño al ADN. Además, no se realiza una correcta semejanza de la enfermedad. Debido a lo anterior, esta revisión analiza los avances en cuanto a normatividad que se han generado en diferentes países, comparando los estudios encontrados en Estados Unidos, México y España. La perspectiva a futuro es poder contar con guías de experimentación actualizadas, que permitan pautar las normas necesarias para el adecuado desarrollo de los modelos de investigación animal de daño al ADN y que cumplan con la regla de las 3R en la experimentación animal. Esta iniciativa se debe de realizar en conjunto entre la Organización Mundial de la Salud y los organismos especializados en manejo y cuidado de animales de laboratorio en los ámbitos nacional e internacional.

Recibido: 25/01/2021

Aceptado: 06/04/2022

Disponible en línea: 31/12/2022

Cómo citar: Ramírez Guerson, G. A., Linares Márquez, P., & Pascual Mathey, L. I. (2022). Perspectiva bioética para México, España y Estados Unidos en los modelos *in vivo* de inducción de daño al ADN. Revista Latinoamericana De Bioética, 22(2), 49-62. <https://doi.org/10.18359/rubi.5592>

Palabras clave: modelos *in vivo*; daño al ADN; modelos animales; bioética; normas; seguridad

* Artículo de revisión. Agradecimiento a CONACYT, beca 783832.

- a Químico Farmacéutico. Biólogo. Doctorando en Ciencias Biomédicas de la Universidad Veracruzana, Centro de Investigaciones Biomédicas, Xalapa, Ver., México. Correo electrónico: garguerson@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8649-435X>
- b Doctor en biología. Profesor de tiempo completo, Facultad de Biología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver., México. Correo electrónico: palinares@uv.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4534-9308>
- c Doctora en neurootología. Profesora de tiempo completo, Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver., México. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI I). Correo electrónico: lupascual@uv.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-3140>

Bioethical perspective for Mexico, Spain, and the United States in in-vivo models of DNA damage induction.

Abstract: currently, biomedical research has focused on the study of diseases such as cancer that causes a high mortality rate. Different animal models are used to generate different types of carcinogenesis; direct DNA damage is one of the most used mechanisms. However, current national and international regulations do not indicate the bioethical aspects that must be followed to develop an experimental model of DNA damage. In addition, they do not perform a correct resemblance of the disease. Due to the above, this review analyzes the advances in regulations generated in different countries, comparing the studies found in the United States, Mexico, and Spain. The future perspective is to be able to count on updated experimentation guidelines, which allow the establishment of the necessary norms for the adequate development of animal research models of DNA damage that comply with the 3R rule in animal experimentation. This initiative should be carried out jointly by the World Health Organization and organizations specialized in managing and caring laboratory animals at the national and international levels.

Keywords: in vivo models; DNA damage; animal models; bioethics; standards; safety

Perspectiva bioética para México, Espanha e Estados Unidos nos modelos in-vivo de indução de dano ao DNA

Resumo: na atualidade, a pesquisa biomédica vem se focando no estudo de doenças que causam um elevado índice de mortalidade, como o câncer. Existem diferentes modelos animais utilizados para gerar diversos tipos de carcinogêneses; o dano direto ao DNA é um dos mecanismos mais utilizados. Contudo, na legislação nacional e internacional vigente, não são sinalizados os aspectos bioéticos que devem ser seguidos para desenvolver um modelo experimental de dano ao DNA, além de não ser realizada uma correta semelhança da doença. Devido a isso, esta revisão analisa o avanço quanto à legislação que vem sendo gerada em diferentes países, comparando os estudos encontrados nos Estados Unidos, no México e na Espanha. A perspectiva para o futuro é poder contar com atualizadas, que permitam estabelecer as normas necessárias para desenvolver os modelos de pesquisa animal de dano ao DNA e que cumpram com a regra das 3R na experimentação animal. Essa iniciativa se deve realizar em conjunto entre a Organização Mundial da Saúde e as organizações especializadas na gestão e cuidado de animais de laboratório nos contextos nacional e internacional.

Palavras-chave: modelos in vivo; dano ao DNA; modelos animais; bioética; normas; segurança.

Introducción

En la actualidad, gran parte de la investigación biomédica se centra en la prevención, biogénesis y características fisiopatológicas de las enfermedades que causan un elevado índice de mortalidad, así como en la búsqueda de tratamientos con mayor eficacia y seguridad. Se cuenta con una gran diversidad de estudios preclínicos, basados en el empleo de modelos animales o cultivos celulares, que permiten evaluar cada uno de estos aspectos acorde con las condiciones establecidas por las instituciones donde se realizan estas investigaciones (1).

A pesar de que los modelos *in vitro* han sido ampliamente utilizados para evaluar la efectividad de una gran cantidad de compuestos con actividad biológica, los modelos *in vivo* permiten realizar estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Además, son muy útiles para analizar la efectividad de un tratamiento específico sobre un órgano o sobre un sistema en general, tanto en el metabolismo, como en la actividad enzimática o en la expresión de proteínas y ADN, por mencionar algunos. Entre los modelos *in vivo* destacan aquellos que emplean roedores; las ratas de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) y los ratones *knockout* (*Mus musculus*) (2) son los más destacados. Estos últimos son ratones modificados genéticamente, en los que se silencian uno o más genes, por lo que se emplean para evaluar el efecto de tal alteración en diversos procesos fisiopatológicos (2, 3).

Para utilizarlos, los modelos animales deben ser aprobados por el comité de ética o bioética de las instituciones en las que se realizan los procedimientos experimentales. Los requisitos que se deben incluir para que el estudio sea aprobado son: 1) contar con una justificación que respalde el objetivo del estudio; 2) realizar una descripción detallada de los tratamientos empleados y 3) incluir el uso de las 3R de Russell y Burch (métodos de manipulación y eutanasia; así como especificar el mínimo número de individuos que se van a utilizar en caso de que no se puedan reemplazar), con el fin de que se ocasione el menor dolor posible al sujeto (1, 2, 4). Además, es necesario destacar que todos los procedimientos deben apegarse a las regulaciones

vigentes en cada país. Según la Comisión Nacional de Bioética en México, esta disciplina

[...] es la rama de la ética aplicada que reflexiona, delibera y hace planteamientos normativos y de políticas públicas para regular y resolver conflictos en la vida social, especialmente en las ciencias de la vida, así como en la práctica y en la investigación médica que afectan la vida en el planeta, tanto en la actualidad como en futuras generaciones. (5, 6)

Por normatividad, en los diferentes países, los experimentos deben realizarse en modelos animales y, dependiendo de los resultados obtenidos en la fase preclínica, se puede proponer su empleo en estudios clínicos, que se realizan en humanos. Sin embargo, ante el conflicto entre el beneficio potencial para el ser humano y el daño que se inflige a los animales, la discusión en torno al uso de estos modelos se ha centrado fundamentalmente en dos cuestiones: 1) determinar el grado aceptable de bienestar para estos animales y 2) definir los criterios que debe seguir un estudio legítimo (7).

En la literatura existe una gran diversidad de modelos específicos para enfermedades hiperglucémicas, neurodegenerativas, tumorales y autoinmunes, entre otras (8-12). Sin embargo, no todos los modelos son adecuados debido a la alta mortalidad que se presenta durante el desarrollo del estudio. De forma específica, los modelos de inducción de daño al ADN, en los cuales se utilizan sustancias cancerígenas para promover el daño oxidativo, son muy agresivos y generan una alta mortalidad, lo cual implica que al final sea necesario utilizar una gran cantidad de sujetos experimentales, infringiéndoles un gran dolor (13).

Lo anterior se agrava por el hecho de que no existe una normatividad específica que sirva como guía para desarrollar modelos de daño al ADN, en los que se incluyan desde la elección del cancerígeno, la dosis, la vía de administración, el tiempo de tratamiento y las formas adecuadas de su cuidado y manipulación. Si bien existen guías y normativas en diferentes países que rigen el trabajo con animales de experimentación, las cuales describen las manipulaciones experimentales, así como el cuidado y manejo de los sujetos en general, no se especifica el procedimiento (incluidos los métodos)

para ocasionar daño al ADN. Tampoco se incluyen las indicaciones que se deben seguir para realizar este tipo de modelos (14, 15).

Por ello, este artículo tiene como objetivo comparar la normativa de México, España y Estados Unidos sobre los aspectos bioéticos utilizados en los modelos de daño al ADN, para puntualizar los avances y necesidades de cada país.

¿Qué es un modelo animal?

Un modelo animal es una especie no humana que se usa en investigación biomédica. Con base en los resultados obtenidos a partir de estos modelos, se pueden extrapolar características de una enfermedad al ser humano. Por ello, el uso de los modelos animales permite obtener información sobre fisiopatología, prevención, diagnóstico y tratamiento (16).

En los códigos de ética para la investigación biomédica, los ensayos con animales son un requisito. Según el Código de Núremberg, cualquier experimento hecho en seres humanos “debe ser diseñado y basado en los resultados de investigación animal, antes de pasar a la fase de investigación aplicada a seres humanos” (17). Por su parte, la Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 por la XIII Asamblea Médica Mundial y actualizada en cinco ocasiones, establece que la investigación médica en sujetos humanos “debe estar basada en pruebas de laboratorio adecuadamente realizadas y en experimentación con animales” (18).

Debido a lo anterior, la investigación en modelos animales (nivel preclínico), ha sido establecida como un elemento previo imprescindible a la realización de los estudios clínicos en humanos.

Principales modelos animales utilizados en el laboratorio

Los roedores son la especie más usada en la actualidad para el análisis de enfermedades humanas de origen genético, porque permiten un control adecuado de la base genética del organismo y de las posibles alteraciones genéticas que acompañan el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, estos modelos son de suma importancia para los estudios

in vivo, con respecto a la función de ciertos genes que participan en el desarrollo de la enfermedad, así como para la realización de ensayos preclínicos enfocados en nuevas terapias dirigidas a moléculas diana (2, 19). Más aún: los avances en el campo de la ingeniería genética, realizados desde hace más de veinticinco años, permitieron el diseño de los primeros ratones transgénicos en los cuales se realizó la transferencia génica de ADN exógeno por inyección directa en un cigoto obtenido por fecundación *in vitro*, de mucha utilidad para el entendimiento de las enfermedades ocasionadas por alteraciones en el ADN (2, 20, 21).

Un modelo empleado de forma cotidiana para la investigación en el laboratorio es la rata. De forma particular, la cepa o línea Wistar es una especie ideal para el análisis de las características biomédicas y toxicológicas de un organismo y para estudiar la nutrición enteral y parenteral; inclusive es considerada como una herramienta importante para la investigación de las condiciones que afectan a los seres humanos, ya que pueden ser conductualmente simuladas en este modelo animal. De hecho, las investigaciones experimentales realizadas en el laboratorio exigen el control estricto de algunas variables que permiten conseguir resultados reproducibles. Dentro de estas se encuentran la edad, el sexo y el peso corporal, con lo cual se caracterizan los grupos de trabajo y se garantiza una posible extrapolación de los resultados al humano (22, 23).

Dentro de las enfermedades con mayor número de modelos está la diabetes mellitus, que se induce principalmente con inyección intraperitoneal de Aloxano a ratas de la cepa Wistar, aunque en la actualidad se han diseñado diversos fármacos que actúan de forma similar. Este compuesto ha demostrado tener una alta efectividad en la destrucción de las células β pancreáticas, produciendo un cuadro de hiperglicemia. Aunado a lo anterior, se han empleado modelos de ratones *knockout* que simulan las características de la enfermedad y favorecen el estudio del aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y el deterioro de las células β pancreáticas en la secreción de la hormona, lo que permite generar estrategias efectivas de prevención y diagnóstico (12, 24).

En el caso del cáncer, se han utilizado modelos que inducen daño al ADN en diferentes órganos, utilizando para ello ambas especies (ratas o ratones) *knockout*. Ejemplo de agentes inductores de carcinogénesis son las hidracinas, que, mediante inyección subcutánea producen cáncer colorrectal o hepático. Dentro de los diseños experimentales que emplean modelos animales, se encuentran aquellos que han evaluado la activación o supresión de genes tumorales en ratones transgénicos, el descubrimiento de moléculas clave a nivel molecular y la implementación de terapias y diagnósticos más eficaces en el tratamiento de esas enfermedades (25, 26). Interesantemente, el empleo de estos modelos ha permitido el avance de la biotecnología por medio del diseño de vacunas, antibióticos, fármacos, incluido el mejoramiento de los procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, que contribuyen de forma significativa al aumento de las expectativas y sobrevida de millones de personas en el mundo (1).

El papel de la bioética en la investigación biomédica

Derivado del avance agigantado que ha tenido la biotecnología en las últimas décadas, las implicaciones bioéticas de la investigación científica se han instituido en una disciplina crucial. Ejemplo de ello es la regeneración de tejidos, la terapia génica y la propuesta de alternativas como la inmunoterapia para el tratamiento de patologías que no han podido controlarse con la medicina clásica. Es importante destacar que estos conocimientos han impactado tanto a la medicina como a las ciencias veterinarias. Un ejemplo de ello es el uso de la micromanipulación embrionaria en el mejoramiento de la producción animal y el diseño y desarrollo de fármacos (27, 28).

Debido a lo anterior, el empleo de animales en el desarrollo y validación de modelos debe ser analizado con criterios científicos rigurosos basados en una reflexión bioética objetiva, que implica analizar las condiciones experimentales en las que se produce un beneficio a la humanidad. Esto es de suma importancia en la investigación científica, en razón a que su finalidad es la búsqueda de nuevos

conocimientos para beneficio de la sociedad, sin incurrir en una violación de los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia de todos los sujetos de estudio (29).

Realizar un análisis de los principios bioéticos que se deben de considerar cuando se utilizan modelos de investigación requiere plantear y buscar, en un marco ético, los aspectos jurídicos de bienestar del sitio donde se realice la investigación, para asegurar las mejores condiciones de alojamiento y el menor daño posible a las especies involucradas, durante su estancia y manipulación, incluida la administración de sustancias como parte de las técnicas o procedimientos empleados en la investigación científica (30).

Desafortunadamente, la mayoría de las investigaciones que consideran estas implicaciones bioéticas se orienta a ensayos clínicos o epidemiológicos con seres humanos, haciendo énfasis en el derecho que tienen los participantes de ser informados sobre la manera como se emplearán las muestras o los procedimientos a los que fueron sometidos y la necesidad de contar con su consentimiento para el empleo de la información recabada en los estudios. El consentimiento informado es una pieza fundamental en las investigaciones en humanos, que prioriza la dignidad, la autonomía y el bienestar de las personas por sobre cualquier criterio que no reconozca estos aspectos (31, 32).

En sus inicios, el término bioética fue utilizado para designar la expansión del campo de la ética, de tal modo que contemplaba no solo la interacción entre seres humanos, sino también su relación con el mundo animal no-humano y el entorno. Desde su concepción, fue una filosofía vital en defensa de la dignidad de la vida en todas sus expresiones, porque cuestionaba la exclusión moral del resto de los seres animados (33).

Si bien podemos definir a la bioética animal como un conjunto de normas éticas que regulan el comportamiento y las relaciones del ser humano con los animales, existe controversia con relación a si deba emplearse la expresión bioética animal, por considerarse que tal concepto solo es aplicable a humanos. No obstante, términos como bienestar o protección animal se enmarcan en esta palabra, por lo que deben incluirse dentro de la bioética

global (34). Llama la atención que, recientemente, se ha propuesto el desarrollo de una bioética universal, basada en el respeto a los seres vivos, que surja como consecuencia de un proceso de reflexión sobre los dilemas éticos que se presentan en relación con los seres humanos y otros organismos vivos, incluyendo el medio ambiente, la salud, la cultura, la sociedad y el uso de tecnologías con algún impacto sobre cualquier forma de vida (35, 36).

Problema ético de la extrapolación de resultados

Considerando lo anterior, uno de los principales problemas éticos que plantean los estudios realizados en animales se fundamenta en que la mayoría de las enfermedades estudiadas en estos modelos no son propias de estas especies, como el sida, la epilepsia, la artritis, la esclerosis múltiple o la arteriosclerosis, por lo que solo son “imitadas”, y les causan dolencias injustificadas. Un ejemplo claro es la presencia de espasmos como consecuencia de los choques eléctricos usados para desarrollar la epilepsia, con lo que, en algunos casos, se obtienen respuestas distintas a las de los seres humanos. Más aún, algunas enfermedades como la diabetes y el cáncer, que son resultado de determinados estilos de vida y que tardan décadas en desarrollarse, se intentan reproducir en animales en solo semanas o meses, lo que evidencia de forma alarmante cómo la manipulación animal en busca de respuestas científicas ha creado un problema ético “medioambiental” en su intento por salvar la vida humana (37, 38).

Prejuicio con extrapolación al sexo en los resultados

En este mismo contexto, una de las cuestiones de gran importancia para reflexionar en los estudios preclínicos desarrollados actualmente es que, en la mayoría de los modelos, se utilizan sobre todo machos como sujetos experimentales. Esto se basa en la teoría de que las fluctuaciones hormonales que se presentan en las hembras ocasionan una alteración en los resultados. Este mismo razonamiento

ha sido recurrente en modelos animales de depresión, ansiedad o en el uso de diferentes tratamientos farmacológicos. Sin embargo, Rebeca Shansky, en un ensayo publicado en la revista *Science*, manifiesta que esto es completamente injustificado, ya que, si algo ha demostrado la evidencia científica, es que las hormonas y el comportamiento en los roedores machos son menos estables que en las hembras (39).

Shansky enfatiza que los requisitos para las investigaciones biomédicas deben ser más estrictos para incluir animales de ambos sexos, ya que el no hacerlo ha llevado al desarrollo de medicamentos que no funcionan de manera similar en hombres y en mujeres. Este sesgo masculino se observa en todos los campos de la investigación preclínica, pero una de las áreas más fuertes es la de las neurociencias, en la que los animales machos superan a las hembras. Así, considerar el cerebro a través de un “lente masculino” ha tenido implicaciones para la salud pública, según el artículo de (39). Como ejemplo reciente, se encuentra el estudio realizado con Ambien, una droga para dormir, que se había probado en modelos animales del sexo masculino y luego en hombres, que más tarde demostró ser mucho más potente en mujeres, debido a que el metabolismo de este fármaco fue más lento en el organismo. Esta situación es sumamente alarmante, ya que, además, se ha evidenciado que las mujeres muestran una tendencia a sufrir más efectos secundarios adversos a las mismas dosis utilizadas en hombres (39). Por ello, es de vital importancia que se incluyan especies de ambos sexos en los ensayos preclínicos que así lo requieran, para evitar estos sesgos generadores de conocimiento que no se pueda extrapolar a toda la población.

Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de los animales de investigación

Otro aspecto relevante en la investigación preclínica es aquel que considera las semejanzas físicas entre los modelos animales y el ser humano. En este sentido, diversos estudios se han enfocado en hacer una comparación del crecimiento físico de

los animales respecto a la edad, con la finalidad de que puedan extrapolarse al ser humano. Un ejemplo de ello es el estudio realizado por Bolaños y colaboradores en 2013, en el que encontraron que las curvas de crecimiento físico sirven para realizar el seguimiento durante el diseño experimental y para clasificar a los sujetos de estudio en grupos específicos, en función del estado nutricional. Los resultados de este estudio han sido de mucha utilidad en diversas áreas del conocimiento, ya que pueden emplear tales referencias con el objetivo de extrapolar las fases del crecimiento somático de la rata de laboratorio al modelo humano (40).

Sin embargo, esto podría resultar contraproducente ya que, si bien los animales de investigación comparten similitudes con el humano, el proceso evolutivo de cada especie es diferente, por lo que hacer una extrapolación de la edad no es suficiente para desarrollar un modelo de investigación (41). De esta forma, no es posible asegurar que las edades sean similares ni que los procesos fisiopatológicos evaluados tengan la misma respuesta en ambas especies, razón por la que se requiere un mayor número de herramientas para garantizar que las semejanzas fisiopatológicas de los modelos utilizados sean afines con las del humano.

Bioética en los modelos animales de daño al ADN

La regulación bioética de cada país es contrastante. Por un lado, hay que advertir los avances en bioética y modelos animales que se incluyen en normativas y literatura de Estados Unidos, que hacen mención al correcto manejo de los animales en modelos *in vivo*. Por otro lado, en España, los avances han ido evolucionando, ya que este país dispone de leyes vigentes sobre el cuidado animal y distintos artículos sobre las dosis de tratamiento en modelos de carcinogénesis (5). En otro extremo está México, que no posee una guía para desarrollar un modelo de daño al ADN y solo tiene en cuenta aspectos generales para su uso y cuidado, así como la eutanasia, como ya lo expresaron Navarro y colaboradores en su guía de 2014 (42).

En virtud de lo anterior, enseguida se realiza una breve recopilación de las normativas y guías

utilizadas y las consideraciones bioéticas en los modelos *in vivo* de daño al ADN en Estados Unidos, México y España.

Estados Unidos

Estados Unidos es uno de los países con mayor número de investigaciones en las que se menciona el uso de la legislación y el cuidado de los animales de experimentación. Además, las universidades que se dedican a trabajar con modelos *in vivo*, cuentan con comités de bioética y ética de la investigación, cuya función es proporcionar las pautas necesarias que requiere un diseño experimental para diseñar un modelo respetando las normas bioéticas basadas en el uso de las 3R y su disposición (43). Tales comités de ética y bioética se basan en diferentes normativas: la Ley de Bienestar Animal (AWA, por sus siglas en inglés), elaborada por el Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (APHIS, por sus siglas en inglés). Es la única ley federal que regula el tratamiento de animales en la investigación, promulgada en 1966, y que especifica las normas de atención (44). Por otro lado, está la *Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio*, elaborada por el Consejo Nacional de Investigación de ese país (National Research Council) (45, 46). Además, es necesario destacar que el APHIS efectúa inspecciones sin previo aviso, al menos una vez al año, a los diferentes centros de investigación para monitorear el cumplimiento de las prácticas, instalaciones, registros, manejo y programas de atención veterinaria de la cría de animales (47).

También existe la Oficina de Bienestar Animal de Laboratorio (OLAW, por sus siglas en inglés), que supervisa el cumplimiento de la investigación financiada por el Servicio de Salud Pública, incluidos los Institutos Nacionales de Salud, que son los mayores financiadores de investigación biomédica en los Estados Unidos. Esas investigaciones deben adherirse a la política que amplía la Ley de Bienestar Animal y que cubre especies adicionales. El fin de estas organizaciones es salvaguardar los derechos de los animales, su uso y experimentación, incluida la eutanasia cuando se requiera, con estricto apego a los principios bioéticos (48).

A pesar de ello, las instituciones y sus respectivas reglamentaciones no han logrado establecer protocolos o guías que especifiquen cómo realizar un modelo de investigación para desarrollar una patología. Centrando nuestra atención en el cáncer, existe una agencia de gran importancia en Estados Unidos, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es promover la investigación relacionada con esta enfermedad. Es una dependencia de la Organización Mundial de la Salud, cuyas investigaciones abarcan el ámbito legal. Ha revisado artículos de investigación basados en la evaluación de la actividad de diferentes sustancias (procarcinogénicas o carcinogénicas) y sus efectos en diferentes ensayos (preclínico y clínico). Toda su información se desglosa de forma alfabética para cada una de las sustancias incluidas en el catálogo (40, 41, 42).

Sumado a lo anterior, existen programas y departamentos encargados de reportar sustancias cancerígenas y de advertir posibles riesgos, mediante el suministro de datos de gran utilidad para el investigador, en caso de que este necesite calcular una relación dosis/peso en un modelo experimental, o bien, desarrollar un modelo carcinogénico en particular (49, 50). En este sentido, la Asociación Psicológica Americana (APA) afirma que no se puede justificar la imposición de cualquier tipo de riesgo o daño a los modelos animales, a menos que se cumplan los siguientes criterios mínimos: 1) la investigación clínica debe tener valor social, esto es, debe conducir a mejoras en la salud o al bienestar de la población; 2) los protocolos deben contar con validez científica, en caso contrario no podrán generar conocimientos ni producir beneficio alguno; 3) la proporción del riesgo-beneficio debe resultar favorable, procurar el máximo bienestar para el animal y ocasionar el mínimo de dolor y sufrimiento; y 4) el manejo de estos animales lo debe realizar personal competente (51-54).

Además, cabe mencionar que existen dos fuentes de consulta de gran importancia: *The laboratory rat* y *The rat*, que enlistan las características anatómo-fisiológicas de los roedores y las vías de administración y métodos de sujeción que no estresen a los animales. Estos libros son una herramienta de

gran importancia para los investigadores que inician el trabajo con animales de laboratorio y deben apegarse a las normas éticas (55, 56). Finalmente, se cuenta con la guía presentada por la Universidad de Stanford, que da las pautas necesarias para realizar la manipulación y los procedimientos de eutanasia a los animales de laboratorio de la forma más humana posible, siempre teniendo un estricto apego a las normas bioéticas y las pautas legales (57). Lo anterior brinda un panorama muy claro de la amplia variedad de recursos disponibles en Estados Unidos para normalizar el trabajo con los modelos de experimentación.

México

En México se cuenta con diferentes leyes que amparan el cuidado y protección animal al momento de realizar una investigación. La norma vigente recomendada por los comités de bioética es la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, cuyo objetivo es establecer y uniformar las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio que deben cumplir las personas físicas o morales que trabajen con este tipo de modelos (58, 59).

De forma complementaria a la normativa nacional, existe una guía que realiza una descripción de los tipos de eutanasia y los modelos que requieren, elaborada por Navarro y colaboradores en 2012 y cuya redacción se justifica en razón a que no existe un patrón de referencia único de la planeación y del diseño correcto de experimentos, en el que puedan basarse investigadores, técnicos, tesis y usuarios en general del área biomédica y afines, para planear y diseñar correctamente una investigación científica en la que se utilicen animales.

Asimismo, sirve para establecer si las prácticas del cuidado, uso y manejo adecuado de los animales o sujetos de experimentación, propuestas en los protocolos, se sustentan en metodologías científicas y buenas prácticas de investigación. Además de lo anterior, indica si el uso ético, racional y humanitario de los animales es apropiado y aprobado por lo que dictaminan los organismos internacionales (60).

Acorde con lo mencionado anteriormente, si bien existen normas oficiales mexicanas vigentes sobre las buenas prácticas de laboratorio y las buenas prácticas clínicas de investigación, es necesario reestructurar la NOM-062, como una normativa aplicable a cualquier modelo de investigación. Es decir, se requieren nuevas pautas que ayuden a guiar al investigador a elegir el modelo más apropiado acorde con su estudio. En este sentido, es importante que este documento proponga apartados como: reactivos que se van a utilizar, tiempo de exposición y métodos de eutanasia más apropiados. Claro está, es indispensable que todo lo normado esté dentro de los ámbitos legal y bioético, ya que el fin es centrarse en uno de los modelos más agresivos, el de la carcinogénesis (60).

Por otro lado, al hablar de bioética es preciso mencionar a la Comisión Nacional de Bioética (Conbioética), que abarca temáticas diversas y considera distintas perspectivas para estimular la reflexión y promover el diálogo. Se centra en un aspecto fundamental del quehacer de las ciencias biomédicas: la ética de la investigación con animales y seres humanos. También funciona como instancia rectora en materia de investigación, ya que fomenta la aplicación de los principios éticos y bioéticos en la investigación en seres humanos y pone de relieve el respeto a la dignidad, la salvaguarda de los derechos de las personas, la preservación y protección de su salud, incluido el entorno y la vida en todas sus formas (61). Además, actúa como una entidad responsable de promover la reflexión, deliberación y discusión multidisciplinaria y multisectorial de los temas vinculados a la bioética y la salud, y de elaborar lineamientos éticos para defender a los grupos más desprotegidos contra la negligencia y abusos.

En este sentido, realiza acciones, mediante estrategias educativas y de divulgación, destinadas a fortalecer el respeto a la dignidad de la vida en la investigación con animales. Si bien no es responsable directamente del monitoreo de los comités de ética en investigación con animales no humanos, busca promover la creación y fortalecimiento de los comités de ética en investigación animal mediante alianzas y estrategias con instancias académicas y gubernamentales, como parte de los esfuerzos por

consolidar la infraestructura bioética en el país (62). Si bien todo lo anterior permite establecer las bases fundamentales para trabajar con animales, necesita enriquecerse con los métodos aplicables para proponer modelos de investigación de distintas patologías.

España

El caso de España resulta particular ya que, si bien la investigación en animales debe ser fundamentada, como requisito estricto para su publicación, no todas las universidades cuentan con un comité de ética, caso parecido al de México. Sin embargo, una de las guías más usadas es la *Guía del Comité de Experimentación Animal de la Universidad de Oviedo*, que forma parte de un subcomité destinado al trabajo exclusivo con animales de investigación. Su propósito es velar por el cumplimiento de las buenas prácticas de investigación, experimentación y docencia en relación con los derechos fundamentales de las personas, el bienestar de los animales de experimentación y la defensa y protección del medio ambiente. El comité está reconocido como un organismo habilitado (OH) para evaluar proyectos que implican procedimientos con animales de experimentación. Con este reconocimiento, el Comité puede evaluar cualquier proyecto de cualquier entidad regional o nacional que implique investigación con animales (63).

A la par de los comités de bioética, se cuenta con el Código de protección y bienestar animal, incluido en la Ley 32 de 2007, promulgada el 7 de noviembre del mismo año. Allí se busca establecer las bases de un régimen estricto de protección animal y las infracciones y sanciones para garantizar el cumplimiento de las normas sobre protección de los animales en la explotación, el transporte, la experimentación y el sacrificio. Se regula así la potestad sancionadora de la Administración General del Estado en lo que respecta a la protección de los animales exportados o importados desde o hacia Estados no miembros de la Unión Europea, y a los procedimientos con animales de laboratorio que sean de su competencia (64).

Si bien es de gran importancia y le compete a cada investigador el saber la normativa a la cual debe apearse en cada país, también se debe atener

a los recursos disponibles y a la normativa interna de cada institución sobre los métodos probados para seguir un modelo específico.

Caso particular sucede cuando se requiere probar un determinado agente terapéutico en un modelo de cáncer o daño al ADN, ya que uno puede basarse en publicaciones científicas o guiarse en documentos oficiales que indican las alteraciones genéticas derivadas de los agentes químicos. Un ejemplo de ello es la *Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos*, que proporciona los criterios y recomendaciones que pueden ayudar a los empleadores y a los responsables de la prevención en la interpretación y aplicación del citado Real Decreto, sobre todo en lo atinente a la evaluación de los riesgos para la salud de los trabajadores involucrados y en lo concerniente a las medidas correctoras y el acondicionamiento de este tipo de puestos (65). Cabe resaltar que esta guía menciona los efectos que cada empleador puede enfrentar al trabajar con cancerígenos y las medidas preventivas que se deben tomar.

Otro documento interesante es *La protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo*, que describe ampliamente distintos cancerígenos y la proporción en la que afectan al organismo y pueden desencadenar la formación de un tumor. De esta forma, establece las disposiciones mínimas aplicables a las actividades en las que los trabajadores estén o puedan estar expuestos a tales agentes como consecuencia de su trabajo, sin perjuicio de aquellas disposiciones específicas contenidas en la normativa vigente, relativas a la protección sanitaria contra las radiaciones ionizantes (66, 67).

Así como en México y en Estados Unidos, en España existe el Comité de Bioética, un órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, cuya misión es elaborar informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos de los ámbitos estatal y autonómico sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la biomedicina y las ciencias de la salud, estableciendo los principios generales para la elaboración

de códigos de buenas prácticas de investigación científica y representando a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la bioética.

Este comité elaboró una guía para los miembros de los comités de ética en investigación, cuyo objetivo es ser una herramienta de uso que establezca los pasos que se deben seguir para la revisión de un protocolo de investigación, ya sea en humanos o animales (68). Sin embargo, no cuenta con un apartado para la inducción de diferentes patologías con animales de investigación, lo que resulta cuestionable del Comité de Bioética, ya que si es el órgano que regula esta parte de la investigación debería tener esta información. Por tanto, es necesario reestructurar las reglamentaciones vigentes para unificar criterios en la investigación animal.

Panorama a futuro

Es preciso destacar que actualmente no existe literatura que reúna todos los aspectos bioéticos y normativos, así como los métodos de manipulación-administración, cuidado y eutanasia apropiados para desarrollar un modelo de investigación *in vivo* sobre las patologías actuales que causan un mayor número de decesos mundiales, entre ellas el cáncer (69, 70). Por ello la necesidad apremiante de incluir en cada país un documento o un conjunto de publicaciones que contenga todos los aspectos previamente mencionados. En este sentido, se debe hacer una actualización de todas estas guías, acorde con los modelos más utilizados actualmente y con una pertinencia justificada. La Organización Mundial de la Salud podría proponer un trabajo de colaboración entre distintos países con el fin de realizar esta guía, ya que como se pudo evidenciar, al menos, México, España y Estados Unidos hacen un esfuerzo por pautar las normas necesarias para desarrollar los modelos de investigación lo más adecuadamente posible.

Conclusiones

Estados Unidos cuenta con bases muy definidas sobre legislación y manejo de animales. Los comités de bioética consideran las pautas para seguir y aprobar o rechazar los modelos de investigación.

En caso de requerir una guía para desarrollar un modelo de cáncer o daño al ADN, se puede recurrir a los artículos ya expuestos por la IARC.

La guía del cuidado y uso de los animales de laboratorio de la National Research Council es el documento más citado en cuanto a aspectos bioéticos se refiere, tanto en Estados Unidos como en el mundo. Esta es una de las guías más completas al momento de llevar a cabo modelos de investigación.

En el caso de México, es preciso destacar la necesidad de una actualización a la NOM-062, ya que desde 1999 rige las actividades en los ámbitos legal y ético al realizar una investigación con modelos *in vivo*. El Consejo Nacional de Bioética tiene la obligación de adaptarse a los requerimientos y necesidades actuales de la ciencia en México.

En el caso de España, es necesaria la participación del gobierno en la vigilancia y permanencia de la normativa propuesta por los comités de bioética, desde su planeación hasta su ejecución. Del mismo modo, se requiere la presencia de más comités de bioética en los institutos dedicados a la investigación científica. Pese a ello, los documentos que advierten a los trabajadores los riesgos de distintas sustancias cancerígenas son instrumentos que los investigadores podrían adaptar y utilizar en cuanto a la relación dosis-pesos requeridos para los modelos.

Sería pertinente hacer un análisis más globalizado, para llegar a una conclusión general que permita establecer hasta qué punto se está incorporando la bioética en los modelos de daño al ADN.

Si bien la información obtenida de los artículos científicos en los que se emplean modelos de inducción de cáncer puede ser utilizada universalmente en cualquier país, no todos tienen las mismas leyes en cuanto al cuidado y manejo de animales de investigación. Por ello se debe de particularizar una nueva norma o guía para los países mencionados, para lo cual es necesario hacer un esfuerzo global, que podría gestionarse por medio de la Organización Mundial de la Salud, para establecer los criterios bioéticos necesarios para la investigación en los modelos que causen daño irreversible a los sujetos de estudio.

Referencias bibliográficas

1. Barrios EE, Espinoza M, Leal U, Ruiz N, Pinto V, Jurado B. Bioética y el empleo de animales de experimentación en investigación. *Salus* [Internet]. 2011 Nov;15(2):28-34. Disponible en: <https://www.re-dalyc.org/articulo.oa?id=375942300009>
2. Benavides F, Guénet J. Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2000;61(512):215-231. Disponible en: http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol61-01/2/v61_n2_p215_231.pdf
3. Villela-Cortés F. Reflexión sobre la justificación metodológica del uso de animales en investigación biomédica. *Rev Col Bioét.* [Internet]. 2019 May 25;4(1). DOI: <https://doi.org/10.18270/rcb.v14i1.2427>
4. Osorio A. Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos. *Rev Col Bioét.* [Internet]. 2006;1(1). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-616070>
5. Conbioética. Ética de la investigación con animales [Internet]. 2015;IV(16). México. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/235590/Gaceta_16_Etica_de_la_Investigacion_con_Animales.pdf
6. Shaw A. Bioethics in the Age of Globalization. En: Soniewicka M., ed. *The Ethics of Reproductive Genetics.* [Internet]. 2018 Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-60684-2_7
7. Baker M. Animal registries aim to reduce bias. *Nature.* 2019 Sep;573(7773):297-298. doi: 10.1038/d41586-019-02676-4. PMID: 31501583
8. Santos NP, Colaço AA, Oliveira PA. Animal models as a tool in hepatocellular carcinoma research: A Review. *Tumour Biol.* 2017 Mar;39(3):1010428317695923. doi: 10.1177/1010428317695923. PMID: 28347231.
9. Liu LY, Ma XZ, Ouyang B, Ings DP, Marwah S, Liu J, *et al.* Nanoparticle Uptake in a Spontaneous and Immunocompetent Woodchuck Liver Cancer Model. *ACS Nano.* 2020 Apr 28;14(4):4698-4715. doi: 10.1021/acsnano.0c00468
10. Herrera UMC, Hernández RY, Rodríguez PI *et al.* Estandarización de un modelo de cáncer de colon en ratones BALB/c. *Rev Ciencias Médicas.* 2016;20(6):671-682. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69814>

11. Moctezuma Viera KR, Linares Márquez P. Utilización de animales en la investigación biomédica y médica: Un estudio preliminar. RIB [Internet]. 2020 Feb 27;(12):01-9. Disponible en: <https://revistas.comillas.edu/index.php/bioetica-revista-iberoamericana/article/view/11780>
12. Abdul-Hamid M, Moustafa N. Protective effect of curcumin on histopathology and ultrastructure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes. The Journal of Basic y Applied Zoology [Internet]. 2013 Ag;66(4):169-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090989613000234>
13. Morton DB. Punto final humanitario en la experimentación animal para la investigación biomédica: aspectos éticos, legales y prácticos. Lab Anim [Internet]. 2005;8:5-12. Disponible en: <https://fmvz.unam.mx/fmvz/principal/archivos/cicuae/Punto%20final%20guia.pdf>
14. Van Dyke T, Jacks T. Cancer modeling in the modern era: progress and challenges. Cell. 2002 En 25;108(2):135-144. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00621-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00621-9)
15. Parker LS. Breast cancer genetic screening and critical bioethics' gaze. J Med Philos. 1995 Jun;20(3):313-37. doi: 10.1093/jmp/20.3.313. PMID: 7658176
16. Secretaría de Agricultura, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Norma Oficial Mexicana NOM 062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio [Internet]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf
17. Hubrecht RC, Kirkwood J., eds. The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals. John Wiley y Sons; 2010.
18. Tribunal Internacional de Núremberg, Código de Núremberg. 1947. Disponible: <http://www.bioetica-net.info/documentos/Nuremberg.pdf>
19. Jankoski Gauto-Quintana L, Luciane-Fischer M. The role of bioethics in animal ethics commissions. Rev Bioét. [Internet]. 2019 Jul-Sep; 27(3):549-565. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422019273340>
20. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 1964. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/678186/RI_12_10.pdf?sequence
21. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. An Acad Bras Cienc. 2019;91(suppl 1):e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238.
22. Amrithaa B, Lakshminarayanan A, Geetha RV. Ethical aspects of medical research in human and animals. J Arch.Egyptol [Internet]. 2020 Nov 28;17(7):3403-9. Disponible en: <https://archives.palarch.nl/index.php/jae/article/view/1912>
23. Weiss B, Shannon K. Mouse cancer models as a platform for performing preclinical therapeutic trials. Curr Opin Genet Dev. 2003 Feb;13(1):84-9. doi: 10.1016/s0959-437x(02)00016-3
24. Benavides FJ, Guénet JL. Manual de genética de roedores de laboratorio: Principios básicos y aplicaciones. Los roedores de laboratorio como modelos de enfermedades humanas. Alcalá: Universidad de Alcalá; 2014. p. 288-292.
25. Kwisda K, White L, Hübner D. Ethical arguments concerning human-animal chimera research: a systematic review. BMC Med Ethics. 2020 Mar 23;21(1):24. doi: 10.1186/s12910-020-00465-7.
26. Santos de Dios E. The use of animal models in cancer research. Rev Oncol 2002 Mar 1; 4:55-58. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02712389>
27. Baksheev AI, Turchina Z, Galaktionova M, Gusarenko V, Rakhinsky D, Shepeleva J. Bioethical principles and mechanisms for regulation of biomedical research. IJPSDR [Internet]. 2018;10(4):889-892. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325101399_Bioethical_principles_and_mechanisms_for_regulation_of_biomedical_research
28. Stepke FL. Ética e innovación tecnológica. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB). Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo. Universidad de Chile. 1a. Edición, 2006.
29. Padrón APP, Gil FDR. Which bioethical and bio-legal guidelines should be followed when performing pharmacogenetic and pharmacogenomic tests in psychiatry clinical trials in Colombia, to protect genetic data and the rights of research subjects? Rev Col Psiqu. [Internet]. 2021;50(1):57-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2018.10.010>
30. Torres O, Ramos ML, Zamora AL, Sáenz A. Consideraciones bioéticas en la investigación del dolor en animales de experimentación. Investigación en Salud. 2003; 5:1-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/142/14200102.pdf>
31. Richie C. Principles of Green Bioethics: Sustainability in Health Care. Michigan State University

- Press. [Internet]. 2019 Project MUSE. Disponible en: <https://muse.jhu.edu/book/66138>
32. Creux H, Diaz M, Grynberg M, Papaxanthos-Roche A, Chansel-Debordeaux L, Jimenez C. National survey on the opinions of French specialists in assisted reproductive technologies about social issues impacting the future revision of the French Bioethics laws. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Nov;49(9):101902. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101902
 33. Kottow M. Conflictos en ética de investigación con seres humanos. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2005 May-Jun;21(3):862-869. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/csp/2005.v21n3/862-869/es>
 34. Siurana Aparisi JC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *Veritas*. [Internet]. 2010 Mar;(22):121-157. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-92732010000100006>
 35. Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, Pfeiffer DU, Wood JL. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg*. 2008 Sep;35(5):365-73. doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x.
 36. Pavarini G, McMillan R, Robinson A, Singh I. Design bioethics: a theoretical framework and argument for innovation in bioethics research. *Am J Bioeth*. 2021 Jun;21(6):37-50. doi: 10.1080/15265161.2020.1863508
 37. Polaino-Lorente A. *Manual de Bioética General*. 3ª ed. Madrid: Rialp; 1994.
 38. Kabene S, Baadel S. Bioethics: a look at animal testing in medicine and cosmetics in the UK. *J Med Ethics Hist Med*. 2019 Nov 12;12:15. doi: 10.18502/jmehm.v12i15.1875. PMID: 32328228; PMCID: PMC7166243.
 39. Rodríguez-Yunta E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. *Acta bioethica* [Internet]. 2007;13(1):25-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2007000100004>
 40. Shansky RM. Are hormones a “female problem” for animal research? *Science* [Internet]. 2019;364(6443):825-826. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aaw7570>
 41. Saxena, A. *Ethics in Science: An Inquiry into Bioethical Issues*. En *Ethics in Science*. Springer, Singapore. [Internet]. 2019 Sep 13;19-48. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9009-9_2
 42. Cossio-Bolaños M, Gómez Campos R, Vargas Vitoria R, Hochmuller Fogaça RT, Arruda MD. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2013;28(6):2151-2156. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6659>
 43. Navarro JA, Ramírez RA, Villagrán C. *Manual de procedimientos recomendables para la investigación con animales*. México: Samsara [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/investigacionSalud/cbis/manual-procedimientosanimales.pdf>
 44. Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. Londres: Methuen; 1959.
 45. APHIS-USDA. *Ley de bienestar animal (AWA)* [Internet]. 1966. Disponible en: https://www.aphis.usda.gov/publications/animal_welfare/2012/animal_welfare_act_spanish.pdf
 46. National Research Council. *Guide for the care and use of laboratory animals: A report of the Institute of Laboratory Animal Resource Committee on the Care and Use of Laboratory Animals*. NIH Publication No. 85-23. Washington, D.C.: U.S. Department of health and human Services; [Internet]. 1996. Disponible en: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>
 47. National Research Council. *Humane endpoints for animal used in biomedical research and testing*. *ILAR Journal* [Internet]. 2000;41(2).
 48. Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal del Departamento de Agricultura de los EE. UU (APHIS) [Internet]. 2001. Disponible en: <https://www.aphis.usda.gov/aphis/banner/aboutaphis>
 49. Oficina de Bienestar Animal de Laboratorio (OLAW) [Internet]. Disponible en: <https://olaw.nih.gov/home.htm>
 50. Saracci R, Wild C. *International Agency for Research on Cancer: the first 50 years, 1965-2015 (Community Dentistry and Oral Epidemiology)*. Lyon: IARC, 2015. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/The-History-Of-Iarc/International-Agency-For-Research-On-Cancer-The-First-50-Years-1965%E2%80%932015>
 51. *Agents classified by the IARC monographs* [Internet]. vols. 1-104, vols. 1-112, 2012. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/index.php>
 52. Gold LS, Slone TH, Manley NB, Bernstein L. Target organs in chronic bioassays of 533 chemical carcinogens. *Environ Health Perspect*. 1991 Jun 1;93:233-46. doi: 10.1289/ehp.9193233
 53. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. *Report on Carcinogens*. 12th ed. (ed Lunn RM). Re-

- search Triangle Park, NC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2011, 507 pp.
54. National Toxicology Program (NTP). Report on carcinogens. 13th ed. Research Triangle Park, NC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2014.
 55. Akins ChK, Panicker S, Cunningham ChrL, editores, *Laboratory Animals in Research and teaching: Ethics, Care, and Methods*. Washington: American Psychological Association; 2005.
 56. American Psychological Association. *Guidelines for Ethical Conduct in the Care Use of Animals*. Developed by the American Psychological Association Committee on Animal Research and Ethics (CARE). Disponible en: <https://www.apa.org/science/leadership/care/care-animal-guidelines.pdf>
 57. Nuffield council of Bioethics. *The Ethics of Research Involving Animals: A Review of the Nuffield Council on Bioethics Report from a Three Rs Perspective Alternatives to Laboratory Animals*. 2005;33(6):659-662. doi:10.1177/026119290503300604
 58. Singer P. *Animal Research II. Philosophical Issues*. Nueva York: Simon and Schuster Macmillan; 1995.
 59. Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, eds. *The laboratory rat*. Elsevier; 2005.
 60. Barnett SA. *The rat: A study in behavior*. Nueva Jersey: Transaction Publishers; 2007.
 61. Stanford University. Research Compliance Office. *Guidelines for Endpoint Monitoring and Humane Termination*. The Administrative Panel on Laboratory Animal Care (A-PLAC). [Internet]. 2002 Disponible en: <http://labanimals.stanford.edu/guidelines/endpoint.html>
 62. De Aluja AS. *Animales de laboratorio y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999)*. Gac Méd Méx, [Internet]. 2002;138(3):295-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Aline_S_de_Aluja3/publication/11280294_Laboratory_animals_and_official_Mexican_norm_NOM-062-ZOO-1999/links/56a7b4e708aed22e36f624/Laboratory-animals-and-official-Mexican-norm-NOM-062-ZOO-1999.pdf
 63. Boletín oficial del principado de Asturias. Reglamento del Comité de Ética en la Investigación. Universidad de Oviedo, 2001;141. Disponible en: https://fpe.uniovi.es/document_library/get_file
 64. Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio. Jefatura del Estado «BOE» núm. 268, de 8 de noviembre de 2007 Referencia: BOE-A-2007-19321.
 65. Instituto Navarro de Salud Laboral. *Guía técnica para la Protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo*, octubre 2006; 3a. edición; 2006. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/203536/Gu%C3%ADa+t%C3%A9cnica+para+la+evaluaci%C3%B3n+y+prevenci%C3%B3n+de+los+riesgos+relacionados+con+la+exposici%C3%B3n+durante+el+trabajo+a+agentes+cancer%C3%ADgenos+o+mut%C3%A1genos/3123850f-f2a6-4f7d-ba66-20203161b38e>
 66. BOE. Para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo nº 124, del 24 de mayo. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/A0F19FDD-C783-42BC-95B3-5AB612AD8E-FD/149037/AgCancerigenosmutagenos1.pdf>
 67. Huertas S. *Riesgos de exposición a agentes cancerígenos. Prevención de riesgos laborales* [Internet]. 2016 Sep;7- Disponible en: <https://www.diba.cat/documents/467843/118493136/cancerigenos.pdf/3b53a4cf-41c6-49a0-bb04-dab36d40bb85>
 68. Council of Europe. *Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación*. 2012. Disponible en: <https://rm.coe.int/1680307e6d>
 69. Mann SP, Treit PV, Geyer PE, Omenn GS, Mann M. *Ethical Principles, Constraints and Opportunities in Clinical Proteomics*. Mol Cell Proteomics. 2021 Jan 14;20:100046. doi: 10.1016/j.mcpro.2021.100046
 70. Munshi A, Sharma V. *Safety and ethics in biotechnology and bioengineering: What to follow and what not to*. In *Omics Technologies and Bio-Engineering*.