

U3RS-ISCI- UNIDAD PARA EL PROGRESO Y MEJORA EN LA APLICACIÓN DEL PRINCIPIO DE LAS 3RS EN LA INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo y su trasposición mediante el Real Decreto 53/2013, establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia, mediante la aplicación del principio de las 3Rs enunciado por Russell y Burch (1959) para definir el concepto de “métodos alternativos a la experimentación animal”

R de reemplazo de los vertebrados por cualquier otro método que emplee material no sensitivo. Entendiendo por material no sensitivo, desde los modelos computacionales hasta los ensayos in vitro con modelos celulares, o los ensayos con organismos menos evolucionados como microorganismos, plantas y algunos invertebrados, con menor capacidad para sentir dolor, debido en unos casos a la carencia de sistema nervioso y en otros, al menor desarrollo de sus sistemas sensoriales.

R de reducción, aplicando tanto estrategias secuenciales que minimicen el número de vertebrados empleados, como realizando un correcto diseño estadístico que permita utilizar sólo el número de animales necesario para obtener una información fiable y precisa, o desarrollo de estrategias y abordajes experimentales que permitan obtener más información de los animales.

R de refinamiento, entendido éste como cualquier procedimiento que permita mejorar el bienestar y disminuir la severidad del daño producido a los animales cuando no exista posibilidad de aplicar el reemplazo.

Por lo tanto, el concepto de alternativas incluye todos los métodos o técnicas que pudieran sustituir a los experimentos realizados con animales vertebrados recogidos en el ANEXO I del citado, reducir el número de animales empleados en cada ensayo, o mejorar los procedimientos ya existentes con el fin de aumentar el bienestar animal, disminuyendo el estrés y evitando el sufrimiento innecesario de los animales.

El ámbito sociopolítico actual, tanto a escala europea como nacional, está propiciando una restricción importante de la experimentación animal, por lo que es necesario implementar acciones que garanticen y mejoren la aplicación del principio de las 3Rs

La Comisión Europea creó hace 30 años el Laboratorio Europeo de Referencia de Alternativas a los Ensayos con Animales (EURL ECVAM) en el Centro Común de Investigación (JRC) de Ispra, Italia, con objeto de promover el desarrollo de las 3Rs, y ha creado la red de laboratorios europeos encaminados a la validación de métodos alternativos a la experimentación animal denominada EU-NETVAL, en la que la mayor parte de los países europeos han incluido al menos un laboratorio.

Así mismo, la CE lleva financiando proyectos de investigación sobre alternativas desde hace más de dos décadas (350 MOE en el periodo 2012-2016). El proyecto H2020 EU-ToxRisk, un programa integrado de Evaluación del Riesgo y Evaluación Toxicológica recibió más de 30 MOE de 2016 a 2021. Estos dos ejemplos son independientes de los programas específicos dirigidos a alternativas como el SC1-BHC11-2020: *New, animal-free regulatory test methods for human*

safety testing at the horizon of 2030, o el partenariado PARC que incluye un paquete de trabajo específico para el desarrollo de métodos alternativos. Todo ello prueba la voluntad de la CE para priorizar la investigación en planteamientos alternativos a la experimentación animal.

El Gobierno de España, por su parte, está comprometido con el fomento de alternativas a la experimentación animal siendo el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) la autoridad competente en materia de protección animal.

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) pertenece a la Red de laboratorios EU-NETVAL y con ello participa en la evaluación y desarrollo de métodos alternativos

Por otro lado, también dispone de un Órgano Encargado del Bienestar de los Animales (OEBA) y de un Comité de Ética de Investigación y Bienestar Animal (CElyBA) que favorecen la aplicación de las 3Rs trabajando en línea con los objetivos marcados por la EU, no obstante, es deseable fomentar actividades que optimicen los métodos existentes y ayuden a desarrollar e implementar las 3Rs adaptándolas a nuevos avances en los diferentes ámbitos de la investigación.

La primera acción efectiva de promoción de las 3Rs en investigación, la ha realizado la Agencia Estatal de Investigación al incluir entre las 18 prioridades temáticas de proyectos en líneas estratégicas 2022, *la línea 15: Desarrollo de nuevos métodos alternativos para reducir la experimentación animal*. De esta forma se han priorizado, por primera vez en España, proyectos de investigación que fomenten el desarrollo de alternativas a la experimentación animal, como requiere el RD 53/2013, siendo este un paso tremendamente importante que lleva años siendo reclamado por gran parte de la comunidad científica.

El ISCIII por su parte, ha asumido el compromiso de promocionar la investigación científica en la que prime la reducción del uso en experimentos, de aquellos animales incluidos en el ANEXO I. Mediante la creación de la Unidad 3R,s ISCIII, se pretende proporcionar un marco que aglutine y contribuya a la formación y difusión de la filosofía de las 3Rs entre el personal investigador del ISCIII. Esta Unidad en aquellas circunstancias que se crean necesarias, podría actuar como instrumento consultivo del Órgano Evaluador de Bienestar y Bioseguridad Animal (OEBBA), y Órgano Habilitado del ISCIII – Comité de ética de Investigación y Bienestar Animal (CElyBA), fomentando los enfoques alternativos en la investigación biomédica que se vienen realizando en el ISCIII, así como fomentando nuevas actuaciones en esta dirección.

Es esencial que la unidad trabaje en estrecha colaboración con la comunidad científica, plataformas científico-técnicas, instituciones académicas y las agencias reguladoras para lograr sus objetivos y avanzar en la reducción o el reemplazo del uso de animales del ANEXO I en investigación, así como lograr el máximo refinamiento en los casos en los que se necesite trabajar con ellos. La aplicación de estos principios éticos en el ámbito de la experimentación animal, en un marco de excelencia científica, es fundamental para el éxito de esta iniciativa.

2. PROPUESTA

CREACIÓN DE UNA UNIDAD PARA EL PROGRESO Y MEJORA EN LA APLICACIÓN DEL PRINCIPIO DE LAS 3RS EN LA INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (U3R-ISCIII)

3. OBJETIVOS DE LA UNIDAD

“El principal objetivo de esta unidad es promover y mejorar la aplicación de las 3Rs en la investigación que se realiza en el ISCIII con animales de experimentación recogidos en el Anexo I del Real Decreto 53/2013 así como en las modificaciones incluidas en el Real Decreto 1386/2018. Esto implica una revisión de la situación existente en la investigación con animales y sobre métodos alternativos en el Instituto, así como la promoción de nuevas metodologías científicamente válidas y éticamente viables desde el punto de vista de la filosofía de las 3Rs.”

Para ello, se han identificado una serie de actividades:

a. Divulgación de información sobre la aplicación de las 3Rs en la Investigación del ISCIII:

Realización de acciones de divulgación y sensibilización que contribuyan a otorgar la importancia ineludible de las 3Rs a investigadores, investigadores en formación, y al personal de apoyo a la investigación en nuestro Instituto. En particular, se pretenderá dar énfasis a la aplicación de diferentes métodos alternativos, no solo de las ventajas y utilidad, sino también de sus limitaciones y de esta manera proporcionar una mayor concienciación del uso, aun siendo justificado, que se hace de los animales en el ISCIII,

Desde la unidad (U3R-ISCIII) se pondrá a disposición de los investigadores del ISCIII, de una manera centralizada, documentación, información sobre páginas web de alternativas, foros, plataformas, convocatorias de proyectos de investigación nacional e internacional de promoción de las 3R, premios, etc. Igualmente, se creará una base de datos de grupos del ISCIII que aplican métodos alternativos, tanto *in vitro* como *in silico*, y/o que pueden facilitar a los investigadores estrategias que ayuden a optimizar la aplicación de las 3Rs.

b. Educación y Formación:

Ofrecer acciones formativas diseñadas ad hoc, para investigadores, estudiantes, personal de apoyo, así como para el OEBBA y CEIyBA sobre la utilización de métodos alternativos en la investigación.

Se incluirán cursos, talleres y material educativo que promuevan la comprensión y la adopción de enfoques no animales en la investigación. En especial, se pondrá énfasis en proporcionar información sobre las 3Rs, promoviendo todas las fases en las que se pueda aplicar, desde el diseño experimental con procedimientos estadísticos de cálculo muestral, el refinamiento de los procedimientos, la búsqueda adecuada de posibles alternativas, utilización de nuevas herramientas como tejidos en 2D y 3D, organoides, vertebrados en estadios no protegidos (embriones de peces), invertebrados no protegidos en el real decreto (insectos, lepidópteros, nematodos, crustáceos), inteligencia artificial etc., adaptándolas a sus líneas específicas y promoviendo la formación personalizada para que se llegue a implantar la filosofía de las 3Rs de forma fehaciente.

c. Promoción del desarrollo y uso de alternativas

Implantar actuaciones que incentiven el uso y desarrollo de métodos alternativos, como premios, financiación de estancias de formación e inclusión de líneas específicas de desarrollo y

utilización de métodos alternativos en las convocatorias de proyectos de la AESI e incluso de la AES, entre otras.

d. Supervisión y Consideraciones Éticas

Se propone establecer y difundir un sistema de revisión ética interna para el personal investigador, en relación con los aspectos de bienestar animal, con especial énfasis en el principio de las 3Rs. Además, en aquellos proyectos que se crea necesario, funcionar como órgano consultivo para el OEBBA durante la evaluación y supervisión de las actividades científicas

4. COMPOSICIÓN DE LA UNIDAD

La unidad estaría constituida por investigadores con conocimiento de la filosofía de las 3Rs que representen las diferentes áreas de investigación del ISCIII. El primer grupo de trabajo asociado a la Unidad se constituirá con los siguientes investigadores:

- Argelia Castaño – CNSA (Coordinadora)
- Pilar Pallarés – UCCTs (Secretaria)
- Noa Laguna- SGITCMR
- Miguel Calero – SGSAFI
- Isabel Jado (CNM)
- Óscar Zaragoza - CNM
- José E. Yuste Lobo-CNM
- Mercedes Domínguez- CNM
- Antonio de la Vieja - UFIEC
- Alberto Zambrano- UFIEC
- Mónica Torres - CNSA
- Ignacio Pérez de Castro-IER
- Beatriz Martínez Delgado-IIER
- Diego Megías Vazquez- SGSAFI
- Sergio Casas Tinto- IER

Se estima que, para cumplir con los objetivos de difusión, formación y punto focal de información, la Unidad deberá contar con un espacio físico y un lugar específico en la web del ISCIII, así como con el personal administrativo necesario que permita realizar las funciones atribuidas a la Unidad.

5. ETAPAS PARA LA CREACIÓN DE LA UNIDAD

1. Definición de Objetivos y Alcance

Definir los objetivos específicos de la unidad y su alcance.

2. Asignación de Recursos

Asegurar financiación y recursos humanos para la unidad. En un principio sería necesario contar con apoyo administrativo y un especialista en contenidos digitales a tiempo parcial ambos.

3. Plan de trabajo y Cronograma

Una vez constituida la unidad se establecerá el plan de trabajo con los objetivos a conseguir a corto (6 meses) medio (1 año) y largo plazo (5 años) en el que se incluirán de forma específica los aspectos que se han mencionado anteriormente, entre otros:

- a) Difusión y Formación
 - Disponer de un espacio específico en la página web del ISCIII que aglutine la información sobre 3R
 - Ofrecer programas de formación sobre métodos alternativos para investigadores, estudiantes, personal de apoyo, así como para el órgano habilitado. Como primeros objetivos se propone la realización de cursos introductorios y la puesta a disposición de recursos formativos en línea a través de la página web institucional.
- b) Potenciar el desarrollo de Métodos Alternativos
 - Proponer la inclusión de líneas específicas de investigación sobre 3Rs en las convocatorias de la AES y la AESI.
 - Promover proyectos de investigación del ISCIII en el desarrollo de métodos alternativos. Esto puede incluir la colaboración con otras instituciones públicas o entidades privadas.
 - Establecer reconocimientos como premios, financiación de viajes para congresos y estancias de formación.
- c) Promoción y Difusión
 - Comunicar activamente los resultados de investigación en los que se usen métodos alternativos y promover la adopción de estos u otros métodos alternativos a través de conferencias, seminarios, publicaciones etc.
- d) Colaboración
 - Para facilitar la difusión y la aplicación de las 3Rs en el ISCIII, se considera fundamental la colaboración con la Comisión de Veterinaria.
 - Fomentar la colaboración con otras instituciones, plataformas tecnológicas y otros centros de investigación, agencias gubernamentales y organizaciones dedicadas a la promoción de métodos alternativos. Esto puede incluir la participación en grupos de trabajo y proyectos conjuntos.
- e) Evaluación Continua
 - Establecer un proceso de evaluación continua para medir el impacto de la unidad en la mejor aplicación de las 3Rs. Esto implica la recopilación de datos sobre la adopción de métodos alternativos y la revisión constante de los objetivos y el alcance de la unidad.