

LOS HÉROES SIN CAPA DE LA CIENCIA: UNA REVISIÓN SOBRE LOS ANIMALES DE LABORATORIO

Mario Hidalgo-Ruiz¹✉, Alma Dalya Vera Hidalgo¹, Itzel Nalleli Jiménez Vázquez¹ y Alejandro Nava Vargas¹

¹Grupo Colegiado de Investigación en Medicina de la Conservación y Sustentabilidad, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Campus II, Universidad Autónoma de Chiapas. Carretera a Emiliano Zapata Km. 8, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. CP. 29060.

✉ mario.hidalgo@unach.mx

Resumen

Este documento está orientado a presentar el escenario de las consideraciones bioéticas para el uso de animales de laboratorio. Además, aborda ejemplos específicos del uso de primates no humanos, ratones, conejos, aves, cobayos, cerdos y pez cebrá con el objetivo de remarcar la importancia de su uso para el avance de la ciencia. Muchos de los avances científicos en medicina, que tienen sus orígenes en la antigua Grecia y que han contribuido a salvaguardar la salud de los humanos y animales, se han realizado gracias a los animales de laboratorio. Entre estos animales se encuentran los primates no humanos, los roedores como ratas, ratones, conejos y cobayos, y otras especies como los perros, las aves domésticas, los cerdos, algunas especies de peces, entre otros animales. Sin embargo, el uso de animales en experimentación siempre ha generado polémicas; existe evidencia que en 1876 se prohibió en Inglaterra el uso de animales para adquirir habilidades quirúrgicas. Con mayor frecuencia este tipo de animales son adoptados como mascotas y la experimentación en ellos se cataloga por algunas personas como un acto de crueldad. Actualmente, el uso de animales en experimentación se rige bajo un estricto marco normativo bioético que plantea que los animales de laboratorio no deben ser sometidos a sufrimiento físico o psicológico innecesario. Esta normativa estipula que es indispensable que los animales de laboratorios sean alojados en espacios que garanticen su bienestar y que sean manejados por personal calificado, recayendo esta responsabilidad en las manos de Médicos Veterinarios Zootecnistas.

Palabras clave: Modelos animales, experimentación en animales, regulación del uso de animales, bioética, ciencia de los animales de laboratorio.

Abstract

This document presents the bioethical considerations for the use of laboratory animals. In addition, it addresses specific examples of the use of non-human primates, mice, rabbits, birds, guinea pigs, pigs, and zebrafish with the aim of highlighting the importance of using these for the advancement of science. Many of the scientific advances in medicine, which had their roots in ancient Greece and had contributed to safeguarding the health of humans and animals, have been made thanks to laboratory animals. Among these animals are non-human primates, rodents such as rats, mice, rabbits, and guinea pigs, and other species such as dogs, domestic birds, pigs, some species of fish, among other animals. However, the use of animals in experimentation has always generated controversy; there is evidence that in 1876 the use of animals to acquire surgical skills was prohibited. It is increasingly common for these types of animals to be adopted as pets and their use in experimental procedures has been classified as acts of cruelty by some people.

At present, the use of these animals in experimentation is governed by a strict bioethical regulatory framework that states that laboratory animals should not be subjected to unnecessary physical or psychological suffering. This regulation stipulates that it is essential that laboratory animals be housed in spaces that guarantee their well-being and be handled by qualified personnel, this responsibility falls in the hands of professionals of veterinary medicine.

Keywords: Animal models, experimentation on animals, regulation of the use of animals, bioethics, laboratory animal science.

INTRODUCCIÓN

El uso de animales para beneficio de los humanos cubre un amplio abanico, por ejemplo: como abrigo, para alimentarse, como fuerza de trabajo, como sujetos de compañía, etcétera. Sin embargo, su uso en la docencia e investigación no es trivial, pero tampoco catastrófico, como es presentado en el cine. Los primeros reportes del uso de animales como modelos se describen en el libro *“Corpus Hippocraticum”* (400 AC) y se basan en la disección de estos para el estudio de anatomía en la antigua Grecia. Las similitudes entre los vertebrados ha permitido el uso de animales como modelo de estudio para investigar y conocer la estructura y función del cuerpo humano. De tal forma, desde los tiempos de Hipócrates y Aristóteles en la antigua Grecia hasta el hoy en día, el uso de animales en la investigación hace posible el desarrollo de la medicina (Baumans, 2005).

Los primeros estudios sobre fisiología fueron realizados por Galen (130 AD a 201 AD), quien empleó cerdos, monos y perros que le permitieron establecer las bases para la práctica médica. Aunque existen otros registros históricos del uso de animales en experimentación, como los libros *“De Humani Corporis Fabrica”* de Vesalius (1543) y *“Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus, Exercitatio”* de Harvey (1628), fue hasta 1859 que el uso de animales en la experimentación tuvo un incremento debido a las afirmaciones de Darwin sobre las similitudes biológicas entre los animales y el hombre, que publicó en su libro *“El origen de las especies”* (Zutphen *et alii*, 2001).

El desarrollo de otras ciencias biológicas, como la microbiología, farmacología, toxicología, virología, inmunología e incluso el desarrollo de la industria farmacéutica y cosmetológica causaron un rápido incremento en el uso de los animales en investigación en el siglo XX. Además, en la educación, el uso de los animales es de gran importancia para demostrar principios fisiológicos y para adquirir habilidades médicas, entre las que destacan las habilidades quirúrgicas (Swindle, 1984; Zutphen *et alii*, 2001; Gunatilake, 2018).

La percepción que se tiene de los animales también ha evolucionado y ha cambiado el enfoque en el que se les consideraba como máquinas insensibles, sin alma ni conciencia, como puede percibirse en las publicaciones de René Descartes (1506 – 1650). Una evidencia angular de la evolución de esta concepción sobre los animales tiene lugar en 1789 con Jeremy Bentham, quien rechaza la idea de que los animales no tienen capacidad de sentir dolor en su obra *“Introduction to the Principles of Morals and Legislation”*. Para el siglo XIX se origi-

nan las primeras organizaciones y movimientos en contra de la experimentación en animales en Inglaterra y Francia. En 1876, se introdujo en Inglaterra la primera ley para la protección de los animales de laboratorio (*Cruelty to Animals Act*), que prohibió el uso de animales para adquirir habilidades quirúrgicas. Esta evolución en la conciencia pública y las leyes estrictas en contra del uso de los animales, produjo el nacimiento de la Ciencia de los Animales de Laboratorio y generó la necesidad de contar con comités de ética que empleen normativas que regulen el uso de animales sin sufrimiento físico o psicológico innecesario (Swindle, 1984; Zutphen *et alii*, 2001; Baumans, 2005).

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Hablar del empleo de animales en la investigación, es un tema delicado, de preocupación y debate en la labor científica en los últimos 70 años, si consideramos que éste ha generado una serie de controversias y campañas denigratorias a nivel global (Caballos, 2005; Romero-Figueroa *et alii*, 2017). Sin embargo, en la actualidad sigue siendo trascendental destacar y hacer un recuento de algunos puntos importantes que serán recopilados en este documento con base en la bioética y la normativa vigente que se deben considerar en las investigaciones que implican animales.

El empleo de los animales en investigación es un tema que se presta al análisis filosófico en distintas partes del mundo. Se debe tener en cuenta que la filosofía se fundamenta en la lógica y debe ser considerada en la formación académica y profesional de todos con la finalidad de inculcar el respeto hacia la vida, de tal forma que la humanidad pueda conceptualizarse como una especie íntegra que está vinculada al mundo que le rodea (Romero-Figueroa *et alii*, 2017).

La experimentación con animales ha permitido un desarrollo acelerado de los conocimientos biológicos, del bienestar animal y del mismo humano. Por lo que diversos estudios se han enfocado en lograr el establecimiento de múltiples reglamentaciones para evitar o disminuir el sufrimiento de los animales y, en paralelo, ha hecho pensar en las relaciones con el medio ambiente, el cual se ve afectado por las acciones del hombre (Minteer y Collins, 2005; Concepción Alfonso *et alii*, 2007; Montenegro *et alii*, 2011). Por lo anterior, es importante hacer una reflexión consciente sobre las implicaciones que tiene el uso de los animales en investigación y con base en las normativas bioéticas emplear procedimientos válidos que garanticen una investigación científica de calidad y de competencia internacional (Cardozo de Martínez y de Osorio, 2008).

La interacción hombre-animal tiene una estrecha relación con aspectos culturales que influyen en las consideraciones bioéticas y a su vez que definen los “derechos de los animales” a nivel ontológico y axiológico. En consecuencia, se debe garantizar que los animales no sufran de forma innecesaria en la misma convivencia interespecífica o cuando se usan en escenarios académicos o de investigación.

Aunque es innegable el valor científico de la investigación con animales no humanos, ante el conflicto que existe entre el beneficio potencial para el ser humano y el daño que se inflige a los animales, la discusión se ha centrado fundamentalmente en dos cuestiones: determinar el grado aceptable de bienestar para estos animales y definir los criterios que debe seguir un estudio legítimo (Ruiz de Chávez, 2015).

Hace muchos años los animales no se consideraban como seres sintientes, de tal forma que no existía interés en usar técnicas que evitaran el sufrimiento innecesario o en optar por modelos no animales, tampoco existía preocupación por restringir o reducir el número de animales que podían usarse en experimentación, la única limitante que existía era la económica (Gallo, 2009). En la actualidad, el uso de seres vivos con propósitos experimentales debe abordar el concepto de las tres R, el bienestar del animal como requisito de calidad y ser autorizado por un comité de bioética. Dichos comités evalúan los aspectos éticos de las metodologías experimentales propuestas para realizar una investigación, el dictamen de este tipo de comités es considerado por los editores de revistas científicas de calidad para que los resultados de un estudio puedan ser publicados (Gimpel, 2009).

De manera conjunta, diversos autores abordan el concepto de las tres R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento) que fue propuesto en 1954 por D. Hume, quien fundó la Federación de Universidades para el Bienestar Animal (UFAW, por sus siglas en inglés). Russell (zoólogo) y Burch (microbiólogo), miembros de la UFAW en ese entonces, estudiaron las técnicas humanitarias en experimentos con animales de laboratorio y publicaron el libro "Los Principios de las Técnicas Experimentales Humanitarias" en 1959. El concepto de las tres R se basa principalmente en emplear cualquier otro tipo de modelo biológico o no biológico que pueda considerarse apropiado como alternativa a el uso de animales, si esto no es posible, se debe plantear usar la menor cantidad de animales considerando aspectos genéticos y medio ambientales (dramatipo), así como recurrir a técnicas y procedimientos que minimicen las molestias o dolor que puedan sufrir los animales empleados y que al mismo tiempo garanticen la confiabilidad y calidad de los resultados

de la investigación (Aranda y Pastor, 1994; Concepción Alfonso *et alii*, 2007; Cardozo de Martínez y de Osorio, 2008; Montenegro *et alii*, 2011; Garcés Giraldo y Giraldo Zuluaga, 2012; Vaquero-Morillo *et alii*, 2014; Tannenbaum y Bennett, 2015; Romero-Figueroa *et alii*, 2017; Hubrecht y Carter, 2019; Silva y Corrêa, 2021). Es importante destacar que la única forma ética de realizar investigación científica es a través de la sustitución o reemplazo (Tannenbaum y Bennett, 2015; Silva y Corrêa, 2021). Un ejemplo claro de sustitución ocurrió durante los estudios realizados para comprender la acción del zika en humanos, en los cuales se desarrollaron microcerebros a partir de células madre humanas o células neuronales sustituyendo así el uso de ratones para dicho fin (Garcez *et alii*, 2016).

Los principios y criterios normativos que sirven de referencia a nivel mundial para el uso de animales en investigación involucran las condiciones del personal, la investigación y las consideraciones éticas. Estos aspectos se describen en la obra “Ética en investigación con animales” de Cardozo de Martínez y de Osorio (2008), en la cual se especifica de forma textual lo siguiente:

El personal

1. Los experimentos que involucren animales vivos deben ser realizados por o bajo la supervisión de científicos calificados, es decir con conocimiento y experiencia en etología y cuidado animal.

2. El cuidado de los animales de experimentación debe ser supervisado por un veterinario u otro científico entrenado que conozca fisiología en ambientes cerrados y patologías propias de los bioterios.

La investigación

1. La investigación debe ser para el bien de la sociedad y no innecesaria.

2. El experimento se debe basar en el conocimiento previo de la enfermedad o problema en estudio.

3. Cuando sea apropiado, el análisis estadístico, los modelos matemáticos o los sistemas biológicos *in vitro* deben ser usados para complementar los experimentos realizados con animales y así reducir el número de animales usados.

4. Se debe evitar todo el daño y sufrimiento innecesario en los animales durante los experimentos.

5. El investigador responsable debe ser capaz de decidir si se terminan o no los experimentos que provoquen algún sufrimiento a los animales.

6. Los animales deben ser anestesiados hasta donde el

experimento lo permita para que no sientan dolor alguno.

7. El cuidado post experimental de los animales debe ser tal que éstos no sufran.

8. Si es necesario sacrificar algún animal de experimentación, el procedimiento debe ser realizado “humanitariamente”. Ningún animal debe ser descartado hasta que se esté seguro de su muerte.

Principios éticos

1. Brindar los cuidados adecuados a los animales según su etología.

2. Evitar el dolor innecesario, sufrimiento, estrés o lesiones prolongadas.

3. Evitar la duplicación o repetición innecesaria de experimentos.

4. Reducir al mínimo indispensable el número de animales para garantizar la validez del estudio a realizar.

Por otra parte, es importante determinar el modelo animal que propicie la efectividad en el desarrollo de una investigación, como modelo se debe elegir aquel que en más de un aspecto refleje las mismas características que la especie de interés, por lo que es una de las decisiones más importantes antes del inicio de una investigación biomédica (Regueiro-Purriños *et alii*, 2013; Vaquero-Morillo *et alii*, 2014).

Asimismo, se debe considerar los riesgos biológicos para los investigadores y el personal responsable de los animales, ya que los animales pueden fungir como reservorios de enfermedades zoonóticas. Por ello, es imprescindible la participación de un veterinario, el cual debe instituir normas higiénico-sanitarias de prevención de dichos bioriesgos (Cruz, 1996; Aller Reyero *et alii*, 2000).

MODELOS EN PRIMATES NO HUMANOS

Un primate se define como un mamífero del orden Primates. Los primates incluyen prosimios (tarseros y lémures), monos (monos del nuevo mundo y monos del viejo mundo), simios (simios menores y simios mayores) y humanos (Colman, 2018). Los primates no humanos están estrechamente relacionados a los humanos en términos de anatomía, inmunología, endocrinología, constitución del genoma, comportamiento social, funciones cognitivas, metabólicas, reproductivas y funciones cerebrales, lo que los hace extremadamente valiosos como animales de experimentación en la investigación médica. Los primates son las especies filogenéticamente más cercanas a los humanos y comparten un ancestro común con los macacos (monos del Viejo Mundo) y los títies (monos del

Nuevo Mundo) (Marmion y Kordower, 2018; Chansel-Debordeaux y Bezard, 2019). Los monos cynomolgus están estrechamente relacionados con los monos Rhesus, pero tienen un tamaño corporal relativamente más pequeño, lo que los hace más convenientes para la experimentación, y una fisiología claramente distinta, lo que los convierte en una herramienta valiosa para la investigación biomédica (Chen *et alii*, 2019). Las nuevas herramientas asociadas al desarrollo de tecnologías de reproducción asistida han permitido el desarrollo de modelos de enfermedades de primates no humanos, en particular mediante la sobreexpresión transgénica y la mutagénesis del ADN del genoma endógeno (Chansel-Debordeaux y Bezard, 2019). Las especies de primates no humanos son esenciales para comprender la patogénesis progresiva de las condiciones que se inician durante los primeros años de vida. Si bien los costos de la investigación con primates no humanos pueden ser prohibitivos para los experimentos con animales a gran escala, el potencial de traducción a ensayos clínicos en humanos es de gran valor (Miller *et alii*, 2017).

En todo el mundo, los trastornos cerebrales se encuentran entre las principales causas de la carga de morbilidad. Los modelos animales de enfermedades cerebrales son esenciales para comprender la fisiopatología e investigar la relación cerebro-comportamiento que no se puede estudiar en humanos. De todos los modelos animales utilizados en neurociencias, el cerebro del mono es el más similar al cerebro humano. A diferencia de la mayoría de los modelos de mamíferos, el cerebro de los primates ha mantenido características del cerebro humano, como una densidad neuronal estable con un mayor número de neuronas, habilidades motoras complejas y una corteza prefrontal altamente desarrollada. Se han realizado muchos estudios, especialmente en el campo de la neurociencia y en particular en enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos y funciones cognitivas. El desarrollo de todos estos modelos novedosos está allanando un nuevo camino para investigar la patogénesis de la enfermedad y para los estudios preclínicos de fármacos, especialmente para enfermedades neurodegenerativas intratables como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, así como trastornos mentales como la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista (Mantini *et alii*, 2013; Herculano-Houzel *et alii*, 2014; Camus *et alii*, 2015; Jennings *et alii*, 2016; Tramacere y Iriki, 2021). Los avances recientes en la generación de células madre pluripotentes quimeracompetentes y la investigación de quimeras plantean la perspectiva de quimeras

humano-mono presentando nuevas posibilidades para la investigación biomédica y traslacional, así como difíciles desafíos políticos. La existencia de diferencias biológica y clínicamente relevantes entre humanos y primates puede justificar el uso de quimeras entre humanos y primates para modelar con mayor precisión la enfermedad humana. Estas condiciones incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer y trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y la esquizofrenia (Mascetti y Pedersen, 2016; Wu *et alii*, 2017; De Los Angeles *et alii*, 2019).

Con el uso de un modelo de mono transgénico, ha sido demostrado que los cambios de secuencia específicos de humanos de un gen clave del desarrollo del cerebro (microcefalia primaria 1) podrían dar como resultado cambios moleculares y cognitivos detectables que se asemejan a la neotenia humana, una característica notable desarrollada durante la evolución humana (Shi *et alii*, 2019; Shi y Su, 2019).

El deterioro cognitivo vascular o demencia vascular ocurre como resultado de un flujo sanguíneo persistentemente comprometido al cerebro y representa la segunda causa principal de demencia después de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos precisos que subyacen al deterioro cognitivo vascular siguen sin estar claros a pesar de la extensa investigación. Los primates no humanos parecen representar el mejor modelo para la evaluación del deterioro cognitivo vascular porque su arquitectura cerebral es similar a la de los humanos, con un volumen de sustancia blanca considerablemente mayor, por lo que, este modelo podría ser útil para la investigación de la patología subyacente al deterioro cognitivo vascular (STAIR, 1999; Korczyń, 2005; O'Brien y Thomas, 2015; Madigan *et alii*, 2016; Kalaria, 2018; Washida *et alii*, 2019).

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (mTLE) con esclerosis del hipocampo es el tipo más común de epilepsia resistente a los medicamentos. Los modelos animales son valiosos en el estudio de la patogenia de la mTLE y en el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos (Löscher, 2011; Asadi-Pooya *et alii*, 2017). Durante las últimas décadas, se han desarrollado varios modelos de epilepsia en primates no humanos y numerosos productos químicos, incluido el ácido kaínico (KA) (Chen *et alii*, 2013), hidróxido de aluminio (Soper *et alii*, 1978), metioduro de bicuculina (Jürgen Wenzel *et alii*, 2000), ácido domoico (Tryphonas *et alii*, 1990), coriaria lactona (Hong *et alii*, 2013), penicilina (Mayanagi y Walker, 1975) y pilocarpina (Perez-Mendes *et alii*, 2011) que se han utilizado para inducir convulsiones experimentales. Teniendo en cuenta su tamaño corporal más pequeño, los monos *cynomolgus* son

ventajosos como modelo experimental de TLE (L. Chen *et alii*, 2019).

Los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, que afectan gravemente las funciones de los ganglios basales, son trastornos complejos que conducen a deficiencias motoras y/o psicológicas. La evaluación longitudinal continúa durante toda la vida de los monos con la enfermedad de Huntington. Se está realizando un esfuerzo actual para establecer una colonia autosostenible y la producción de monos con la enfermedad de Huntington para la comunidad de investigación de esta enfermedad con énfasis en la investigación preclínica (Snyder y Chan, 2018).

La percepción del color es una propiedad fundamental de la visión de los primates. Además de proporcionar un componente estético a las experiencias visuales, el color facilita el reconocimiento de objetos y tiene un papel importante en la segmentación de imágenes y la memoria visual (Martínez-Cañada *et alii*, 2019). La presión intraocular es un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión del glaucoma. Debido a esto se ha establecido un modelo de mono con hipertensión ocular crónica mediante la destrucción de la malla trabecular con fotocoagulación con láser. También se ha demostrado que la tomografía de coherencia óptica es capaz de detectar con precisión el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en modelos de monos con glaucoma inducido experimentalmente. El modelo "mono de hipertensión ocular crónica" es un modelo animal ideal para evaluar la relación entre la presión intraocular y el daño en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (Guo *et alii*, 2005; Schuman *et alii*, 2007; Tu *et alii*, 2019; Zhang *et alii*, 2012).

Los trastornos degenerativos de la retina con diferentes patogenias, como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinitis pigmentosa, pueden causar la disfunción o degeneración del epitelio pigmentario de la retina y/o los fotorreceptores y finalmente causar ceguera. La degeneración macular relacionada con la edad afecta actualmente a unos 180 millones de personas en todo el mundo y la prevalencia tiende a aumentar a medida que aumenta la población de mayor edad. Los primates no humanos, como los monos, se han utilizado ampliamente en el estudio del trasplante de células madre de la retina, ya que no solo tienen la estructura y el tamaño del globo ocular muy similares a los humanos, sino también la mácula, una estructura única de la retina de un primate, responsable de la visión detallada durante el día y del color de la visión (Shibuya *et alii*, 2015; Mitchell *et alii*, 2018; Verbakel *et alii*, 2018; Gao *et alii*, 2020).

La fibrosis hepática es una característica patológica importante de las enfermedades hepáticas crónicas (Ramachandran e Iredale, 2009) y una etapa de desarrollo indispensable desde las enfermedades hepáticas crónicas hasta la cirrosis. La fibrogénesis progresa gradualmente y es reversible, mientras que la cirrosis avanzada es difícil de revertir. El establecimiento de modelos animales de fibrosis hepática es de gran importancia y un requisito previo para los estudios clínicos en humanos. Los primates no humanos son el mejor modelo para las enfermedades humanas debido a la similitud fisiológica con los humanos. La fibrosis hepática de los monos *cynomolgus* se vuelve más severa con el tiempo y está estrechamente relacionada con la inflamación hepática, por lo que el modelo ostenta gran importancia en la exploración del tratamiento potencial para las enfermedades hepáticas humanas (Ismail y Pinzani, 2009; Ramachandran y Iredale, 2009; Ding *et alii*, 2014).

La enfermedad renal crónica es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, siendo la fibrosis renal una característica histológica. La obstrucción ureteral unilateral es un modelo que se asemeja a la nefropatía obstructiva humana. Aunque no es una causa común de enfermedad renal humana, es un modelo bien reconocido y usado con frecuencia de daño renal con el desarrollo subsiguiente de fibrosis. Se ha establecido el modelo en primates no humanos de trasplante/rechazo renal, sin embargo, hasta la fecha, no existen modelos de fibrosis renal en estos animales. El modelo de obstrucción ureteral unilateral en primates no humanos se puede aplicar para probar moléculas terapéuticas antifibróticas específicas para humanos para determinar la eficacia, el compromiso con el objetivo y la farmacocinética (Chevalier *et alii*, 2009; Zeisberg y Kalluri, 2013; Ucero *et alii*, 2014; L. Huang *et alii*, 2021).

El cáncer de mama se mantiene como una de las enfermedades más importantes a nivel mundial, comúnmente diagnosticado en mujeres y una de las principales causas de muerte por cáncer. Es necesario llenar los vacíos de conocimiento en la patogénesis de la enfermedad para mejorar el desarrollo de fármacos y las estrategias de prevención. El desarrollo de la mama de primates no humanos es comparable al desarrollo de la mama en humanos, incluso en aspectos que faltan en otros modelos animales, destacando la importancia de esta especie como un valioso modelo de estudio. La similitud anatómica está respaldada por un perfil hormonal comparable entre macacos y humanos. Es importante comprender estas características clave para considerar la idoneidad de los macacos como modelo en estudios relacionados con el cáncer de mama

(Weinbauer *et alii*, 2008; Bray *et alii*, 2018; Fn y Jm, 2021).

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizada por la activación de células T y células B, la presencia de autoanticuerpos contra antígenos propios y el depósito de complejos inmunes en múltiples sistemas. Esta enfermedad afecta prácticamente a cualquier órgano del cuerpo. El síndrome de Lupus Eritematoso ha sido establecido en los primates no humanos, debido a que las ventajas de usar estos animales son que comparten un alto grado de similitud con sus contrapartes humanas con una larga vida útil y un tamaño aplicable. Este modelo asociado al lupus en primates no humanos podría ser una herramienta de traducción disponible para futuras investigaciones terapéuticas y patogenéticas relacionadas con el lupus (Bontrop, 2001; Gatto *et alii*, 2013; J. Wang *et alii*, 2018).

Desde el descubrimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1981 y su agente causante en 1983, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), queda por descubrir una vacuna eficaz contra el SIDA. El VIH no establece infección persistente ni SIDA entre ninguna de las especies de primates no humanos (NHP) analizadas, excepto los chimpancés (*Pan troglodytes troglodytes*). Desafortunadamente, como especie animal en peligro de extinción, los chimpancés no están fácilmente disponibles para la investigación de vacunas contra el SIDA. Los modelos de primates no humanos infectados con el virus de la inmunodeficiencia simica han contribuido enormemente a comprender la patogenia, la transmisión y las intervenciones terapéuticas del VIH/SIDA. La infección por el virus de la inmunodeficiencia simica se ha establecido principalmente en dos subpoblaciones de *Macaca mulatta* como modelos de primates no humanos para la investigación del VIH/SIDA. Uno es el macaco Rhesus que se distribuye en la India y el otro es el macaco Rhesus que se localiza en China. Sin embargo, muchos factores pueden afectar potencialmente los resultados experimentales de la vacuna en los modelos de primates no humanos, como la selección del modelo, la dosis y la vía de inoculación, el régimen de vacunación y algunas combinaciones. La evidencia experimental generada en los modelos de primates no humanos ha aplanado el camino que puede conducir al éxito final de la vacuna contra el VIH o la cura inmunoterapéutica (Chen, 2018).

A pesar de la disponibilidad de una vacuna para la infección por el virus de la hepatitis B, más de 257 millones de personas en todo el mundo están crónicamente infectadas por el virus. La persistencia viral causa fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis y cáncer de hígado. Desde la prohibición de la

investigación biomédica en chimpancés en 2015, se han realizado mayores esfuerzos para generar un nuevo modelo de primate no humano de infección crónica por el virus de la hepatitis B. Se informó que algunos macacos cynomolgus salvajes de las Islas Mauricio tenían una infección crónica por el virus de la hepatitis B de bajo título. Esta cepa del virus de la hepatitis B pudo infectar a los macacos de Berbería. Sin embargo, un intento reciente de replicar la infección de macacos cynomolgus de Mauricio con esa cepa del virus de la hepatitis B no tuvo éxito (Walter *et alii*, 1996; Dupinay *et alii*, 2013; Schweitzer *et alii*, 2015; Burwitz *et alii*, 2017; C. Y. Chen *et alii*, 2020).

Para comprender las consecuencias biológicas de los desafíos ambientales inhalados, así como diseñar estrategias de manera efectiva para mitigar la enfermedad pulmonar que contribuye a la morbilidad y la mortalidad en los humanos, es fundamental realizar una investigación básica y traslacional en un modelo animal de laboratorio que recapitule de cerca el tracto respiratorio de los humanos. Han sido establecidos modelos en primates no humanos de la inflamación de las vías respiratorias como es el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; así también se han instaurado modelos en primates no humanos de infecciones respiratorias como la Tuberculosis, Influenza, Sarampión, Bronquiolitis viral, SARS/MERS, Neumonía bacteriana y fúngica y para la Tos ferina. El sistema inmunitario del primate no humano muestra una homología significativa con el de los humanos, lo cual es una característica crítica para comprender las respuestas huésped-patógeno que conducen a la identificación de dianas terapéuticas.

La naturaleza prolongada de las afecciones respiratorias crónicas presenta un obstáculo importante para realizar investigaciones experimentales en esta especie de manera práctica. Para abordar estos desafíos, el uso ampliado de especies de monos del nuevo mundo con una esperanza de vida acelerada (*e.g.* titíes) puede ser, en última instancia, la clave del éxito con el potencial de generar información crítica sobre la progresión natural de la obstrucción de las vías respiratorias y la disminución de la función pulmonar en la población humana (De Swart *et alii*, 2002; Messaoudi *et alii*, 2011; Plopper *et alii*, 2012; Ludlow *et alii*, 2013; Falzarano *et alii*, 2014; Holbrook *et alii*, 2015; Kaushal *et alii*, 2015; Nguyen *et alii*, 2015; Polverino *et alii*, 2015; Kling y Norris, 2016; Reyes *et alii*, 2016; Miller *et alii*, 2017).

A nivel mundial, la proporción de personas mayores está creciendo a un ritmo más rápido que la población general y

más personas viven hasta edades más extremas que nunca, por lo que surge la necesidad urgente de investigación biomédica dirigida a una mejor comprensión del envejecimiento biológico, así como de la biología y el tratamiento de enfermedades y afecciones específicas asociadas con la edad. Los primates no humanos exhiben enfermedades asociadas con la edad que ocurren naturalmente y que se presentan en un marco de tiempo realista con un curso de desarrollo que reproduce muy bien las condiciones humanas. Si bien se han utilizado varios tipos diferentes de primates para modelar el envejecimiento humano, los monos del viejo mundo, específicamente los macacos Rhesus, son históricamente los más estudiados, estos son los primates no humanos filogenéticamente más distantes de los humanos. El uso de prosimios como modelos de envejecimiento es limitado. El prosimio más utilizado en este campo es el lémur ratón gris (*Microcebus murinus*). La gran mayoría de las investigaciones específicas sobre el envejecimiento en simios también se han realizado en chimpancés, centrado principalmente en el envejecimiento cerebral y la senescencia reproductiva, esta especie es conocida por desarrollar muchas de las mismas enfermedades y afecciones relacionadas con la edad que los humanos.

El género de monos del viejo mundo, *Macaca*, con sus 23 especies reconocidas, es el género de primates no humanos más extendido geográficamente y el más utilizado en la investigación biomédica. Confirmando su utilidad como modelo del envejecimiento humano, los monos Rhesus exhiben un espectro de enfermedades asociadas con la edad que son similares a las de los humanos. Entre los monos del nuevo mundo, el tití común es el más prometedor para la investigación del envejecimiento. Al igual que el mono Rhesus, los titíes comunes desarrollan enfermedades y condiciones relacionadas con la edad similares a las de los humanos, incluidas la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. El tití es un modelo establecido para la neurociencia, las enfermedades infecciosas, la investigación del comportamiento, la obesidad y la biología reproductiva (Uno, 1997; Mansfield, 2003; Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium, 2005; Anderson y Colman, 2011; Messaoudi *et alii*, 2011; Tardif *et alii*, 2011; Languille *et alii*, 2012; Colman, 2018).

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es un trastorno genético caracterizado por síntomas de envejecimiento prematuro (Aguado *et alii*, 2019). Ha sido generado un modelo de primate no humano con HGPS usando un editor de bases. La edición de bases es una nueva técnica emergente de

edición del genoma para modificar un solo par de bases en sitios específicos del genoma. Se ha determinado la utilización con mayor frecuencia de la edición de bases en cigotos de mono para inducir cambios genéticos. Como los modelos de ratón no recapitulan por completo los fenotipos de enfermedades humanas, existe una necesidad apremiante de mejores modelos. Las ediciones de bases genéticas han ampliado las herramientas para generar modelos de primates no humanos, que son invaluable para la investigación básica y aplicada (Reddy *et alii*, 2020).

La clonación de primates no humanos es factible mediante transferencia nuclear de células somáticas utilizando células somáticas fetales, que podrían modificarse de manera eficiente mediante edición genética y detección *in vitro*, sin embargo, la clonación de primates no humanos por transferencia nuclear de células somáticas no ha logrado generar descendencia viva hasta el momento, el logro más cercano a la obtención de descendencia es una preñez de 80 días. Tal clonación permite la producción de monos genéticamente uniformes como modelos animales para la investigación básica en biología de primates y para estudiar mecanismos de enfermedades humanas y tratamientos terapéuticos. La generación *in vitro* de fibroblastos editados por genes podría permitir la generación de una gran cantidad de monos clonados con antecedentes genéticos uniformes. Esto es particularmente relevante para desarrollar modelos de monos para enfermedades humanas con defectos genéticos definidos que podrían usarse para estudiar los mecanismos de la enfermedad y probar posibles tratamientos terapéuticos. Los estudios básicos sobre la base genética de los rasgos específicos de los primates encontrarán en clones genéticamente uniformes de primates no humanos un modelo animal de laboratorio útil (Ng *et alii*, 2004; Sparman *et alii*, 2010; Rogers, 2016; Liu *et alii*, 2018).

El trasplante clínico de dientes en el mismo individuo (auto-trasplante) se ha convertido en un tratamiento aceptado con muy buen pronóstico a largo plazo. De la misma manera, el alotrasplante de dientes conduce invariablemente a la reabsorción de reemplazo irreversible de la raíz (con anquilosis) de todos los dientes aloinjertados, que es seguida por la pérdida del injerto. El alotrasplante de dientes conduce al rechazo inmunológico seguido de anquilosis y pérdida de función después de un período de tiempo variable. Estudios previos en monos Rhesus, han mostrado una supervivencia prolongada de los dientes alotrasplantados en monos con Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) compatibles en comparación con monos no

compatibles. En humanos, la coincidencia de MHC ha mejorado la supervivencia de órganos trasplantados como riñones y corazón. Sin embargo, incluso los hermanos con MHC compatibles inevitablemente desarrollarán anquilosis de los dientes alotrasplantados en ausencia de inmunosupresión. La mayoría de los monos desarrollaron anticuerpos contra el donante después del alotrasplante de dientes, incluso sin recibir transfusiones, pero no se muestra correlación entre la presencia de anticuerpos y la histopatología de los dientes trasplantados (Fong *et alii*, 1968; Shulman y Kalis, 1970; Riviere y Tarbox, 1980; Riviere, 1981; Riviere *et alii*, 1981; Schwartz *et alii*, 1987, 2022; Andreasen *et alii*, 1990).

MODELOS EN RATONES

Los ratones constituyen más del 95% de los animales de laboratorio utilizados en la investigación y se han convertido en el método de rigor para demostrar significancia biológica, ya que son animales que se caracterizan por ser fáciles de reproducir, manejar y alojar, además de que se puede tener una población adulta en poco tiempo y poseen características biológicas que han permitido modelar diferentes procesos tanto fisiológicos como de enfermedad (Sharif e Irshad, 2012; Ericsson *et alii*, 2013; Vandamme, 2014; Mukherjee *et alii*, 2022). Asimismo, existe una amplia disponibilidad de cepas o líneas genéticas y moléculas como anticuerpos y citocinas desarrollados en esta especie; dichas características permiten que sea un modelo muy eficiente debido a su costo-efectividad que ha reducido el uso de modelos animales más grandes (Sharif e Irshad, 2012; Gurumurthy y Kent Lloyd, 2019).

De acuerdo con la NIH (National Institutes of Health, por sus siglas en inglés) la domesticación del ratón empezó junto con la civilización de la humanidad. Desde ese tiempo se tienen registros de las observaciones respecto a las mutaciones en el color del pelo de los ratones; estos animales fueron criados como mascotas y esta crianza dio origen a los ratones híbridos que hoy en día conocemos. Asimismo, estos antecedentes permitieron relacionar lo observado por Mendel y sus leyes de la herencia y permitió que Haldane empezara a trabajar con el mapa genético del ratón y que para 1980 estuviera completo (NIH, 2002). Actualmente se sabe que la similitud de su genoma con el del humano es del 99%, lo que lo hace muy eficiente, además de que ha servido para establecer y obtener información funcional, por lo que es el modelo más utilizado en ensayos preclínicos (Vandamme, 2014).

La cría de líneas genéticas de ratones ha permitido que se tengan características biológicas como la resistencia o suscep-

tibilidad a ciertas enfermedades, lo que ha facilitado estudiar, por ejemplo, los perfiles de respuesta Th1 (C57BL/6) o Th2 (BALB/c); asimismo el desarrollo de técnicas de manipulación genética implementada en los ratones, ha permitido que en la actualidad se tengan disponibles otras especies transgénicas, entre las que podemos mencionar a los cerdos o al pez cebra (Ericsson *et alii*, 2013).

Gurumurthy y Kent Lloyd (2019) resaltan cuatro áreas de avance en el desarrollo de manipulación genética en el modelo de ratón: 1) Estrategias de mutación condicionada, 2) El uso de RNA de interferencia (RNAi) para silenciar genes (*knockdown genes*), 3) Transgénesis dirigida en cigotos transgénicos mediante recombinación homóloga y 4) el uso de endonucleasas programables en cigotos para la manipulación del genoma del ratón. Estos avances tecnológicos han permitido que los modelos de ratón disponibles en la actualidad sean lo más parecido a lo que sucede en el humano debido a la “humanización” de los genes o los alelos, así como ha sumado mayor entendimiento de las enfermedades a nivel genético (alelos de enfermedad) y del porqué se presentan permitiendo que las herramientas diagnósticas y los tratamientos disponibles sean más precisas y efectivos respectivamente. Hay que destacar que estas técnicas desarrolladas por la ingeniería genética en los ratones, son la base para el desarrollo de otras especies transgénicas que son utilizadas en diferentes áreas como: modelos de enfermedad, xenotransplantes, producción de alimentos de origen animal, producción de proteínas específicas por animales (*Transpharmers*) (Nishu *et alii*, 2020).

Diferentes autores han publicado guías para el desarrollo de ensayos de comportamiento para enfermedades neurodegenerativas (Puzzo *et alii*, 2014), cardíacas (Lindsey *et alii*, 2021), biomecánicas (Jepsen *et alii*, 2015), diferentes tipos de cáncer (He *et alii*, 2015), entre muchos otros que en conjunto desatacan la importancia de las condiciones necesarias para que los experimentos sean reproducibles (Singh *et alii*, 2016).

Pese al éxito en el uso de este modelo animal en diversos estudios, Justice y Dhillon (2016) indican que se deben considerar los siguientes puntos para evitar el sesgo en los resultados: a) La validación del modelo y la extrapolación de datos preclínicos al humano, ya que muchas veces los resultados observados en ratón no son extrapolables en el humano, una opción viable para disminuir las variaciones es el uso de modelos animales humanizados; b) Las causas más comunes de variación se relacionan con el ambiente de las instalaciones (condiciones experimentales, el tiempo que llevan los animales criándose en el lugar, así como la contaminación genética entre cepas);

para subsanar este problema los autores recomiendan utilizar múltiples camadas, además de que el experimentador debe ignorar el genotipo del animal para reducir lo más posible el sesgo; c) Advertencias de la mutagénesis condicional, los agentes inductores de mutaciones para generar animales *Knockout* tienen efectos en el genoma que deben ser considerados dentro de controles en los experimentos, para garantizar que el efecto observado es debido a la manipulación del gen y no a la técnica con la que se realizó; d) Estadística y uso de las tres R, debido a que los experimentos deben ser estadísticamente significativos y el empleo del sistema tres R podrían influir, se deberán emplear análisis estadísticos más robustos para subsanar ese punto.

Cualquier modelo animal debe reproducir fielmente el comportamiento del proceso biológico que se está estudiando y ser de fácil de manipulación; a pesar de que en la actualidad existen todavía algunos modelos murinos que no cumplen estas características, dichos modelos generan conocimiento valioso sobre la dinámica de las enfermedades; por lo que el análisis sistemático de las enfermedades que se trabajan es una opción viable para usarse como herramientas predictivas tomando en cuenta las limitantes del modelo y el fondo genético como un punto de control para ejecutar y reportar resultados reproducibles y confiables (Jepsen *et alii*, 2015; He *et alii*, 2015; Hay *et alii*, 2021).

Es importante destacar que a pesar de que existen estas dificultades en el desarrollo de las investigaciones, el uso de ratones como modelo ha permitido el avance en el combate a enfermedades, la generación de conocimiento y la innovación biomédica. Por ejemplo, la innovación de la cirugía oncológica aplicando xenotrasplantes marcados con sondas fluorescentes (FGS, por sus siglas en inglés) y la cirugía laparoscópica en modelos de cáncer pancreático con resultados que muestran que la resección de los tumores es más efectiva y la recidiva y metástasis fue menor; estos resultados son ampliamente alentadores para que en un futuro estos procedimientos sean realizados en humanos y lograr salvar vidas en un tipo de cáncer cuya tasa de supervivencia es del 10% (Metildi *et alii*, 2014).

Los ratones como modelo animal en la investigación tiene muchas ventajas, económicamente son fáciles de mantener y generan gran número de prole en corto tiempo; existe vasta información genética de esta especie desde que la secuenciación de su genoma se completó por Waterson *et alii* (2002), lo que ha dado como resultado el desarrollo de técnicas genéticas que en la actualidad son aplicadas en diferentes

especies que se usan como modelos de estudio (Bryda, 2013). Por lo anterior, podemos concluir que el ratón ha sido la base para el gran avance biotecnológico, generación del conocimiento, técnicas quirúrgicas y de tratamiento que ha permitido que la humanidad goce de salud y las enfermedades que hasta hace algunos años eran consideradas mortales y que en la actualidad se pueda sobrevivir a ellas.

MODELOS EN CONEJOS

El conejo (*Oryctolagus cuniculus*) perteneciente a la clase Mammalia y del orden Lagomorpha ha sido ampliamente usado en laboratorios durante aproximadamente 47 años, principalmente como modelo animal. Esta especie se ha utilizado en investigaciones de la rama biomédica, sobre todo en diversas áreas especializadas en investigación científica. Incluso en la medicina veterinaria y zootecnia, donde esta especie ha sido necesaria para ser empleada en la generación de conocimiento nuevo así como en el aprovechamiento de técnicas y prácticas especiales con el fin de obtener mejores resultados, por lo que este animal es considerado valioso y útil (Russell *et alii*, 1976).

El uso recurrente de esta especie ha generado especial atención por lo que se han implementado guías, manuales o publicaciones científicas que especifican algunas consideraciones que deben ser tomadas en cuenta para abordar el cómo debe ser su correcto manejo y cuidado en el laboratorio, por ejemplo: se debe considerar la raza y su tamaño ya que en el caso de vías de sangrado e inoculación un tamaño adecuado permite un mejor manejo y manipulación de los animales, y con ello se facilita la extracción de muestras e inyecciones; siendo de mayor problema las razas grandes, porque se dificulta su manejo, manipulación y se aumenta la demanda de alimento para su mantenimiento (Russell *et alii*, 1976; Fuentes Paredes *et alii*, 2010).

Los conejos han sido empleados principalmente como modelo en una amplia gama de investigaciones científicas biomédicas o académicas, algunos ejemplos de ello son: 1) Cirugías cardiovasculares y estudios de hipertensión, 2) Enfermedades infecciosas e inmunológicas, teratología, arteriosclerosis, serología y, 3) Con fines pedagógicos para anatomía, fisiología experimental y nutrición (Cardona, 2003; Abbasi *et alii*, 2009; Zárate *et alii*, 2016; Díaz-Sánchez *et alii*, 2020; Hernández González y Quintana Utra, 2020).

También han sido usados en estudios efectuados con la intención de realizar la determinación de pirógenos de preparados farmacéuticos (Cotías *et alii*, 1993), para la preparación

de antisueros (Lamprea *et alii*, 2010) y en pruebas de toxicidad de drogas y productos biológicos (Gámez *et alii*, 2005). Anteriormente el conejo se empleaba en ensayos de rutina y de diagnóstico, al igual que en pruebas de irritantes cutáneos y oculares, debido a que esta especie presenta una alta sensibilidad en productos de belleza principalmente, aunque en la actualidad su uso ha sido reemplazado por otras técnicas (Madariaga *et alii*, 2006).

Entre otras aplicaciones, el conejo también ha sido usado para cría de moscas tsétsé y como modelo apropiado para estudios en reproducción y embriología, para *screening* de agentes embriotóxicos, teratogénicos y sobre todo para el estudio de anticonceptivos orales debido a que en esta especie la hembra es ovuladora inducida y no tiene un ciclo estral bien definido, la gestación es corta y en el caso del macho el semen es fácil de recolectar (Peñaranda-Parada *et alii*, 2011).

Entre los avances relevantes derivados del uso de conejos, destacan los obtenidos en el entendimiento de la arteriosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares sobre todo porque han servido como modelo en el estudio de patologías cardiovasculares, debido a que esta especie desarrolla rápidamente lesiones ateromatosas si se implementan alimentos ricos en colesterol. Por lo que su importancia en utilizar a la especie radica en que, al analizar este tipo de lesiones, se presenta un mayor contenido de lípidos y una mayor respuesta inmunológica (por macrófagos) que lo que comúnmente se observa en el ser humano. Además, el daño vascular inducido permite observar lesiones más estables y uniformes en tamaño y distribución; por lo tanto, estas características hacen del conejo una especie apropiada para el desarrollo de un modelo aterogénico (Ferrer *et alii*, 2010).

Otro de los avances relevantes se relaciona con la cirugía laparoscópica, debido a que esta técnica propone nuevos desafíos para los especialistas en este tema, principalmente en pediatría, por ello es importante el desarrollo de habilidades en este tipo de técnicas para mejorar la destreza de los cirujanos, sobre todo antes de trabajar directamente en los pacientes. Para ello, se han diseñado distintas técnicas prácticas que favorecen el adiestramiento tanto en un ambiente controlado (cajas de entrenamiento, simuladores virtuales o cirugía robótica) como en tejido vivo. La cirugía laparoscópica ha supuesto un gran avance médico en los últimos 20 años. La tendencia a realizar cirugía mínimamente invasiva ha dado lugar a que los cirujanos desarrollen cambios en sus técnicas quirúrgicas, adoptando la vía laparoscópica en casi todas ellas. Por lo tanto, el conejo es la especie más adecuada para la

práctica en cirugía laparoscópica pediátrica, porque permite realizar y simular distintos procedimientos quirúrgicos a bajo costo (Hernández Rivero *et alii*, 2012).

En el caso de la bioingeniería ósea, el conejo es biológicamente similar al humano y se ha aceptado como modelo animal para su práctica. Su uso ha permitido el desarrollo de una técnica quirúrgica que propone separar total o parcialmente el tejido óseo (resección) y realizar una reconstrucción maxilofacial. Esta técnica figura como una opción los más cercana posible a los métodos reconstructivos empleados en cirugía resectiva maxilofacial, con resultados positivos donde los injertos óseos son sometidos a los procesos normales de la masticación y de las distintas funciones orofaciales como por ejemplo: succión, deglución, habla, fonación y expresiones faciales como besar y sonreír (Alister *et alii*, 2017).

En cirugía veterinaria experimental hay una tendencia en la que se aplican técnicas tanto innovadoras como tradicionales, sobre todo para ser implementadas en la docencia, practicándose por mayor facilidad en animales pequeños que son utilizados como modelos. Para ello, estos animales deben cumplir con características anatómicas similares a otras especies de mayor tamaño (ejemplo, el perro) pero que sean más fáciles de usar, manipular y manejar. Por lo tanto, el conejo, dada sus características morfológicas en su sistema digestivo (estómago), el cual tiene una irrigación y ubicación muy similar a la del perro, es un excelente modelo animal para este tipo de propósitos sobre todo porque es una especie comúnmente utilizada en experimentos (Halabi *et alii*, 2012).

Con este pequeño recuento de información podemos confirmar una vez más que, los conejos en la actualidad han fungido de manera notable, considerable y valiosa en los avances científicos y en las distintas áreas de investigación.

MODELOS EN COBAYOS

El cuy, cuyo, cobaya o cobayo, conejillo de indias o guinea pig (*Cavia porcellus*) es un animal mamífero roedor de talla pequeña que es dócil y fácil de manejar. Esta especie es herbívora monogástrica, es decir, en su estómago se inicia la digestión enzimática mientras que en el ciego se realiza la fermentación bacteriana de forrajes y granos. Las cobayas también son aprovechadas por su carne y subproductos, aunque de igual manera se han empleado como mascotas y como modelo animal en laboratorios. Otra de sus utilidades ha sido en la industria del curtido. Finalmente, sus desechos (materia fecal) mezclados con vegetales y con el orín, pueden crear un excelente abono orgánico (Chauca de Zaldívar, 1997; Argote *et*

alii, 2007).

La primera evidencia experimental que se tiene del empleo de las cobayas fue en 1780 por Lavoisier quien realizó experimentos, junto con Laplace, para medir la producción de calor. Ambos investigadores crearon instrumentos de calorimetría para medir el desprendimiento de calor producido por la respiración del roedor y asumieron que esta cantidad desprendida es la causa de la conservación del calor en el organismo a través del proceso de respiración (Castro, 2008).

El uso de las cobayas en experimentación deriva de sus cualidades, entre ellas que tienen muchas semejanzas biológicas con los humanos, lo que los vuelve ventajosos en muchos campos de investigación, por lo que se han utilizado como animales de experimentación durante siglos. Las cobayas son los roedores más importantes en el laboratorio, sobre todo para realizar ensayos de fabricación y control de medicamentos, también han sido relevantes en investigaciones de nutrición debido a sus altos requerimientos que tienen de vitamina C (OPS, 1968; Gary, 2016).

El uso de las cobayas en investigación ha contribuido con distintos premios Nobel de medicina entre ellos los descubrimientos de la vitamina C, la bacteria de la tuberculosis y la adrenalina, así como con el desarrollo de vacunas para la difteria y la tuberculosis, el reemplazo de válvulas cardíacas, transfusión de sangre, diálisis renal, antibióticos, anticoagulantes y medicamentos para el asma (Gary, 2016). En la actualidad, se siguen aprovechando a las cobayas en la investigación biomédica, en especial en investigaciones relacionadas con los sistemas respiratorio, nervioso e inmunológico.

Otras de las principales áreas en las que se emplean los cobayos en la investigación son: 1) En alergias y enfermedades respiratorias: La reacción alérgica extrema, el shock anafiláctico descubierto por Charles Robert Richet en 1913 (Tan y Yamanuha, 2010), ha sido estudiado ampliamente en las cobayas, ya que en ellas se presenta esta reacción de forma más directa e intensa que la mayoría de las demás especies. Las vías aéreas del sistema respiratorio de las cobayas son sensitivas a los alérgenos, siendo la especie adecuada para estudios del asma, así como en estudios de toxicidad e inocuidad de fármacos y productos químicos (Andersen y Maibach, 1985; Ko *et alii*, 2010). 2) En investigación nutricional: estos roedores requieren de la incorporación de vitamina C en su dieta, así como una alta demanda de ácido fólico, arginina, tiaminas y potasio, lo que los vuelve útiles en estudios de nutrición. Por otra parte, estos animales benefician estudios relacionados con el colesterol y metabolismo de lipoproteínas por poseer

colesterol con lipoproteínas de baja densidad. 3) En audición: la estructura del oído de las cobayas es muy similar al de los humanos, presentando un rango de audición parecido a estos últimos, donde también presentan el reflejo de Preyer utilizado para la sordera (Kawamoto *et alii*, 2003). Un descubrimiento importante fue en 1961 con Georg von Békésy, quien consiguió el Premio Nobel por describir los mecanismos de la cóclea de las cobayas (Olson *et alii*, 2012). Por lo tanto, las cobayas han sido el modelo animal preferido desde hace varios años atrás, para estudiar sistemas auditivos. 4) En enfermedades infecciosas: su sensibilidad a infecciones hacen a las cobayas aptas para emplearlas como modelo, porque además presentan semejanzas con los seres humanos en su sistema de defensa inmunológico, siendo en conclusión importantes para el estudio de enfermedades infecciosas (Noguchi, 1919). 5) En pruebas de seguridad: estos roedores al presentar una gran semejanza con el humano en su sistema inmunitario, y particularmente hablando de su sensibilidad cutánea, provocó su uso extendido para testar reacciones alérgicas de la piel (Tolderlund *et alii*, 1967; Swiontek *et alii*, 2021).

Las cobayas también han tenido gran influencia en otras investigaciones relacionadas con el sistema inmunológico. Por ejemplo, recientemente se ha hecho el uso de animales adultos con el fin de valorar la respuesta inmune específica contra antígenos expuestos por la vía inhalatoria, el propósito ha sido emplear un antígeno nuevo en la prueba desencadenante bronquial y valorar los hallazgos en la reacción de hipersensibilidad en asmáticos atópicos (Alonso *et alii*, 2003). El beneficio principal de estos estudios es determinar las posibilidades y los alcances que tiene este antígeno en el desarrollo de otros fenómenos inflamatorios pulmonares no identificados previamente, sobre todo si pensamos en aquellas personas con diversas actividades (naturalistas, espeleólogos, biólogos o científicos) los cuales se exponen a distintos agentes externos (por ejemplo, quienes realizan expediciones en cavernas o lugares altamente contaminados con heces de murciélagos).

La cobaya también es apropiada para estudios audiológicos y de cirugía de cuello, debido a sus características anatómicas fisiológicas (Arch-Tirado *et alii*, 2005). Esto es porque el oído medio de las cobayas es grande en comparación con otros animales utilizados en este tipo de investigaciones. Esta característica anatómica facilita el proceso quirúrgico por diferentes vías (retroauricular, submaxilar e intratimpánica) y de esta manera se puede acceder al oído interno sin complicaciones y sin pérdida significativa de sangre. Asimismo, las

cobayas son propuestas como modelo para estudios laringológicos, por su morfología parecida a la del ser humano y por su gran variedad de vocalizaciones, que poseen desde su nacimiento. Es así, como estos organismos han fortalecido, en general, los estudios audiológicos y foniatrícos.

Las cobayas son una especie muy susceptible al bacilo tuberculoso siendo así estos roedores de gran aporte científico para el conocimiento de la tuberculosis. Esto se evidencia, desde 1927, cuando comenzó a detallarse esta enfermedad y se hizo el uso del término de latencia en tuberculosis (asumiéndose como la presencia de bacilos vivos en tejidos del huésped, con ausencia de signos y síntomas clínicos), término que permitió caracterizarla. Sobre todo, porque esta micobacteria puede adaptar su metabolismo para mantenerse viva con baja o nula replicación, dificultando su eliminación de los tejidos con fármacos antituberculosos y permaneciendo inadvertida al reconocimiento y eliminación por el sistema inmunológico. Este término fue inicialmente propuesto por Opie y Aronson, quienes reportaron la presencia de micobacterias de las cuales pudieron recuperar microorganismos vivos después de inyectar homogenizados de estos tejidos y producir la enfermedad con la ayuda de cobayas (Barrios Payán *et alii*, 2010).

El uso de las cobayas como modelo no solo ha auxiliado al progreso de la medicina humana, también de la medicina veterinaria al emplearlas como modelos para el estudio en la Hematuria Vesical Enzootica Bovina (HVEB). Esta enfermedad se distribuye en todo el mundo y su naturaleza es tóxica. Esta ocurre porque el bovino come *Pteridium aquilinum*, que es un helecho con características tóxicas, carcinogénicas y mutagénicas, especialmente para la vejiga urinaria del animal. Para estudiar a la HVEB, se cuenta con el uso de cobayas como modelo animal por presentar semejanzas fisiológicas con los bovinos, tales como ser herbívoros y contar con un pH alcalino en la vejiga. Estas características favorecen la replicación de esta enfermedad en las cobayas en un periodo corto, donde además el acceso a los órganos afectados permite caracterizar las lesiones anatomo-patológicas con respecto a su origen blastodérmico (Ramos *et alii*, 2012).

En odontología, el uso de las cobayas como modelos se ha realizado con el objetivo principal de evitar dificultades en la cicatrización postquirúrgica utilizando diferentes tratamientos. Debemos considerar que la cicatrización es muy importante en el ámbito quirúrgico y odontológico, donde a su vez, los medicamentos que son recetados a los pacientes llevan a un agotamiento gradual de las reservas de vitaminas y de otros nutrientes esenciales en el cuerpo. De tal forma que el éxito de

una cirugía no son solo las técnicas aplicadas, ni cuidados postquirúrgicos, siempre será necesario coadyuvantes, fármacos o una alimentación específica que permita cubrir los requerimientos del paciente, un ejemplo específico sería el ácido ascórbico poco utilizado en odontología a pesar de los múltiples beneficios. Es aquí donde las cobayas adquieren relevancia, puesto que se ha determinado que la administración de ácido ascórbico en dosis altas en estos roedores contribuye a mejorar el proceso de cicatrización e inflamación impidiendo la aparición de infecciones en un 92.9 %. Este tipo de estudios lograron demostrar que la administración de ácido ascórbico, 15 veces mayor a su requerimiento, por tres días, aumenta en un 139 a 166% la formación de fibroblastos con un 75% de formación de fibras colágenas, formación de tejido esencial en la cicatrización (Arévalo Pujos, 2014; López Cazo, 2017).

La osteoartritis (OA) es una patología asociada al dolor crónico y, a pesar de ser estudiada desde hace varias décadas, aún se desconocen muchos aspectos esenciales de dicha fisiopatología. Esto ha impulsado la búsqueda de opciones terapéuticas capaces de controlar el dolor de manera eficaz y segura. Por lo anterior, se ha considerado que el uso de modelos animales para el estudio de la OA son una alternativa útil, que permitirá una mejor comprensión de la etiopatogenia, el desarrollo de posibles biomarcadores y para la creación de posibles tratamientos. El principal problema es que, no se ha logrado concretar un modelo o procedimiento técnico único, que sirva para estudiar la gran variedad de cambios estructurales y sintomáticos que suceden en el paciente a lo largo de la enfermedad. Es por ello que, para buscar posibles soluciones se han empleado modelos de OA en especies animales como la rata y el ratón, aunque también se emplean cobayas y conejos debido a su pequeño tamaño, fácil mantenimiento, menor costo tanto de adquisición como de mantenimiento, sin olvidar la relevancia que tienen las cuestiones éticas (García-Partida *et alii*, 2021). Como podemos resumir, al igual que los conejos, las cobayas tienen un rol esencial e imprescindible en el progreso de la investigación científica y de la educación, por lo que es necesario reconocer el valor extenso que tiene esta especie en el desarrollo y el avance científico de forma histórica.

MODELOS EN AVES

Las aves son una especie precocial, de fácil manejo y muy adaptable al ambiente del laboratorio. Su uso en la investigación se caracteriza por ser económico y de gran disponibilidad. Además, existe vasta información en cuanto a sus necesidades nutricionales, crianza y alojamiento. A pesar de que las aves no

son mamíferos y su genoma posee el 70% de homología respecto del humano, sus características diurnas, la complejidad en la captación de colores, así como características inherentes a su anatomía como abundancia en conos y tejido de la retina los ha posicionado como el modelo mayormente usado para trastornos oculares como la ceguera hereditaria, cataratas, glaucoma y la retinopatía diabética (Shi *et alii*, 2014).

Las aves han sido utilizadas para el estudio en áreas como inmunología, virología, enfermedades infecciosas o crónicas degenerativas (algunas las desarrollan espontáneamente), embriología, desarrollo de vacunas y toxicología. El Cuadro 2 muestra la especie de ave y el tipo de estudio para el que ha sido utilizado el modelo aviar (Tregaskes y Kaufman, 2021).

Las características del genoma aviar han permitido entender procesos en la regulación del genoma humano relacionados con la salud, así como para la innovación en agentes quimioterapéuticos y el estudio de agentes tóxicos del ambiente (Beacon y Davie, 2021). El desarrollo de aves transgénicas comenzó en 1989, cuando Bosselman *et alii* (1989) modificaron embriones de pollo por primera vez, mediante transducción utilizando vectores de retrovirus aviares. Actualmente se tienen disponibles técnicas que han permitido realizar análisis *in vivo* relacionados con la biología del desarrollo y la innovación en técnicas de trasplantes a través del uso de proteínas fluorescentes. El uso de las tecnologías antes mencionadas o algunas otras disponibles como la manipulación de células germinales mediante ingeniería genética o el uso de vectores de lentivirus o transposones, así como el uso de la tecnología CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas*) tienen gran impacto en la generación de conocimiento y el entendimiento de procesos biológicos y la mejora de las técnicas de producción de alimentos de origen animal (Schock *et alii*, 2016).

Con respecto a la investigación en cáncer de ovario (CO) las aves han sido un modelo animal ampliamente utilizado ya que estos animales desarrollan la enfermedad espontáneamente y se asocia a eventos relacionados con la ovulación, tanto en gallinas como en mujeres (Nassar, 2018); el uso de este modelo animal trae consigo muchas ventajas, ya que en la actualidad no existe un modelo de CO espontáneo en mamíferos. Las estirpes de gallinas Cornell C y K tienen diferentes concentraciones de estrógenos en sangre, así como diferente expresión de la subunidad alfa de la inhibina (mRNA) de las células de la granulosa, lo que puede ser considerado como base molecular para la presentación del CO (Johnson y Giles, 2006). Otro

Cuadro 2. Aves y su área de estudio.

Especie de ave	Áreas de estudio
Gallina doméstica (<i>Gallus domesticus</i>)	Cáncer de ovario, arterioesclerosis, hipertensión, metabolismo del colesterol y la distrofia muscular
Codorniz y Codorniz japonesa (<i>Coturnix coturnix</i> y <i>Coturnix japonica</i>)	Mismos procesos biológicos que la gallina doméstica, biología reproductiva, comportamiento social y reproductivo, funciones genéticas.
Psitácidos (<i>Melopsittacus undulates</i> , <i>Psittacus erithacus</i>)	Técnicas diagnósticas en medicina veterinaria, comportamiento, cognición y habilidades de comunicación, envejecimiento y estudios sensoriales.
Paseriformes (<i>Taenopigya guttata</i> , <i>Sturnus vulgaris</i> y <i>Sturnus roesus</i> , <i>Passer domesticus</i>)	Envejecimiento, neurobiología (lenguaje, aprendizaje y memoria) debido a que la comunicación de estas especies es a través del canto, dimorfismo sexual, comportamiento propio de la especie
Columbiformes (<i>Columba livia</i>)	Fisiología comparativa, neuroanatomía, neuroendocrinología, aterosclerosis, comportamiento propio de la especie
Strigiformes (<i>Tyto alba</i>)	Neuroanatomía, visión, audición, mecanismos de aprendizaje y mapeo del espacio auditivo.

ejemplo que podemos mencionar respecto a este tema es la búsqueda de agentes quimiopreventivos para disminuir la incidencia y muertes de mujeres en el mundo debido a esta enfermedad. El empleo de píldoras anticonceptivas (Provera o Levonogestrol) han demostrado tener una reducción en la presentación de cáncer de ovario y oviducto, siendo estos resultados independientes a eventos relacionados con la ovulación (Rodríguez *et alii*, 2013).

MODELOS EN EMBRIÓN DE POLLO

Se ha encontrado que los estudios en embrión de pollo datan de hace dos mil años, los egipcios y griegos se dedicaban

a estudiar las fases de desarrollo de estos, lo que permitió que posteriormente investigadores como Harvey o Malpighi en los años 1600 describieran la existencia de los vasos sanguíneos o las islas de sangre (Islas de Pander, oWolff). Así mismo, el embrión de pollo ha servido para estudiar mecanismos del desarrollo relacionados con defectos del tubo neural, condiciones teratogénicas y diferenciación celular, desarrollo de vacunas, así como trastornos oculares ya que se ha encontrado que los embriones de pollo poseen fotorreceptores de los conos funcionales (Jaffredo y Yvernogeanu, 2014; Shi *et alii*, 2014; Nassar, 2018; Vilches-Moure, 2019).

Los embriones de pollo se han usado como modelo para el estudio de la diabetes, este tipo de estudios demostraron en los embriones la presencia de biomarcadores de diabetes, el aumento de glucosa en plasma, cambios en la fisiología de la retina, el desarrollo de cataratas y retinopatías (Shi *et alii*, 2014). Por otro lado, un grupo de investigación desafió con γ -coronavirus, IBV y con diferentes dosis de dexametasona y filgrastima, lo que produjo alteraciones macro y microscópicas en los tejidos y efectos sobre las células sanguíneas como sucede en animales adultos y otras especies de mamíferos; dichos hallazgos indican que dichas alteraciones dependen de la especie, de la edad de desarrollo del embrión y que estos cambios son inherentes al modelo (Sommerfeld *et alii*, 2022). Este tipo de estudios hacen hincapié en la importancia de la estandarización del uso del embrión de pollo como modelo de estudio para que haya reproducibilidad y los resultados sean confiables; aprovechando al mismo tiempo las ventajas que representa su uso a los 12- 18 días de incubación, la disponibilidad de un gran número de embriones en un tiempo corto, su fácil manejo y espacio mínimo para su alojamiento.

El uso del modelo aviar en la investigación, ya sea que se trabaje con aves adultas o con embriones ha impactado notablemente en la vida de la humanidad, mejorando en diferentes aspectos de la vida de la sociedad como el desarrollo de vacunas que han permitido la erradicación de diferentes enfermedades, alargar el promedio de vida de las personas que desarrollan cáncer, entender el por qué se presentan los trastornos del desarrollo, como se regula el genoma y no menos importante la producción de alimentos de origen animal en un menor tiempo sin la necesidad del uso de sustancias dañinas a la salud.

MODELOS EN PORCINOS

Los primeros registros del uso de cerdos (*Sus scrofa*) como modelo datan del 130 AD al 201 AD y corresponden a estudios sobre fisiología que fueron realizados por Galen y que permitieron establecer las bases para la práctica médica (Zutphen *et alii*, 2001). En un inicio, el uso de los cerdos como animales de laboratorio fue difícil para los investigadores, debido a la falta de experiencia en el trabajo con esta especie, a una inadecuada interpolación de los procedimientos realizados en otras especies y a una mala selección de la raza, lo cual desanimó a muchos a recurrir a esta especie como modelo. Sin embargo, las características anatómicas y fisiológicas que comparten los cerdos y los humanos hicieron que remplazaran el uso de otras especies y que sean el principal modelo animal para adquirir

las habilidades necesarias en técnicas quirúrgicas que son usadas en la práctica clínica en humanos desde hace muchos años (Swindle, 1984; Swindle *et alii*, 1988).

Probablemente, la principal similitud reside en el sistema cardiovascular, el cual se ha descrito por múltiples autores como análogos casi exactos, pues las analogías entre estas dos especies van desde el desarrollo y las características histológicas del miocardio hasta el funcionamiento del sistema completo. Por ejemplo, la forma en que realizan el suministro de la sangre y la distribución del riego sanguíneo coronario son iguales, incluso las características de cicatrización de heridas son prácticamente idénticas entre estas dos especies. De hecho, las válvulas cardíacas de los cerdos se han utilizado en humanos durante años (Ehler *et alii*, 1985; Hughes, 1986; Swindle *et alii*, 1986).

Las similitudes entre los cerdos y los humanos son muchas, entre las cuales se incluye el desarrollo de algunos órganos (el hígado, el páncreas y la piel principalmente), los hábitos alimentarios y la fisiología digestiva, la anatomía y fisiología renal, la fisiología respiratoria y cardíaca, la respuesta inmune. Incluso, también son similares en el desarrollo los comportamientos sociales y de algunas enfermedades que se manifiestan en los humanos y que emplean como modelo cerdos genéticamente modificados (Kenmochi *et alii*, 1994; Tumbleson y Schook, 1996; Swindle *et alii*, 1988; Lunney, 2007; Perleberg *et alii*, 2018).

Los primeros estudios que sentaron las bases para el uso de los cerdos en el trasplante de tejidos y órganos se realizaron en los 70's. En esta década se generó la primera línea homocigótica de cerdos miniatura para alelos del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC), lo que permitió determinar la homología entre el MHC de cerdos miniatura y los del hombre y el ratón (Sachs *et alii*, 1976). A partir de esto, se demostró que las diferencias genéticas en el MHC causan el rechazo de aloinjertos de piel y renales, así como que las similitudes genéticas en el MHC conducen a una tolerancia sistémica. Estos hallazgos condujeron a explorar la posibilidad de utilizar tejidos y órganos de cerdos en humanos. Como resultado, desde hace años se utilizan válvulas cardíacas de los cerdos en humanos y actualmente se realizan estudios para lograr el xenotrasplante de órganos porcinos a los humanos. La presencia del antígeno disacárido galactosa- α -1,3-galactosiltransferasa en las células del cerdo hacen que se manifieste un rechazo hiperagudo por acción de las proteínas del complemento.

En estudios recientes se ha reportado la generación de cerdos con el gen *knockout* de la α -1,3-galactosiltransferasa; el corazón, riñón y tejido tímico de estos individuos *knockout* se ha utilizado para su xenotrasplante en babuinos, logrando resultados alentadores que establecen bases sólidas para el xenotrasplante de órganos porcinos a los humanos, con ello, muchas vidas humanas podrían salvarse (Leight *et alii*, 1978; Kirkman *et alii*, 1979; Kuwaki *et alii*, 2005; Yamada *et alii*, 2005).

Desde que se conocen todas estas similitudes, los cerdos se han convertido en un modelo apropiado para una gran diversidad de estudios, entre los que destacan el trasplante de órganos y el entrenamiento en diversas técnicas quirúrgicas (Smith y Swindle, 2006). Recientemente, los cerdos jugaron un papel muy importante en el entendimiento de la enfermedad de la COVID-19 y en el desarrollo de ventiladores mecánicos que fueron pieza clave para la recuperación de pacientes durante la pandemia (Cressoni *et alii*, 2016; Dhanani *et alii*, 2020; García-Castro *et alii*, 2021; Wankum *et alii*, 2021; Ziegler *et alii*, 2021). En el Cuadro 2, se listan algunos ejemplos como muestra de la diversidad de estudios que se han realizado en esta especie y que han contribuido al avance científico en diferentes áreas y al cuidado de la salud de los humanos.

MODELOS EN PEZ CEBRA

El pez cebra (*Danio rerio*) se ha convertido en un modelo ampliamente utilizado durante las últimas cuatro décadas. Su atractivo como sistema experimental se deriva de una serie de factores que están empujando al pez cebra al frente como sistema modelo para la investigación biomédica. Esto debido a que el embrión de pez cebra es transparente durante sus primeros días y puede permanecer transparente por más tiempo con tratamiento químico o como cepas no pigmentadas, lo que permite observar los procesos *in vivo* sofisticados (Figura 1) (Kettunen, 2020). Este modelo animal parece ser una alternativa para estudios de investigación biomédica básica, gracias a su alta fecundidad, su rápido desarrollo desde el embrión hasta su forma adulta y el bajo costo de reactivos e insumos necesarios para su reproducción y crianza. Adicionalmente, las ventajas del pez cebra incluyen el bajo costo en cuanto al tiempo, a la infraestructura y al dinero que requiere, en comparación con otras especies (Matthews y Varga, 2012; Vargas-Vargas y Vargas-Vargas, 2017). Un criterio clave en la selección de un modelo de enfermedad apropiado es su similitud genética con los humanos y el pez cebra posee al menos un gen ortólogo del, aproximadamente, 71% de los genes codificadores de proteínas humanas (Busse *et alii*, 2020). Conjuntamente, tiene más del 82% de los genes asociados a enfermedades

en humanos que tienen ortólogos identificables en el pez cebra (Gawel *et alii*, 2020).

Muchas instituciones utilizan el pez cebra para investigación, ensayos o bien en la docencia, estos financiados por servicios de salud pública y acreditado por la Asociación de Evaluación y Acreditación de Laboratorio Cuidado Animal Internacional. Por lo tanto, estas instituciones utilizan la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio como base para diseñar, implementar y evaluar el programa para el cuidado y uso del pez cebra (Matthews y Varga, 2012; National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011). Por otra parte, se considera que los embriones de pez cebra en las primeras etapas de desarrollo (antes de los 5 días posteriores a la fertilización) experimentan poco o ningún dolor y, por lo tanto, no están protegidos por las normas de experimentación con animales, lo que los convierte en un modelo de reemplazo útil para los modelos de mamíferos, como ratones y ratas (Strähle *et alii*, 2012).

Este modelo se ha utilizado para diversas investigaciones, por lo que, todo aquel investigador que realice experimentación en este pez cebra, tiene que cuidar el buen trato del animal. También se necesita investigación sobre su crianza, manejo y atención veterinaria para brindar una atención más humana y consistente, lo que conlleva a minimizar la variabilidad, lo que podría afectar los resultados de la investigación. Los métodos de anestesia y los métodos de eutanasia son dos áreas críticas que requieren la atención de los técnicos de cuidado animal, investigadores y veterinarios por igual para garantizar el cumplimiento y el trato humano. Diversos estudios donde utilizan este modelo deben tomar en cuenta los métodos de anestesia y eutanasia, que se enfoquen en la capacidad de inducir la pérdida de la conciencia y la muerte sin causar dolor, angustia, ansiedad o aprensión (Matthews y Varga, 2012).

El pez cebra tiene varias ventajas que hacen de esta especie un modelo valioso para la neurobiología, para la investigación de la epilepsia, las ventajas importantes incluyen la capacidad de realizar, análisis de comportamiento de alto rendimiento utilizando sistemas de seguimiento de video automatizados, grabaciones electroencefalográficas (EEG) en peces larvales y adultos, e imágenes cerebrales *in vivo* por medio de la actividad-reporteros bioluminiscentes/fluorescentes dependientes, estas características hacen del pez cebra un modelo útil para estudiar la epileptogénesis y realizar un cribado de alto rendimiento de compuestos con potencial antiepiléptico o anticonvulsivo (Afrikanova *et alii*, 2013; Dinday y Baraban,



Figura 1. Edades del pez cebra. A) Embriones de pez cebra, aproximadamente 24h después de la fertilización. B) Larva de pez cebra mutante sin rayas, aproximadamente 72h post-fertilización. C) Pez cebra adulto macho (Kettunen, 2020).

2015; Gawel *et alii*, 2020; Tiraboschi *et alii*, 2020).

Las enfermedades neurodegenerativas son una gran amenaza para la salud humana. Con el aumento de la población anciana, estas enfermedades dependientes de la edad son cada vez más frecuentes (Heemels, 2016). El pez cebra ha sido utilizado para recrear enfermedades como el Parkinson (inducido por neurotoxina; modelos de Enfermedad de Parkinson Genética), el Alzheimer (inducida por agentes neurotóxicos; metales y Alzheimer, Alzheimer mediada por tecnología genética), enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebral (Karlovich *et alii*, 1998; Paquet *et alii*, 2009; Hwang *et alii*, 2013; Matsui *et alii*, 2014; Sullivan *et alii*, 2016; Xu *et alii*, 2016; Bhattarai *et alii*, 2017; Lin *et alii*, 2018; Barnhill *et alii*, 2020). El pez cebra se ha utilizado también para modelar las interacciones intestino-cerebro, sin embargo, la anatomía macroscópica del intestino del pez cebra difiere significativamente de la de los humanos: además de la cavidad oral y la faringe, el sistema gastrointestinal se simplifica en un solo tubo que se ensancha en el extremo rostral, por lo que el pez cebra carece de un estómago diferenciado o intestinos grueso y delgado (Menke *et alii*, 2011). Además, el pez cebra no puede recapitular completamente el comportamiento humano y mostrar algunas diferencias entre las especies de los mamíferos tanto en la morfología como en la fisiología del cerebro (Kalueff *et alii*, 2014). El pez cebra se convierte rápidamente en una especie modelo útil para generar conocimientos importantes sobre la interacción entre las funciones intestinales y cerebrales en la salud y la enfermedad. Sin embargo, esto requiere de más estudios de interacciones cerebro-intestino utilizando el modelo de pez cebra (de Abreu *et alii*, 2019).

Los trastornos fibróticos, que incluyen diversas enfermedades cardiovasculares (ECV), cirrosis hepática y enfermedad renal crónica (ERC), se caracterizan por una acumulación progresiva e irreversible de matriz extracelular en los órganos afectados, eventualmente, este exceso de tejido fibrótico

afecta la función del órgano, lo que puede resultar en una situación potencialmente mortal (Fang *et alii*, 2017; Webster *et alii*, 2017; Sk *et alii*, 2019; Wang *et alii*, 2021). Existen diferentes modelos en pez cebra en los cuales se reproducen diferentes alteraciones patológicas como modelo para fibrosis cardíaca (modelo para la resección del vértice ventricular y modelo de fibrosis cardíaca para criolesión), como modelo de fibrosis hepática (enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática inducida químicamente, fibrosis hepática genética), fibrosis pancreática, fibrosis pulmonares y fibrosis inducidas por radiación (Epperly *et alii*, 2003; Schnabel *et alii*, 2011; Dickover *et alii*, 2013; Schiavone *et alii*, 2014; Lin *et alii*, 2015; Oh *et alii*, 2018; van der Helm *et alii*, 2018; DeRossi *et alii*, 2019; Guo *et alii*, 2021; Wang *et alii*, 2021). Gerlai *et alii* (2000) utilizaron al pez cebra como modelo genético conductual para estudiar los efectos del alcohol, en donde concluyó que este modelo es útil para comprender los estudios biológicos de los efectos del alcohol, de la mano de los estudios conductuales, neurobiológicos y genéticos.

El metabolismo del pez cebra es comparable con el metabolismo de los ratones y los humanos, así como el nivel de la glucosa en sangre en el pez cebra es similar al de los humanos (40–300 mg/dL). En los humanos la producción de insulina es estimulada por niveles altos de glucosa, esto también sucede en el pez cebra. El páncreas del pez cebra comparte su estructura y función básicas con el páncreas de los mamíferos y, al igual que en los mamíferos, las células endocrinas del páncreas del pez cebra regulan el metabolismo de la glucosa a través de la secreción de insulina, somatostatina y glucagón. Por lo que es modelo de diabetes mellitus Tipo I y Tipo 2 (Elo *et alii*, 2007; Kinkel y Prince, 2009; Eames *et alii*, 2010; Intine *et alii*, 2013; Zang *et alii*, 2017; Krishnan y Rohner, 2019).

Cuadro 2. Uso de modelos porcinos y su área de impacto

ÁREA DE IMPACTO Y MODELO	REFERENCIAS
Cardiología Ingeniería de tejidos de vasos sanguíneos; arterosclerosis; infarto del miocardio; modelos cardiacos <i>ex vivo</i> ; entrenamiento e innovación en procedimientos quirúrgicos.	Laske <i>et alii</i> , 2005; Bedoya <i>et alii</i> , 2006; Luo <i>et alii</i> , 2017; Añez Simón <i>et alii</i> , 2019; De Nisco <i>et alii</i> , 2021; Sturek <i>et alii</i> , 2020; Deppen <i>et alii</i> , 2021; Li <i>et alii</i> , 2021; Zhao <i>et alii</i> , 2021; Blanco-Blázquez <i>et alii</i> , 2022.
Reproducción Interacción materno-fetal; desarrollo embrionario; problemas reproductivos y enfermedades; entrenamiento e innovación en procedimientos quirúrgicos.	Spencer, 1979; Swindle <i>et alii</i> , 1996; Sun y Nagai, 2003; Green <i>et alii</i> , 2006; Rohrer <i>et alii</i> , 2006; Tayade <i>et alii</i> , 2006; Geisler <i>et alii</i> , 2012; Kangawa <i>et alii</i> , 2016; Tang <i>et alii</i> , 2016; Zhou <i>et alii</i> , 2020; Zigo <i>et alii</i> , 2020; Suartz <i>et alii</i> , 2021.
Transplantes Trasplantes de tejidos y órganos; alotrasplantes y xenotrasplantes; terapias farmacológicas y bioterapias.	Sachs <i>et alii</i> , 1976; Kirkman <i>et alii</i> , 1979; Kenmochi <i>et alii</i> , 1994; Kuwaki <i>et alii</i> , 2005; Tseng <i>et alii</i> , 2005; Yamada <i>et alii</i> , 2005; Ibrahim <i>et alii</i> , 2006; Golriz <i>et alii</i> , 2012.
Dermatología Permeabilidad percutánea; dermatitis; modelos de cultivos celulares de piel; melanoma; entrenamiento e innovación en procedimientos quirúrgicos.	Huang <i>et alii</i> , 2005; Kong y Bhargava, 2011; Ternullo <i>et alii</i> , 2017; Etra <i>et alii</i> , 2019, 2021; Fleischmann <i>et alii</i> , 2019; Horak <i>et alii</i> , 2019; Alex <i>et alii</i> , 2020; Simon y Maibach, 2000; Nistor <i>et alii</i> , 2022.
Neurología y farmacología Isquemia cerebral; complejo demencia – AIDS; sitios de unión de fármacos, interacciones y adicciones. Ensayos toxicológicos para la caracterización de nuevos fármacos.	Rosa-Neto <i>et alii</i> , 2004; Minuzzi <i>et alii</i> , 2005; Tambuyzer y Nouwen, 2005; Imai <i>et alii</i> , 2006; Nakamura <i>et alii</i> , 2009; Helke y Swindle, 2013; Swindle, 2012; Swindle <i>et alii</i> , 2012; Singh <i>et alii</i> , 2016; Cumming <i>et alii</i> , 2021; Kinsley <i>et alii</i> , 2021; Simchick <i>et alii</i> , 2021; Waters <i>et alii</i> , 2021.
Fisiología del intestino y nutrición Estructura y metabolismo intestinal; obesidad; probióticos; bases inmunológicas y biológicas de las alergias alimentarias.	Reid <i>et alii</i> , 2003; Eubanks <i>et alii</i> , 2006; McClain y Bannon, 2006; Sangild <i>et alii</i> , 2013; Wolf <i>et alii</i> , 2014; Pierzynowski <i>et alii</i> , 2017; Ericsson, 2019; Renner <i>et alii</i> , 2020; Zettler <i>et alii</i> , 2020.
Modelos biomecánicos Respuesta a heridas; técnicas de imagenología; análisis de densidad ósea en osteoporosis; entrenamiento e innovación en procedimientos quirúrgicos.	Losanoff <i>et alii</i> , 2002; Ellner <i>et alii</i> , 2004; Schmitt y Snedeker, 2006; Lee <i>et alii</i> , 2011; Berghea y Vlad, 2015; Ha <i>et alii</i> , 2016; Ishikawa <i>et alii</i> , 2018; Bertuol <i>et alii</i> , 2020; Hwang <i>et alii</i> , 2020; Wilhelm <i>et alii</i> , 2021.
Ingeniería de tejidos Reparación de cartílagos- condrocitos; fusión espinal; genes específicos de órganos, caracterización y modificación genética; polímeros; desarrollo dental.	Drespe <i>et alii</i> , 2005; Hu <i>et alii</i> , 2005; Kawashita <i>et alii</i> , 2005; Chang <i>et alii</i> , 2006; Lin <i>et alii</i> , 2010; Sasaki <i>et alii</i> , 2010; Whyte y Prather, 2011; Walters <i>et alii</i> , 2012; Tapking <i>et alii</i> , 2019; Jundzill <i>et alii</i> , 2021; Casarin <i>et alii</i> , 2022.
Neumología Dificultad respiratoria neonata; pulmones artificiales; asma.	Watremez <i>et alii</i> , 2003; Perlman <i>et alii</i> , 2005; Miller <i>et alii</i> , 2006; Kirschvinky Reinhold, 2008.
Modelos para enfermedades infecciosas Enfermedades; vacunas; genética de la respuesta inmune; inmunidad de mucosas.	González <i>et alii</i> , 2004; Dawson <i>et alii</i> , 2005; Elahi <i>et alii</i> , 2005; Hasslung <i>et alii</i> , 2005; Dvorak <i>et alii</i> , 2006; Rajao y Vincent, 2015; Li <i>et alii</i> , 2016; Butler <i>et alii</i> , 2017; Park <i>et alii</i> , 2018; Ziegler <i>et alii</i> , 2021.
Oftalmología Células epiteliales de la cápsula del cristalino para la reparación de cataratas; enfermedades y lesiones oculares.	Middleton, 2010; Sm y Wf, 2018.

La enfermedad renal es un problema global con alrededor de tres millones de personas diagnosticadas solo en el Reino Unido y hasta un millón de personas sin diagnosticar. Los avances tecnológicos han facilitado el crecimiento del pez cebra como modelo para estudiar enfermedades específicas de órganos, como los trastornos renales. El pez cebra es un pez de agua dulce y, por lo tanto, una función clave del riñón de este pez es excretar agua y mantener la osmorregulación. Sin embargo, existe una estrecha analogía funcional con los riñones de los mamíferos, lo que lo hace un excelente modelo para la investigación renal. El pez cebra puede ser un organismo útil para estudiar procesos como la filtración glomerular y el aclaramiento tubular renal, ya que existe conservación de este mecanismo desde los peces hasta los mamíferos. El pez cebra también se puede utilizar para estudiar la fisiología renal básica, en general, representa un modelo útil para estudiar la función y la enfermedad renal (Hill *et alii*, 2004; Wingert *et alii*, 2007; Outtandy *et alii*, 2019; Saran *et alii*, 2019).

El pez cebra emergió rápidamente como un organismo prometedor para modelar el cáncer *in vivo*. Las alternativas de cáncer en este pez ofrecen ventajas únicas sobre los modelos *in vivo* actuales en escala, costo y velocidad de desarrollo de modelos y potencial para la automatización. Los estudios de este modelo deberían beneficiar a la medicina oncológica de precisión tanto al afectar directamente a los pacientes específicos modelados como al aumentar nuestra comprensión de la genómica del cáncer en general, al evaluar funcionalmente el efecto de mutaciones específicas en la modulación de la respuesta a fármacos, así como también, deberían aumentar nuestra capacidad para formular predicciones de respuesta basadas en modelos inferenciales que analizan las alteraciones observadas en muestras de biopsia tumoral (Fazio *et alii*, 2020).

El pez cebra tiene varios atributos que lo convierten en un modelo adecuado para investigar la metástasis y la biología del cáncer humano. Muchos de los factores implicados en la progresión tumoral están muy conservados entre el pez cebra y los humanos. Aunque muchos de los genes del ciclo celular, los supresores de tumores y los oncogenes se conservan, lo que permite que estas vías tumorigénicas se estudien y se dirijan a los peces, se debe tener en cuenta que el pez cebra no expresa ortólogos claros de varios genes humanos que se sabe que están involucrados en la progresión del cáncer. Sin embargo, el pez cebra ha demostrado ser un modelo vertebrado adecuado y útil para estudiar la biología tumoral y complementa a los modelos de cáncer de mamíferos *in vitro* e *in vivo* (Long *et alii*, 2013; Astell y Sieger, 2020).

Este pez también ha sido utilizado como modelo para comprender el proceso de regeneración, ya que presenta un modelo ideal para estudiar la regeneración epimórfica, en la que las células progenitoras se movilizan, migran, forman una masa celular indiferenciada, proliferan, se diferencian y finalmente restauran por completo el tamaño, la forma y la función del órgano amputado. Muchos investigadores eligen la aleta caudal para su investigación debido a sus características que permiten estudiar claramente el proceso de regeneración. Es la mayor de las aletas del pez cebra, lo que simplifica la manipulación y la observación. En comparación con las extremidades de los anfibios o los mamíferos, la anatomía de la aleta es más simple.

En contraste con otros modelos animales altamente regenerativos como el ajolote, estos se desarrollaron mucho antes en el pez cebra, lo que estimuló aún más su uso para estudios de regeneración. El proceso de regeneración se completa en 14 a 28 días, según la calidad del agua, la temperatura, la dieta, la invasión de organismos patógenos y la densidad de población. Este es solo el comienzo de los estudios del pez cebra en medicina regenerativa. Sin embargo, se deben tener en cuenta múltiples factores ambientales que facilitan o inhiben la regeneración de tejidos durante la planificación de los experimentos (Azevedo *et alii*, 2011; Rolland-Lagan *et alii*, 2012; Cardeira *et alii*, 2016; Marques *et alii*, 2019; Lebedeva *et alii*, 2020).

Debido a la aparición temprana de células inmunitarias innatas y la capacidad de realizar infecciones locales y sistémicas mediante microinyección, se han establecido modelos de infección de pez cebra para numerosos patógenos bacterianos, virales y fúngicos. En lugar de cubrir todo el campo de las interacciones entre el pez cebra y los microbios, estudios recientes muestran que la infección de larvas de pez cebra con patógenos bacterianos ha avanzado significativamente para nuestra comprensión de la patogenia y la biología celular (Torraca y Mostowy, 2018). Se han establecido modelos de infección en pez cebra con bacterias gramnegativas (*Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cenocepacia*), bacterias grampositivas (*Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*) y micobacterias (*Mycobacterium marinum*, *M. abscessus* y *M. leprae*).

Los modelos de infección bacteriana en pez cebra pueden revelar aspectos clave de la biología de la infección y proporcionar avances fundamentales en la comprensión de la biología de la inmunidad celular. Es de esperar que el estudio de las interacciones huésped-patógeno utilizando el pez cebra continúe iluminando la complejidad que subyace la infección bacteriana en los vertebrados superiores, incluidos los

humanos (Gratacap y Wheeler, 2014; Masud *et alii*, 2017; Varela *et alii*, 2017). Los mecanismos, receptores y vías inmunitarias esenciales suelen estar bien conservados en los vertebrados, y el pez cebra representa un modelo relevante para el estudio de los mecanismos inmunitarios centrales activados por virus (Rakus *et alii*, 2019).

En los últimos años, la investigación ha explorado la aplicación del pez cebra como modelo para las enfermedades virales humanas. A pesar de que la temperatura óptima de crecimiento del pez cebra es de 28°C, lo que se le ha considerado como una limitación para el estudio de enfermedades virales humanas utilizando este organismo modelo, se han establecido con éxito varias enfermedades virales humanas en el pez cebra. El desarrollo de un modelo en el que se puedan realizar cribados químicos y genéticos a gran escala podría ser especialmente útil en el caso de enfermedades que causan miles de muertes cada año (Palha *et alii*, 2013; Ge *et alii*, 2015; Varela *et alii*, 2017).

Las manifestaciones clínicas asociadas con la infección por bacterias gramnegativas, como daño, coagulación intravascular diseminada, hipoxia tisular, inflamación sistémica, tormenta de citoquinas y, en casos extremos, sepsis, a menudo son causadas por la presencia de componentes de la pared celular de las bacterias como las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) las cuales ingresan a la circulación sanguínea. Por lo que es necesario entender las respuestas del huésped ante estas endotoxinas, por lo que el modelo endotoxémico de las larvas de pez cebra, representa fielmente las características de la endotoxemia aguda, además, este modelo puede manipularse genéticamente para estudiar la inflamación y tratarse con medicamentos para evaluar el efecto de los compuestos potenciales en un escenario endotoxémico. Por lo que el modelo de endotoxemia de pez cebra puede proporcionar una herramienta complementaria para una comprensión completa de la inflamación aguda en humanos (Hsu *et alii*, 2018).

El pez cebra es un modelo biológico reconocido para la investigación toxicológica y se puede utilizar para estudiar y modelar la toxicidad desde eventos de iniciación molecular hasta alteraciones en la salud y el comportamiento del organismo, además de investigar los mecanismos de acción y evaluar la ecotoxicidad, los tóxicos ambientales, en la detección de toxicidad química, el desarrollo de fármacos y el desarrollo de la neurotoxicidad (Peterson y Macrae, 2012; Bailey *et alii*, 2013; Goessling y Sadler, 2015; Nishimura *et alii*, 2015; Bambino y Chu, 2017;). Este modelo ha sido utilizado para probar diferentes tipos de sustancias tóxicas (*e.g.* metales

PCB/PAH, fragancias/bencenos nitrados, pesticidas y productos químicos estrogénicos) para determinar la neurotoxicidad, la cardiotoxicidad, la toxicidad reproductiva y la toxicidad del desarrollo (Lai *et alii*, 2021). Para interpretar los resultados del uso de este modelo en favor de la salud humana, ha sido evaluada la concordancia entre los modelos del pez cebra y mamíferos, obteniendo como resultado que la toxicidad del desarrollo de los productos químicos es del 55% al 100% (Selderslaghs *et alii*, 2009; Brannen *et alii*, 2010).

La autofagia describe un conjunto de vías de degradación lisosomal conservadas evolutivamente de componentes citoplasmáticos que van desde proteínas individuales hasta grandes orgánulos. El proceso implica la adaptación a la falta de nutrientes o la eliminación de patógenos y es fundamental durante el desarrollo para mantener la homeostasis celular normal. Los modelos de pez cebra pueden revelar aspectos clave de la autofagia y proporcionar avances fundamentales en la comprensión de la biología de los procesos de autofagia selectiva. A pesar de los importantes avances recientes, la relevancia exacta de muchos procesos de autofagia selectiva *in vivo* sigue siendo oscura. Se espera que el estudio de las vías de autofagia selectiva utilizando el modelo de pez cebra continúe iluminando la complejidad que subyace a estos procesos en los vertebrados, incluidos los humanos.

El potencial completo del pez cebra como herramienta en el campo de la autofagia selectiva aún no se ha realizado y el empleo de edición avanzada de genes y técnicas de microscopía *in vivo* de alta resolución espaciotemporal promoverán aún más este modelo para desbloquear aspectos fundamentales de los procesos de autofagia selectiva (Mizushima y Komatsu, 2011; Lahiri *et alii*, 2019; Pant y Nazarko, 2021).

Comprender las capacidades y limitaciones de los modelos de mamíferos es importante, pero entender la del pez cebra, que filogenéticamente es más distante de los humanos, es aún mayor. A medida que se probaron sistemáticamente moléculas pequeñas en el pez cebra, se hizo evidente que no sólo se replicaban los efectos de los fármacos humanos individuales, sino también la mayoría de las interacciones farmacológicas. Estos hallazgos sugirieron que la distribución, el metabolismo y la excreción de fármacos también podrían ser accesibles en el modelado de pez cebra. Ahora existe una fuerte evidencia, no solo de la partición conservada de los fármacos en diferentes compartimentos pasivos en función de las características fisicoquímicas, sino también de la existencia de la regulación de la distribución del fármaco a través de límites fisiológicos activos, como la barrera hematoencefálica y por transportadores específicos de tejidos conservados. La integración del pez

cebra con los enfoques tradicionales para el desarrollo de fármacos ayudará a hacer realidad esta visión de medicamentos que equilibran empíricamente la eficacia y la toxicidad, facilitando el descubrimiento de nuevas clases de terapias (Shin *et alii*, 2010; Eliceiri *et alii*, 2011; Popovic *et alii*, 2014; MacRae y Peterson, 2015).

Se ha demostrado que las mutaciones imparciales, con las cuales se han descubierto nuevos genes y nuevas funciones para los genes existentes, predicen las causas de los trastornos esqueléticos en humanos y abren nuevas áreas de desarrollo musculoesquelético que antes no se caracterizaban o se descuidaban. El uso del pez cebra para la investigación ortopédica aún se encuentra en su infancia relativa, por lo que aún hay una serie de preguntas abiertas con respecto a las etapas de desarrollo, los huesos y los rasgos fenotípicos en el pez cebra que mejor sirven como modelo para la biología del esqueleto humano. Las diferencias morfofisiológicas pueden hacer que el modelado uno a uno de los fenotipos esqueléticos humanos en el pez cebra sea un desafío. Los orígenes de los huesos de los mamíferos y sus conexiones con los huesos de los peces (por ejemplo, los huesos del oído medio de los mamíferos, que se derivan de los huesos que forman la mandíbula de los peces) a veces se pueden revelar a través de análisis evolutivos (Busse *et alii*, 2020).

La sarcopenia o pérdida de la masa muscular y la dinapenia o la pérdida de fuerza muscular, plantean problemas significativos para los ancianos, especialmente a medida que aumenta la esperanza de vida en los países desarrollados (Froehlich *et alii*, 2013). Las reducciones en la masa muscular, la fuerza y la función física son prácticamente universales con el envejecimiento, están asociados con caídas, discapacidad y mortalidad, lo que tiene un impacto considerable en la población anciana que crece rápidamente y una influencia sustancial en los gastos de atención de la salud. Pocas intervenciones, si es que hay alguna, se han probado con éxito para prevenir o tratar la sarcopenia, la dinapenia y la limitación de la movilidad (Dent *et alii*, 2018). A pesar de algunas diferencias anatómicas, las fibras musculares del pez cebra son funcionales y muy similares a sus contrapartes amnióticas. La investigación de la miogénesis anormal y sus mecanismos moleculares puede ayudar a comprender por qué la síntesis de nuevas fibras musculares, que es indispensable para reconstruir tejido muscular saludable, se retrasa en condiciones de desgaste muscular, por lo que, los modelos genéticos de pez cebra proporcionarían información adicional para la intervención farmacológica y para implementar un tratamiento eficaz para los trastornos musculares como la

caquexia y la sarcopenia (Daya *et alii*, 2020).

Debido a las características ya mencionadas del pez cebra, se ha dado lugar a muchos conocimientos novedosos sobre el desarrollo y la diferenciación hematopoyética. El pez cebra ofrece varias ventajas clave como sistema modelo para estudiar la hematopoyesis. Las detecciones genéticas directas a gran escala en el pez cebra han identificado varios genes clave esenciales para una hematopoyesis adecuada. Estas identificaciones también han producido mutantes que fenocopian trastornos hematológicos humanos que han contribuido significativamente a la comprensión de los mecanismos moleculares detrás de estas enfermedades (Gore *et alii*, 2018).

Los sitios anatómicos de la hematopoyesis son diferentes en el pez cebra en comparación con los mamíferos, sin embargo, el sistema sanguíneo está altamente conservado entre el pez cebra y los mamíferos. Este alto grado de conservación indica que el conocimiento obtenido del pez cebra es potencialmente transferible a los humanos, y los modelos de pez cebra se pueden usar para modelar trastornos de la sangre humana (Ciau-Uitz *et alii*, 2014; Kobayashi *et alii*, 2019; Konantz *et alii*, 2019; Xia *et alii*, 2021). En consecuencia, el pez cebra se ha convertido en un modelo importante para estudiar la hematopoyesis. También se ha desarrollado una serie de nuevas líneas transgénicas de pez cebra únicas para poblaciones de células hematopoyéticas específicas, además de proporcionar valiosas herramientas de investigación para estudiar los mecanismos moleculares básicos de la hematopoyesis normal y patológica, que se han utilizado con éxito en análisis químicos para identificar posibles nuevos agentes terapéuticos para enfermedades humanas (Gore *et alii*, 2018). El pez cebra también ha sido modelo para el entendimiento de las imágenes de calcio en células, contribuyendo a la comprensión de los principios biológicos básicos durante el desarrollo y la edad adulta, así como la función de los genes relacionados con enfermedades en un sistema vertebrado (Kettunen, 2020).

CONCLUSIONES

Es imprescindible reconocer el inmenso valor de los animales de laboratorio en la investigación científica y en la educación, a pesar de la controversia que existe en el uso de distintas especies como modelo de estudio. Los animales de laboratorio han contribuido sustancialmente a la generación de conocimientos que permiten el desarrollo de la ciencia en diferentes áreas del conocimiento y que contribuyen a mejorar nuestro entendimiento del funcionamiento del cuerpo

humano, a aumentar la expectativa y calidad de vida de un gran número de personas a nivel mundial. Además, en relación con el concepto de una sola salud que conceptualiza la vida desde un punto de vista globalizado, los animales de laboratorio han permitido la identificación de sustancias dañinas para la salud y el medio ambiente, que hoy en día ya no se usan en la producción de alimentos.

LITERATURA CITADA

- Abbasi K., Anvari M.S., Mahdian A., Ahmadi S.H., Rabbani S., Karimi A., Marzban M., Shalileh K. & Ashrafinia N., 2009. Atherosclerosis y lesión vascular: Efecto de la administración perivascular de un donante de óxido nítrico en un modelo de conejo sometido a alimentación rica en colesterol. *Anales de Cirugía Vascul, 23(3)*:431-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvsp.2008.11.004>
- Afrikanova T., Serruys A.-S.K., Buenafe O.E.M., Clinckers R., Smolders I., de Witte P.A.M., Crawford A.D. & Esguerra C.V., 2013. Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: Locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. *PLoS One, 8(1)*:e54166. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054166>
- Aguado J., Sola-Carvajal A., Cancila V., Revêchon G., Ong P.F., Jones-Weinert C. W., Wallén Arzt E., Lattanzi G., Dreesen O., Tripodo C., Rossiello F., Eriksson M. & d'Adda di Fagnagna F., 2019. Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Nature Communications, 10(1)*:4990. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13018-3>
- Alex A., Chaney E. J. Žurauskas M., Criley J.M., Spillman D.R., Hutchison P.B., Li J., Marjanovic M., Frey S., Arp Z. & Boppart S.A., 2020. *In vivo* characterization of minipig skin as a model for dermatological research using multiphoton microscopy. *Experimental Dermatology, 29(10)*:953-960. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.14152>
- Alistair J.P., Veuthey C., Uribe F., Vásquez B., del Sol M. & Olate S., 2017. Modelo experimental para el estudio de la reconstrucción mandibular: Opciones en conejos *Oryctolagus cuniculus*. *International Journal of Morphology, 35(3)*:1185-1190. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000300058>
- Aller Reyero M.A., Rodríguez Gómez J. & Rodríguez Fabián G., 2000. Normas éticas para el cuidado y utilización de los animales de experimentación. *Cirugía Española, 67(1)*: 10-13.
- Alonso A., Mouchián K., Albónico J.F., Pionetti C.H., Potenza M. & Bignone M.L., 2003. Neumonitis por hipersensibilidad inducida en cobayos por los antígenos de las heces del murciélago. *Allergologia et Immunopathologia, 31(4)*:215-220.
- Andersen K.E. & Maibach H.I., 1985. Guinea pig allergy tests: An overview. *Toxicology and Industrial Health, 1(3)*: 43-66. DOI: <https://doi.org/10.1177/074823378500100304>
- Anderson R.M. & Colman R.J., 2011. Prospects and perspectives in primate aging research. *Antioxidants & Redox Signaling, 14(2)*: 203-205.
- Andreasen J.O., Paulsen H.U., Yu Z. & Schwartz O., 1990. A long-term study of 370 autotransplanted premolars. Part III. Periodontal healing subsequent to transplantation. *European Journal of Orthodontics, 12(1)*:25-37. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejo/12.1.25>
- Añez Simón C., Serrano Gonzalvo V., Carrillo Luna L.H., Farré Nebot V., Holgado Pascual C.M. & grupo de investigación ANESTARRACO (IISPV), 2019. Results of a surgical cricothyrotomy workshop with a pig trachea model. *Revista Española De Anestesiología Y Reanimación, 66(3)*:129-136.
- Aranda A. & Pastor L.M., 1994. Ética de la experimentación con animales. *Revista Bioética y Ciencias de la Salud, 3(4)*:1-11.
- Arch-Tirado E., Verdusco-Mendoza A., Azuara-Pliogo E., Hernández-Orozco F. & Collado-Corona M.A., 2005. Utilidad del cobayo como modelo de estudios audiológicos y propuesta de accesos quirúrgicos al oído y cuello. *Cirugía Cirujanos, 73(5)*:339-344.
- Arévalo Pujos P.M., 2014. Efectividad del ácido ascórbico en la cicatrización de tejidos blandos en cobayos. Facultad de Odontología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador. Tesis de Licenciatura: 93 pp.
- Argote F.E., Velasco R.J. & Paz P.C., 2007. Estudio de métodos y tiempos para obtención de carne de cuy (*Cavia porcellus*) empacada a vacío. *Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial: BSAA, 5(2)*:103-111.
- Asadi-Pooya A.A., Stewart G.R., Abrams D.J. & Sharan A., 2017. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurgery, 99*: 662-666. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.074>
- Astell K.R. & Sieger D., 2020. Zebrafish *in vivo* models of cancer and metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 10(8)*:a037077. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037077>
- Azevedo A.S., Grotek B., Jacinto A., Weidinger G. & Saúde L., 2011. The regenerative capacity of the zebrafish caudal fin is not affected by repeated amputations. *PLoS One, 6(7)*: e22820. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022820>
- Bailey J., Oliveri A. & Levin E.D., 2013. Zebrafish model systems for developmental neurobehavioral toxicology. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews, 99(1)*: 14-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdrc.21027>
- Bambino K. & Chu J., 2017. Zebrafish in toxicology and environmental health. *Current Topics in Developmental Biology, 124*: 331-367. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.007>
- Barnhill L.M., Murata H. & Bronstein J.M., 2020. Studying the pathophysiology of Parkinson's disease using zebrafish. *Biomedicine, 8(7)*: E197. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8070197>
- Barrios Payán J.A., Castañón Arreola M., Flores Valdez M.A. & Hernández Pando R., 2010. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *Salud Pública de México, 52(1)*: 70-78.
- Baumans V., 2005. Science-based assessment of animal welfare: Laboratory animals. *Revue Scientifique Et Technique, 24(2)*: 503-513.
- Beacon T. H. & Davie J.R., 2021. The chicken model organism for epigenomic research. *Genome, 64(4)*:476-489. DOI: <https://doi.org/10.1139/gen-2020-0129>
- Bedoya J., Meyer C.A., Timmins L.H., Moreno M.R. & Moore J.E., 2006. Effects of stent design parameters on normal artery wall mechanics. *Journal of Biomechanical Engineering, 128(5)*: 757-765. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.2246236>
- Berghea F. & Vlad V., 2015. Education in musculoskeletal ultrasonography: Training in interventional procedures on a swine model. *Medical Ultrasonography, 17(4)*: 568-569. DOI: <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.174.emk>
- Bertuol J.V.D.L., Camargo N.L.B., Spencer Netto F.A.C. & Westphalen A.P., 2020. Development and application of a swine model for training ultrasonography-guided central venous access. *Revista Do Colegio Brasileiro De Cirurgias, 47*, e20202530. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202530>
- Bhattarai P., Thomas A.K., Zhang Y. & Kizil C., 2017. The effects of aging on Amyloid-β42-induced neurodegeneration and regeneration in adult zebrafish brain. *Neurogenesis, 4(1)*: e1322666. DOI: <https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1322666>
- Blanco-Blázquez V., Báez-Díaz C., Sánchez-Margallo F.M., Torrecusa A., Vela F.J., Abellán E. & Crisóstomo V., 2022. Swine models of aneurysmal diseases for training and research. *Journal of Visualized Experiments: 23(181)*

- DOI: <https://doi.org/10.3791/63616>
- Bontrop R.E., 2001. Non-human primates: Essential partners in biomedical research. *Immunological Reviews*, 183: 5-9. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2001.1830101.x>
- Brannen K.C., Panzica-Kelly J.M., Danberry T.L. & Augustine-Rauch K.A., 2010. Development of a zebrafish embryo teratogenicity assay and quantitative prediction model. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 89(1): 66-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/dbrb.20223>
- Bryda E.C., 2013. The mighty mouse: The impact of rodents on advances in biomedical research. *Missouri Medicine*, 110(3): 207-211.
- Burwitz B.J., Wettengel J.M., Mück-Häusl M.A., Ringelhan M., Ko C., Festag M.M., Hammond K.B., Northrup M., Bimber B.N., Jacob T., Reed J.S., Norris R., Park B., Moller-Tank S., Esser K., Greene J.M., Wu H.L., Abdulhaqq S., Webb G., Sutton W.F., Klug A., Swanson T., Legasse A.W., Vu T.Q., Asokan A., Haigwood N.L., Protzer U. & Sacha J.B., 2017. Hepatocytic expression of human sodium-taurocholate cotransporting polypeptide enables hepatitis B virus infection of macaques. *Nature Communications*, 8(1), 2146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01953-y>
- Busse B., Galloway J.L., Gray R.S., Harris M.P. & Kwon R.Y., 2020. Zebrafish: An emerging model for orthopedic research. *Journal of Orthopaedic Research*, 38(5):925-936. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.24539>
- Butler J.E., Wertz N. & Sinkora M., 2017. Antibody repertoire development in swine. *Annual Review of Animal Biosciences*, 5:255-279. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022516-022818>
- Caballos A.P., 2005. Ética de la experimentación animal. Directrices legales y éticas contemporáneas. *Cuadernos de Bioética*, 16(3): 393-417.
- Camus S., Ko W.K.D., Pioli E. & Bezdard E., 2015. Why bother using non-human primate models of cognitive disorders in translational research? *Neurobiology of Learning and Memory*, 124: 123-129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.06.012>
- Cardeira J., Gavaia P.J., Fernández I., Cengiz I.F., Moreira-Silva J., Oliveira J.M., Reis R.L., Cancela M.L. & Laizé V., 2016. Quantitative assessment of the regenerative and mineralogenic performances of the zebrafish caudal fin. *Scientific Reports*, 6: 39191. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep39191>
- Cardona P.-J., 2003. Ventajas y limitaciones de los modelos de experimentación animal para el estudio de las enfermedades infecciosas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(7): 327-328.
- Cardozo de Martínez C.A. & de Osorio A.M., 2008. Ética en investigación con animales: Una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 8(2): 46-71.
- Casarin M., Fortunato T.M., Imran S., Todesco M., Sandrin D., Borile G., Toniolo I., Marchesan M., Gerosa G., Bagno A., Romanato F., Carniel E.L., Morlacco A. & Dal Moro F., 2022. Porcine small intestinal submucosa (SIS) as a suitable scaffold for the creation of a tissue-engineered urinary conduit: decellularization, biomechanical and biocompatibility characterization using new approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2826. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052826>
- Castro J., 2008. La obra de Lavoisier como un modelo para la historia de las ciencias. *Tecné, Episteme y Didaxis: TEA*, 23: 89-106. DOI: <https://doi.org/10.17227/ted.num23-151>
- Chang C.-H., Kuo T.-F., Lin C.-C., Chou C.-H., Chen K.-H., Lin F.-H. & Liu H.-C., 2006. Tissue engineering-based cartilage repair with allogeneic chondrocytes and gelatin-chondroitin-hyaluronan tri-copolymer scaffold: A porcine model assessed at 18, 24, and 36 weeks. *Biomaterials*, 27(9):1876-1888. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.014>
- Chansel-Debordeaux L. & Bezdard E., 2019. Local transgene expression and whole-body transgenesis to model brain diseases in nonhuman primate. *Animal Models and Experimental Medicine*, 2(1): 9-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12055>
- Chauca de Zaldívar L., 1997. *Producción de cuyes (Cavia porcellus) en los países andinos. Estudios FAO: Producción y Sanidad Animal*, 138, Food and Agriculture Organization of the United Nations: 1-93 pp, <<https://www.fao.org/3/v6200t/v6200T05.htm>>
- Chen C.Y., Winer B.Y., Chavez D., Guerra B., Brasky K.M., Eng S., Salas E., Tam D., Simmons J.H., Abee C.R., Delaney W.E., Ploss A., Lanford R.E. & Voitenleitner C., 2020. Woolly monkey-HBV infection in squirrel monkeys as a surrogate nonhuman primate model of HBV infection. *Hepatology Communications*, 4(3):371-386. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1471>
- Chen N., Liu C., Yan N., Hu W., Zhang J., Ge Y. & Meng F., 2013. A macaque model of mesial temporal lobe epilepsy induced by unilateral intrahippocampal injection of kainic Acid. *PLoS One*, 8(8):e72336. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072336>
- Chen T., Deng Y., Sha L., Shen Y. & Xu Q., 2019. A *Cynomolgus* monkey model of temporal lobe epilepsy. *Brain Research Bulletin*, 144:187-193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.11.001>
- Chen Z., 2018. Monkey models and HIV vaccine research. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1075:97-124. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-0484-2_5
- Chevalier R.L., Forbes M.S. & Thornhill B.A., 2009. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney International*, 75(11):1145-1152. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.86>
- Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium, 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, 437(7055):69-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04072>
- Ciau-Uitz A., Monteiro R., Kirmizitas A. & Patient R., 2014. Developmental hematopoiesis: Ontogeny, genetic programming and conservation. *Experimental Hematology*, 42(8):669-683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2014.06.001>
- Colman R.J., 2018. Non-human primates as a model for aging. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1864(9 Pt A): 2733-2741. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.008>
- Concepción Alfonso Á.R., de la Peña Pino R. & García Capote J., 2007. Acerca del accionar ético-moral del científico que trabaja con animales de experimentación. *Acta Bioethica*, 13(1):9-15. DOI: <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2007000100002>
- Cotías P.M., Varela-Díaz V.M., Paim H.S. & Mesquita J.A., 1993. Determinación de pirógenos en vacunas antiaftosa oleosas. *Boletín del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa*, 59, 125-127.
- Cressoni M., Gotti M., Chiurazzi C., Massari D., Algieri I., Amini M., Cammaroto A., Brioni M., Montaruli C., Nikolla K., Guanziroli M., Dondossola D., Gatti S., Valerio V., Vergani G.L., Pugni P., Cadringer P., Gagliano N. & Gattinoni L., 2016. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*, 124(5):1100-1108. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056>
- Cruz J.I., 1996. Anestesia en animales de experimentación. *Bases elementales*, 43(3):99-107.
- Cumming P., Scheidegger M., Dornbierer D., Palner M., Quednow B.B. & Martin-Soelch C., 2021. Molecular and functional imaging studies of psychedelic drug action in animals and humans. *Molecules*, 26(9):2451. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26092451>
- Dawson H.D., Beshah E., Nishi S., Solano-Aguilar G., Morimoto M., Zhao A., Madden K.B., Ledbetter T.K., Dubey J.P., Shea-Donohue T., Lunney J.K. & Urban J.F., 2005. Localized multigene expression patterns support an evolving Th1/Th2-like paradigm in response to infections with *Toxoplasma gondii* and *Ascaris suum*. *Infection and Immunity*, 73(2):1116-1128. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.2.1116-1128.2005>

- Daya A., Donaka R. & Karasik D., 2020. Zebrafish models of sarcopenia. *Disease Models & Mechanisms*, 13(3), dmm042689. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.042689>
- de Abreu M.S., Giacomini A.C.V.V., Sysoev M., Demin K.A., Alekseeva P.A., Spagnoli S.T. & Kalueff A.V., 2019. Modeling gut-brain interactions in zebrafish. *Brain Research Bulletin*, 148: 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.003>
- De Los Angeles A., Hyun I., Latham S.R., Elsworth J.D. & Redmond D.E., 2019. Human-monkey chimeras for modeling human disease: opportunities and challenges. *Methods in Molecular Biology*, 2005:221-231. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9524-0_15
- De Nisco G., Chiastra C., Hartman E.M.J., Hoogendoorn A., Daemen J., Calò K., Gallo D., Morbiducci U. & Wentzel J.J., 2021. Comparison of swine and human computational hemodynamics models for the study of coronary atherosclerosis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9:731924. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.731924>
- De Swart R.L., Kuiken T., Timmerman H.H., van Amerongen G., Van Den Hoogen B.G., Vos H.W., Neijens H.J., Andeweg A. C. & Osterhaus A.D.M.E., 2002. Immunization of macaques with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) induces interleukin-13-associated hypersensitivity to subsequent RSV infection. *Journal of Virology*, 76(22):11561-11569. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.76.22.11561-11569.2002>
- Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Arai H., Kritchevsky S.B., Guralnik J., Bauer J.M., Pahor M., Clark B.C., Cesari M., Ruiz J., Sieber C.C., Aubertin-Leheudre M., Waters D.L., Visvanathan R., Landi F., Villareal D.T., Fielding R., Won C.W., Theou O., Martin F.C., Dong B., Woo J., Flicker L., Ferrucci L., Merchant R.A., Cao L., Cederholm T., Ribeiro S.M.L., Rodríguez-Mañas L., Anker S.D., Lundy J., Gutiérrez Robledo L.M., Bautmans I., Arahmanian I., Schols J.M.G.A., Izquierdo M. & Vellas, B. 2018. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 22(10):1148-1161. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
- Deppen J.N., Ginn S.C., Kim N.H., Wang L., Voll R.J., Liang S.H., Goodman M.M., Oshinski J.N. & Levit R.D., 2021. A swine hind limb ischemia model useful for testing peripheral artery disease therapeutics. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14(6):1186-1197. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10134-8>
- DeRossi C., Bambino K., Morrison J., Sakarin I., Villacorta-Martin C., Zhang C., Ellis J.L., Fiel M.I., Ybanez M., Lee Y.A., Huang K.-L., Yin C., Sakaguchi T.F., Friedman S.L., Villanueva, A. & Chu J., 2019. Mannose phosphate isomerase and mannose regulate hepatic stellate cell activation and fibrosis in zebrafish and humans. *Hepatology*, 70(6):2107-2122. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.30677>
- Dhanani J., Pang G., Pincus J., Ahern B., Goodwin W., Cowling N., Whitten G., Abdul-Aziz M.H., Martin S., Corke P. & Laupland K.B., 2020. Increasing ventilator surge capacity in COVID 19 pandemic: Design, manufacture and *in vitro-in vivo* testing in anaesthetized healthy pigs of a rapid prototyped mechanical ventilator. *BMC Research Notes*, 13(1):421. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05259-z>
- Díaz-Sánchez V., Ciriaco-Solano L., Rodríguez-Patiño G., López-Arellano R., Revilla-Vázquez A. & Morales-Álvarez J., 2020. Respuesta serológica contra *Mannheimia haemolytica* y su leucotoxina en conejos suplementados con selenio. *Abanico veterinario*, 10. DOI: <https://doi.org/10.21929/abavet20.20.16>
- Dickover M. S., Zhang R., Han P. & Chi N.C., 2013. Zebrafish cardiac injury and regeneration models: A noninvasive and invasive *in vivo* model of cardiac regeneration. *Methods in Molecular Biology*, 1037:463-473. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-505-7_27
- Dinday M.T. & Baraban S.C., 2015. Large-scale phenotype-based antiepileptic drug screening in a zebrafish model of dravet syndrome. *ENEURO*, 2(4):ENEURO.0068-15.2015. DOI: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0068-15.2015>
- Ding K., Liu M.-R., Li J., Huang K., Liang Y., Shang X., Chen J., Mu J. & Liu H., 2014. Establishment of a liver fibrosis model in *Cynomolgus* monkeys. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 66(5-6):257-261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.03.003>
- Drespe I.H., Polzhofer G.K., Turner A.S. & Grauer J.N., 2005. Animal models for spinal fusion. *The Spine Journal*, 5(6 Suppl):209S-216S. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.02.013>
- Dupinay T., Gheit T., Roques P., Cova L., Chevillier-Queyron P., Tasahtu S., Le Grand R., Simon F., Cordier G., Wakrim L., Benjelloun S., Trépo C. & Chemin I., 2013. Discovery of naturally occurring transmissible chronic hepatitis B virus infection among *Macaca fascicularis* from Mauritius Island. *Hepatology*, 58(5):1610-1620. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.26428>
- Dvorak C.M.T., Hirsch G.N., Hyland K.A., Hendrickson J.A., Thompson B.S., Rutherford M.S. & Murtaugh M.P., 2006. Genomic dissection of mucosal immunobiology in the porcine small intestine. *Physiological Genomics*, 28(1):5-14. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00104.2006>
- Eames S.C., Philipson L.H., Prince V.E. & Kinkel M.D., 2010. Blood sugar measurement in zebrafish reveals dynamics of glucose homeostasis. *Zebrafish*, 7(2):205-213. DOI: <https://doi.org/10.1089/zeb.2009.0640>
- Ehler W.J., Mack J.W., Brown D.L. & Davis R.F., 1985. Avoidance of malignant hyperthermia in a porcine model for experimental open heart surgery. *Laboratory Animal Science*, 35(2):172-175.
- Elahi S., Brownlie R., Korzeniowski J., Buchanan R., O'Connor B., Peppler M.S., Halperin S.A., Lee S.F., Babiuk L.A. & Gerdtts V., 2005. Infection of newborn piglets with *Bordetella pertussis*: A new model for pertussis. *Infection and Immunity*, 73(6):3636-3645. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.73.6.3636-3645.2005>
- Eliceiri B.P., Gonzalez A.M. & Baird A., 2011. Zebrafish model of the blood-brain barrier: Morphological and permeability studies. *Methods in Molecular Biology*, 686:371-378. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-938-3_18
- Ellner S.J., Méndez J., Vera D.R., Hoh C.K., Ashburn W.L. & Wallace A.M., 2004. Sentinel lymph node mapping of the colon and stomach using lymphoseek in a pig model. *Annals of Surgical Oncology*, 11(7): 674-681. DOI: <https://doi.org/10.1245/ASO.2004.06.007>
- Elo B., Villano C.M., Govorko D. & White L.A., 2007. Larval zebrafish as a model for glucose metabolism: Expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase as a marker for exposure to anti-diabetic compounds. *Journal of Molecular Endocrinology*, 38(4):433-440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jme.2006.06.003>
- Epperly M.W., Guo H., Gretton J.E. & Greenberger J.S., 2003. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 29(2):213-224. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0069OC>
- Ericsson A.C., 2019. The use of non-rodent model species in microbiota studies. *Laboratory Animals*, 53(3):259-270. DOI: <https://doi.org/10.1177/0023677219834593>
- Ericsson A.C., Crim M.J. & Franklin C.L., 2013. A brief history of animal modeling. *Missouri Medicine*: 110(3):201-205.
- Etra J.W., Fidler S.A.J., Frost C.M., Messner F., Guo Y., Vasilic D., Beck S.E., Bonawit S., Brandacher G. & Cooney D.S., 2021. Latissimus dorsi myocutaneous flap procedure in a swine model. *Journal of Investigative Surgery*, 34(12):1289-1296. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1795952>
- Etra J.W., Grzelak M.J., Fidler S.A.J., Kolegraff K., Bonawit S., Shores J., Oh B., Cooney D.S., Beck S.E. & Brandacher G., 2019. A skin rejection grading system for vascularized composite allotransplantation in a preclinical large animal model. *Transplantation*, 103(7):1385-1391.

- Eubanks D.L., Cooper R. & Boring J.G., 2006. Surgical technique for long-term cecal cannulation in the Yucatan minipig (*Sus scrofa domestica*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 45(1):52-56.
- Falzarano D., de Wit E., Feldmann F., Rasmussen A.L., Okumura A., Peng X., Thomas M.J., van Doremalen N., Haddock E., Nagy L., LaCasse R., Liu T., Zhu J., McLellan J.S., Scott D.P., Katze M.G., Feldmann H. & Munster V.J., 2014. Infection with MERS-CoV causes lethal pneumonia in the common marmoset. *PLoS Pathogens*, 10(8):e1004250. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004250>
- Fang L., Murphy A.J. & Dart A.M., 2017. A clinical perspective of anti-fibrotic therapies for cardiovascular disease. *Frontiers in Pharmacology*, 8:186. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00186>
- Fazio M., Ablain J., Chuan Y., Langenau D.M. & Zon L.I., 2020. Zebrafish patient avatars in cancer biology and precision cancer therapy. *Nature Review Cancer*, 20(5):263-273. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0252-3>
- Ferrer M.D., Esteban E., Liste F., Carrillo J.M., Ramos J.J., Balastegui M.T. & Cosin O., 2010. El conejo como modelo de experimentación. Inducción de lesión vascular: Técnica e incidencias. *Radiología*, 52(1):45-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2009.09.011>
- Fleischmann T., Nicholls F., Lipiski M., Arras M. & Cesarovic N., 2019. Transplantation of autologous dermo-epidermal skin substitutes in a pig model. *Methods in Molecular Biology*, 1993:251-259. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9473-1_20
- Fong C., Berger J. & Morris M., 1968. Experimental allogeneic tooth transplantation in the Rhesus monkey. *Journal of Dental Research*, 47(3):351-357. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345680470030201>
- Froehlich J.M., Fowler Z.G., Galt N.J., Smith D.L. & Biga P.R., 2013. Sarcopenia and piscines: The case for indeterminate-growing fish as unique genetic model organisms in aging and longevity research. *Frontiers in Genetics*, 4(159):1-8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgen.2013.00159>
- Fuentes Paredes F., Mendoza Yanavilca R.A., Rivera Rodríguez R. & Vara Márquez M.D., 2010. *Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: Conejos*. Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú: 46 pp.
- Gallo C., 2009. Introducción, en: 4to taller de Bioética: Aspectos bioéticos de la experimentación animal. Comité Asesor de Bioética, FONDECYT-CONICYT; Andros Impresores: 13-22
- Gámez R., Más R., Noa M., Menéndez R., Armas M. de, Hernández C. & García H., 2005. Toxicidad aguda oral del D-003 en conejos F1. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 36(3):198-204.
- Gao G., He L., Liu S., Zheng D., Song X., Zhang W., Yu M., Luo G. & Zhong X., 2020. Establishment of a rapid lesion-controllable retinal degeneration monkey model for preclinical stem cell therapy. *Cells*, 9(11):E2468. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9112468>
- Garcés Giraldo L.F. & Giraldo Zuluaga C., 2012. Bioética en la experimentación científica con animales: Cuestión de reglamentación o de actitud humana. *Revista Lasallista de Investigación*, 9(1):159-166.
- Garcez P.P., Lioioli E.C., Madeiro da Costa R., Higa L.M., Trindade P., Delvecchio R., Nascimento J.M., Brindeiro R., Tanuri A. & Rehen S.K., 2016. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*, 352(6287):816-818. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf6116>
- García-Castro G., Latorre-Galeano D., Giraldo-Montoya Á.M., Cabrales-Vega R.A., Isaza-Velásquez E., Gómez-González J.F., González-Corrales J.C., Ardila-Otero Á., Flórez-Castañeda I.T., Chica-Builes J.F., Martínez-Ávila Á.M. & González-Colonia L.V., 2021. Mechanical ventilator test protocol for care of patients with COVID-19 in porcine model. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38(1):159-165. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6505>
- García-Partida J. A., Berrocoso E. & Micó J.A., 2021. Modelos experimentales de evaluación del dolor en artrosis. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 28(Supl. 1). DOI: <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3872/2020>
- Gary M., 2016. Cobaya, animalresearch.info, actualización: 19 de diciembre de 2016 <<https://www.animalresearch.info/es/el-diseno-de-la-investigacion/animales-de-investigacion/cobaya/>>, consulta: 22 de enero de 2023.
- Gatto M., Zen M., Ghirardello A., Bettio S., Bassi N., Iaccarino L., Punzi L. & Doria A., 2013. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmunity Reviews*, 12(4):523-536. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.003>
- Gawel K., Langlois M., Martins T., van der Ent W., Tiraboschi E., Jacmin M., Crawford A.D. & Esguerra C.V., 2020. Seizing the moment: Zebrafish epilepsy models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 116:1-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.010>
- Ge R., Zhou Y., Peng R., Wang R., Li M., Zhang Y., Zheng C. & Wang C., 2015. Conservation of the STING-Mediated cytosolic DNA sensing pathway in zebrafish. *Journal of Virology*, 89(15):7696-7706. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01049-15>
- Geisler K., Künzel J., Grundtner P., Müller A., Beckmann M.W. & Dittrich R., 2012. The perfused swine uterus model: Long-term perfusion. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(110):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-110>
- Gerlai R., Lahav M., Guo S. & Rosenthal A., 2000. Drinks like a fish: Zebra fish (*Danio rerio*) as a behavior genetic model to study alcohol effects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 67(4):773-782. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00422-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00422-6)
- Gimpel J., 2009. *Aspectos bioéticos en el uso de animales de experimentación*. 4to taller de Bioética: Aspectos Bioéticos de la Experimentación Animal Comité Asesor de Bioética, FONDECYT-CONICYT, Andros Impresores: 23-37.
- Goessling W. & Sadler K.C., 2015. Zebrafish: An important tool for liver disease research. *Gastroenterology*, 149(6):1361-1377. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.034>
- Golriz M., Fonouni H., Nickkholgh A., Hafezi M., Garoussi C. & Mehrabi A., 2012. Pig kidney transplantation: An up-to-date guideline. *European Surgical Research*, 49(3-4):121-129. DOI: <https://doi.org/10.1159/000343132>
- González A.M., Nguyen T.V. Azevedo M.S.P., Jeong K., Agarib F., Iosef C., Chang K., Lovgren-Bengtsson K., Morein B. & Saif L.J., 2004. Antibody responses to human rotavirus (HRV) in gnotobiotic pigs following a new prime/boost vaccine strategy using oral attenuated HRV priming and intranasal VP2/6 rotavirus-like particle (VLP) boosting with ISCOM. *Clinical and Experimental Immunology*, 135(3):361-372. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02395.x>
- Gore A.V., Pillay L.M., Venero Galanternik M. & Weinstein B.M., 2018. The zebrafish: A fantastic model for hematopoietic development and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews Developmental Biology*, 7(3):e312. DOI: <https://doi.org/10.1002/wdev.312>
- Gratacap R.L. & Wheeler R.T., 2014. Utilization of zebrafish for intravital study of eukaryotic pathogen-host interactions. *Developmental and Comparative Immunology*, 46(1):108-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dci.2014.01.020>
- Green J.A., Kim J.G., Whitworth K.M., Agca C. & Prather R.S., 2006. The use of microarrays to define functionally-related genes that are differentially expressed in the cycling pig uterus. *Society of Reproduction and Fertility Supplement*, 62:163-176.
- Gunatilake M., 2018. History and development of laboratory animal science in Sri Lanka. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(1):3-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12003>
- Guo L., Moss S.E., Alexander R.A., Ali R.R., Fitzke F.W. & Cordeiro M.F., 2005.

- Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(1):175-182. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0832>
- Guo W., Lei L., Shi X., Li R., Wang Q., Han J., Yang L., Chen L. & Zhou, B., 2021. Nonalcoholic fatty liver disease development in zebrafish upon exposure to Bis(2-ethylhexyl)-2,3,4,5-tetrabromophthalate, a novel brominated flame retardant. *Environmental Science & Technology*, 55(10):6926-6935. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c01476>
- Gurumurthy C.B. & Kent Lloyd K.C., 2019. Generating mouse models for biomedical research: Technological advances. *Disease Models and Mechanisms*, 12(1). DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.029462>
- Ha J.-K., Yeom C.H., Jang H.S., Song H.E., Lee S.J., Kim K.H., Chung K.S., Bhat M.G. & Kim J.G., 2016. Biomechanical analysis of a novel wedge locking plate in a porcine tibial model. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 8(4):373-378. DOI: <https://doi.org/10.4055/cios.2016.8.4.373>
- Halabi M.T., Bahamondes F., Cattaneo G., Adaro L. & Flores E., 2012. Estómago de conejo: Modelo animal para cirugía experimental. *International Journal of Morphology*, 30(1):82-87. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0717-95022012000100014>
- Hasslung F., Wallgren P., Ladekjaer-Hansen A.-S., Bøtner A., Nielsen J., Wattrang E., Allan G.M., McNeilly F., Ellis J., Timmusk S., Belák K., Segall T., Melin L., Berg M. & Fossum C., 2005. Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in Sweden and Denmark with a Swedish isolate of porcine circovirus type 2. *Veterinary Microbiology*, 106(1-2):49-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.12.011>
- Hay A.M., Howie H.L., Gorham J.D., D'Alessandro A., Spitalnik S.L., Hudson K.E., & Zimring J.C., 2021. Mouse background genetics in biomedical research: The devil's in the details. *Transfusion*, 61(10):3017-3025. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.16628>
- Heemels M.-T., 2016. Neurodegenerative diseases. *Nature*, 539(7628):179. DOI: <https://doi.org/10.1038/539179a>
- Helke K.L. & Swindle M.M., 2013. Animal models of toxicology testing: The role of pigs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(2):127-139. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.739607>
- Herculano-Houzel S., Manger P.R. & Kaas J.H., 2014. Brain scaling in mammalian evolution as a consequence of concerted and mosaic changes in numbers of neurons and average neuronal cell size. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8, 77. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00077>
- Hernández González A. & Quintana Utra M.D., 2020. Interpretación diagnóstica de las anomalías congénitas en ensayos preclínicos. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 51(1):20-34.
- Hernández Rivero A.J., Illaraza Pérez C.I., Chaparro Madriz A.I., Castellano Sáez E.E., Imery Patiño G.A., Cantele Prieto H.E. & Troconis Troconis E., 2012. El conejo como modelo experimental de entrenamiento en cirugía laparoscópica pediátrica. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 75(1):6-10.
- Hill A.J., Bello S.M., Prasch A.L., Peterson R.E. & Heideman W., 2004. Water permeability and TCDD-induced edema in zebrafish early-life stages. *Toxicological Science*, 78(1), 78-87. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kf056>
- Holbrook B.C., Hayward S.L., Blevins L.K., Kock N., Aycock T., Parks G.D. & Alexander-Miller M.A., 2015. Nonhuman primate infants have an impaired respiratory but not systemic IgG antibody response following influenza virus infection. *Virology*, 476:124-133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.viro.2014.12.007>
- Hong Z., Yang T.-H., Tang M.-H., Zhang H., Li H.-X., Chen L., Chen Q. & Zhou D., 2013. A novel kindling model of temporal lobe epilepsy in Rhesus monkeys induced by *Coriaria lactone*. *Epilepsy & Behavior*, 29(3):457-465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.028>
- Horak V., Palanova A., Cizkova J., Miltrova V., Vodicka P. & Kupcova Skalninkova H., 2019. Melanoma-bearing libechov minipig (MeLiM): The unique swine model of hereditary metastatic melanoma. *Genes*, 10(11):E915. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10110915>
- Hsu A.Y., Gurol T., Sobreira T.J.P., Zhang S., Moore N., Cai C., Zhang Z.-Y. & Deng Q., 2018. Development and characterization of an endotoxemia model in zebra fish. *Frontiers in Immunology*, 9:607. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00607>
- Hu J.C.-C., Yamakoshi Y., Yamakoshi F., Krebsbach P.H. & Simmer J.P., 2005. Proteomics and genetics of dental enamel. *Cells, Tissues, Organs*, 181(3-4):219-231. DOI: <https://doi.org/10.1159/000091383>
- Huang, L., Ni, J., Duncan, T., Song, Z., & Johnson, T. S. (2021). Development of a unilateral ureteral obstruction model in *Cynomolgus* monkeys. *Animal Models and Experimental Medicine*, 4(4), 359-368. <https://doi.org/10.1002/ame2.12185>
- Huang Y.-C., Wang T.-W., Sun J.-S. & Lin F.-H., 2005. Epidermal morphogenesis in an *in-vitro* model using a fibroblasts-embedded collagen scaffold. *Journal of Biomedical Science*, 12(6):855-867. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9018-x>
- Hubrecht R.C. & Carter E., 2019. The 3Rs and humane experimental technique: implementing change. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 9(10):754. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani9100754>
- Hughes H.C., 1986. Swine in cardiovascular research. *Laboratory Animal Science*, 36(4):348-350.
- Hwang M., Khaw K., Sridharan A., Poznick L., Hallowell T., Delso N., Roberts A. L. & Kilbaugh T. J., 2020. Brain contrast-enhanced ultrasound evaluation of a pediatric swine model. *Ultrasound Quarterly*, 38(1):31-35. DOI: <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000544>
- Hwang W.Y., Fu Y., Reyon D., Maeder M.L., Kaini P., Sander J.D., Joung J.K., Peterson R.T. & Yeh J.-R.J., 2013. Heritable and precise zebrafish genome editing using a CRISPR-Cas system. *PLoS One*, 8(7):e68708. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068708>
- Ibrahim Z., Busch J., Awwad M., Wagner R., Wells K. & Cooper D.K.C., 2006. Selected physiologic compatibilities and incompatibilities between human and porcine organ systems. *Xenotransplantation*, 13(6):488-499. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2006.00346.x>
- Imai H., Konno K., Nakamura M., Shimizu T., Kubota C., Seki K., Honda F., Tomizawa S., Tanaka Y., Hata H. & Saito N., 2006. A new model of focal cerebral ischemia in the miniature pig. *Journal of Neurosurgery*, 104(2 Suppl):123-132. DOI: <https://doi.org/10.3171/ped.2006.104.2.123>
- Intine R.V., Olsen A.S. & Sarras M.P., 2013. A zebrafish model of diabetes mellitus and metabolic memory. *Journal of Visualized Experiments*, 72: e50232. DOI: <https://doi.org/10.3791/50232>
- Isikawa O., Tanaka M., Konno K., Hasebe T., Horikawa A., Iijima A., Saito N. & Takahashi K., 2018. Swine model of in-stent stenosis in the iliac artery evaluating the serial time course. *Experimental Animals*, 67(4):501-508. DOI: <https://doi.org/10.1538/expanim.18-0027>
- Ismail M.H. & Pinzani M., 2009. Reversal of liver fibrosis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 15(1):72-79. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.45072>
- Jaffredo T. & Yvernogeu L., 2014. How the avian model has pioneered the field of hematopoietic development. *Experimental Hematology*, 42(8):661-668. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2014.05.009>
- Jennings C.G., Landman R., Zhou Y., Sharma J., Hyman J., Movshon J.A., Qiu Z., Roberts A.C., Roe A.W., Wang X., Zhou H., Wang L., Zhang F., Desimone R. & Feng G., 2016. Opportunities and challenges in modeling human brain disorders in transgenic primates. *Nature Neuroscience*, 19(9):1123-1130.

- Jepsen K.J., Silva M.J., Vashishth D., Guo X.E. & Van Der Meulen M.C.H., 2015. Establishing biomechanical mechanisms in mouse models: Practical guidelines for systematically evaluating phenotypic changes in the diaphyses of long bones. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(6):951-966. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2539>
- Johnson P.A. & Giles J.R., 2006. Use of genetic strains of chickens in studies of ovarian cancer. *Poultry Science*, 85(2):246-250. DOI: <https://doi.org/10.1093/PS/85.2.246>
- Jundziłł A., Kwieciński P., Balcerczyk D., Kloskowski T., Grzanka D., Antosik P., Meger K., Pokrywczyńska M. & Drewa T., 2021. A tissue-engineered urinary conduit in a porcine urinary diversion model. *Scientific Reports*, 11(1):16754. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94613-7>
- Jürgen Wenzel H., Born D.E., Dubach M.F., Gunderson V.M., Maravilla K.R., Robbins C.A., Szot P., Zierath D. & Schwartzkroin P.A., 2000. Morphological plasticity in an infant monkey model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 41, Suppl 6:S70-75. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01560.x>
- Justice M.J. & Dhillon P., 2016. Using the mouse to model human disease: Increasing validity and reproducibility. *Disease Models and Mechanisms*, 9(2):101-103. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.024547>
- Kalaria R.N., 2018. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*, 134(Pt B): 226-239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>
- Kalueff A.V., Stewart A.M. & Gerlai R., 2014. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(2):63-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.12.002>
- Kangawa A., Otake M., Enya S., Yoshida T., Kangawa Y. & Shibata M., 2016. Spermatogenesis in the micromini pig. *Toxicologic Pathology*, 44(7):974-986. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623316654586>
- Karlovich C.A., John R.M., Ramirez L., Stainier D.Y. & Myers R.M., 1998. Characterization of the huntington's disease (HD) gene homologue in the zebrafish *Danio rerio*. *Gene*, 217(1-2):117-125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(98\)00342-4](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(98)00342-4)
- Kaushal D., Foreman T.W., Gautam U.S., Alvarez X., Adekambi T., Rangel-Moreno J., Golden N.A., Johnson A.-M.F., Phillips B.L., Ahsan M.H., Russell-Lodrigue K.E., Doyle L.A., Roy C.J., Didier P.J., Blanchard J.L., Rengarajan J., Lackner A.A., Khader S.A. & Mehra S., 2015. Mucosal vaccination with attenuated *Mycobacterium tuberculosis* induces strong central memory responses and protects against tuberculosis. *Nature Communications*, 6:8533. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9533>
- Kawamoto K., Ishimoto S.-I., Minoda R., Brough D.E. & Raphael Y., 2003. Math1 gene transfer generates new cochlear hair cells in mature guinea pigs in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 23(11):4395-4400.
- Kawashita Y., Fujioka H., Ohtsuru A., Kaneda Y., Kamohara Y., Kawazoe Y., Yamashita S. & Kanematsu T., 2005. The efficacy and safety of gene transfer into the porcine liver in vivo by HVJ (Sendai virus) liposome. *Transplantation*, 80(11):1623-1629. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000184447.88283.f3>
- Kenmochi T., Mullen Y., Miyamoto M. & Stein E., 1994. Swine as an allotransplantation model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 43(1-3):177-183. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(94\)9013-4-1](https://doi.org/10.1016/0165-2427(94)9013-4-1)
- Kettunen P., 2020. Calcium Imaging in the zebrafish. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1131:901-942. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_36
- Kinkel M.D. & Prince V.E., 2009. On the diabetic menu: Zebrafish as a model for pancreas development and function. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 31(2):139-152. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.200800123>
- Kinsley S.E., Ferricola S.D., Dingle M.E., Williams M.S., Richardson J.M., Taylor D., de Vasconcellos J.F., Malone T.R., Blattner M.R., Smith J.K., Oliver A., Koch A.L., Riddle L.E., Reiter C., Culp W.E., Caterson E.J., Nesti L.J. & Talbot S.G., 2021. A Yorkshire swine (*Sus scrofa domestica*) model for nerve regeneration and ischemia based on the sciatic nerve and femoral artery. *Annals of Anatomy*, 233:151587. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151587>
- Kirkman R.L., Colvin R.B., Flye M.W., Leight G.S., Rosenberg S.A., Williams G.M., & Sachs D.H., 1979. Transplantation in miniature swine. VI. Factors influencing survival of renal allografts. *Transplantation*, 28(1):18-23.
- Kirschvink N. & Reinhold P., 2008. Use of alternative animals as asthma models. *Current Drug Targets*, 9(6):470-484. DOI: <https://doi.org/10.2174/138945008784533525>
- Kling H.M. & Norris K.A., 2016. Vaccine-induced immunogenicity and protection against pneumocystis pneumonia in a nonhuman primate model of HIV and pneumocystis coinfection. *The Journal of Infectious Diseases*, 213(10):1586-1595. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw032>
- Ko G.M., Rosenkranz A., Bertocini C.R.A., Jurkiewicz N.H., Franco M.G. & Jurkiewicz A., 2010. Methods of acute biological assays in guinea-pigs for the study of toxicity and innocuity of drugs and chemicals. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(2):251-263. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000200012>
- Kobayashi I., Kondo M., Yamamori S., Kobayashi-Sun J., Taniguchi M., Kanemaru K., Katakura F. & Traver D., 2019. Enrichment of hematopoietic stem/progenitor cells in the zebrafish kidney. *Scientific Reports*, 9(1):14205. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50672-5>
- Konantz M., Schürch C., Hanns P., Müller J.S., Sauter L. & Lengerke C., 2019. Modeling hematopoietic disorders in zebrafish. *Disease Models & Mechanisms*, 12(9):dmm040360. <https://doi.org/10.1242/dmm.040360>
- Kong R. & Bhargava R., 2011. Characterization of porcine skin as a model for human skin studies using infrared spectroscopic imaging. *The Analyst*, 136(11):2359-2366. DOI: <https://doi.org/10.1039/c1an15111h>
- Korcyn A.D., 2005. The underdiagnosis of the vascular contribution to dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230:3-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.011>
- Krishnan J. & Rohner N., 2019. Sweet fish: Fish models for the study of hyperglycemia and diabetes. *Journal of Diabetes*, 11(3):193-203. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12860>
- Kuwaki K., Tseng Y.-L., Dor F.J.M.F., Shimizu A., Houser S.L., Sanderson T.M., Lanco C.J., Prabharasuth D.D., Cheng J., Moran K., Hisashi Y., Mueller N., Yamada K., Greenstein J.L., Hawley R.J., Patience C., Awwad M., Fishman J.A., Robson S.C., Schuurman H.-J., Sachs D.H. & Cooper, D.K.C., 2005. Heart transplantation in baboons using α 1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: Initial experience. *Nature Medicine*, 11(1):29-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1171>
- Lahiri V., Hawkins W.D. & Kliensky D.J., 2019. Watch what you (self-) eat: Autophagic mechanisms that modulate metabolism. *Cell Metabolism*, 29(4):803-826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.003>
- Lamprea N.P., Ortega L.M., Santamaría G., Sarmiento L. & Torres-Fernández O., 2010. Elaboración y evaluación de un antisuero para la detección inmunohistoquímica del virus de la rabia en tejido cerebral fijado en aldehídos. *Biomédica*, 30(1):146-151.
- Languille S., Blanc S., Blin O., Canale C.I., Dal-Pan A., Devau G., Dhenain M., Dorieux O., Epelbaum J., Gomez D., Hardy I., Henry P.-Y., Irving E.A., Marchal J., Mestre-Francés N., Perret M., Picq J.-L., Pifferi F., Rahman A., Schenker E., Terrien J., Théry M., Verdier J.-M. & Aujard F., 2012. The grey mouse lemur: A non-human primate model for ageing studies. *Ageing Research Reviews*, 11(1):150-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.07.001>
- Laske T.G., Skadsberg N.D. & Iazzo P.A., 2005. A novel *ex vivo* heart model for

- the assessment of cardiac pacing systems. *Journal of Biomechanical Engineering*, 127(6):894-898. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.2049312>
- Lebedeva L., Zhumbabayeva B., Gebauer T., Kisselev I. & Aitasheva Z., 2020. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model for understanding the process of caudal fin regeneration. *Zebrafish*, 17(6):359-372. DOI: <https://doi.org/10.1089/zeb.2020.1926>
- Lee C., Chan S.-H., Lai H.-Y. & Lee S.-T., 2011. A method to develop an *in vitro* osteoporosis model of porcine vertebrae: Histological and biomechanical study. *Journal of Neurosurgery*, 14(6):789-798. DOI: <https://doi.org/10.3171/2010.12.SPINE10453>
- Leight G.S., Kirkman R., Rasmusen B.A., Rosenberg S.A., Sachs D.H., Terrill R. & Williams G.M., 1978. Transplantation in miniature swine III: Effects of MSLA and A-O blood group matching on skin allograft survival. *Tissue Antigens*, 12(2):65-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1978.tb01301.x>
- Li H., Tian D.-A., Li P.-Y. & He X.-X., 2015. Mouse models of liver cancer: Progress and recommendations. *Oncotarget*, 6(27):23306-22. DOI: 10.18632/oncotarget.4202
- Li J.-T. Wei, J., Guo, H.-X., Han J.-B., Ye N., He H.-Y., Yu T.-T. & Wu Y.-Z., 2016. Development of a human rotavirus induced diarrhea model in Chinese mini-pigs. *World Journal of Gastroenterology*, 22(31):7135-7145. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7135>
- Li Y., Chen X., Jin R., Chen L., Dang M., Cao H., Dong Y., Cai B., Bai G., Gooding J.J., Liu S., Zou D., Zhang Z. & Yang C., 2021. Injectable hydrogel with MSNs/microRNA-21-5p delivery enables both immunomodification and enhanced angiogenesis for myocardial infarction therapy in pigs. *Science Advances*, 7(9):eabd6740. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd6740>
- Lin J.-N., Chang L.-L., Lai C.-H., Lin K.-J., Lin M.-F., Yang C.-H., Lin H.-H. & Chen Y.-H., 2015. Development of an animal model for alcoholic liver disease in zebrafish. *Zebrafish*, 12(4):271-280. DOI: <https://doi.org/10.1089/zeb.2014.1054>
- Lin P.B., Ning L.J., Lian Q.Z., Xia Z., Xin Y., Sen B.H. & Fei N.F., 2010. A study on repair of porcine articular cartilage defects with tissue-engineered cartilage constructed *in vivo* by composite scaffold materials. *Annals of Plastic Surgery*, 65(4):430-436. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181d6e38b>
- Lin Y., Cai X., Wang G., Ouyang G. & Cao H., 2018. Model construction of Niemann-Pick type C disease in zebrafish. *Biological Chemistry*, 399(8): 903-910. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0118>
- Lindsey M.L., Brunt K.R., Kirk J.A., Kleinbongard P., Calvert J.W., de Castro Brás L. E., DeLeon-Pennell K.Y., Del Re D.P., Frangogiannis N.G., Frantz S., Gumina R.J., Halade G.V., Jones S.P., Ritchie R.H., Spinale F.G., Thorp E.B., Ripplinger C.M. & Kassiri Z., 2021. Guidelines for *in vivo* mouse models of myocardial infarction. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 321(6):H1056-H1073. DOI: <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00459.2021>
- Liu Z., Cai Y., Wang Y., Nie Y., Zhang C., Xu Y., Zhang X., Lu Y., Wang Z., Poo M. & Sun Q., 2018. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer. *Cell*, 172(4):881-887.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.020>
- Long H.K., Sims D., Heger A., Blackledge N.P., Kutter C., Wright M.L., Grützner F., Odom D.T., Patient R., Ponting C.P. & Klose R.J., 2013. Epigenetic conservation at gene regulatory elements revealed by non-methylated DNA profiling in seven vertebrates. *eLife*, 2:e00348. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.00348>
- López Cazo J.A., 2017. Efectividad cicatrizante del ácido ascórbico en la mucosa bucal de los cobayos mediante análisis histológico. Facultad de Odontología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador. Tesis de Licenciatura: 102 pp.
- Losanoff J.E., Foerst J.R., Huff H., Richman B.W., Collier A.D., Hsieh F., Lee S. & Jones J.W., 2002. Biomechanical porcine model of median sternotomy closure. *The Journal of Surgical Research*, 107(1):108-112. DOI: <https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6488>
- Löschner W., 2011. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5):359-368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003>
- Ludlow M., de Vries R.D., Lemon K., McQuaid S., Millar E., van Amerongen G., Yüksel S., Verburgh R.J., Osterhaus A.D.M.E., de Swart R.L. & Duprex W.P., 2013. Infection of lymphoid tissues in the macaque upper respiratory tract contributes to the emergence of transmissible measles virus. *The Journal of General Virology*, 94(Pt 9):1933-1944. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.054650-0>
- Lunney J.K., 2007. Advances in swine biomedical model genomics. *International Journal of Biological Sciences*, 3(3):179-184. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.3.179>
- Luo J., Qin L., Kural M.H., Schwan J., Li X., Bartulos O., Cong X.-Q., Ren Y., Gui L., Li G., Ellis M.W., Li P., Kotton D.N., Dardik A., Pober J.S., Tellides G., Rolle M., Campbell S., Hawley R.J., Sachs D.H., Niklason L.E. & Qyang, Y., 2017. Vascular smooth muscle cells derived from inbred swine induced pluripotent stem cells for vascular tissue engineering. *Biomaterials*, 147:116-132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.09.019>
- MacRae C.A. & Peterson R.T., 2015. Zebrafish as tools for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(10):721-731. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4627>
- Madariaga Y.G., Alfonso O.C., Álvarez C.S., Martínez J.L.M., Espin A.P. & Prado E.A.S., 2006. Evaluación de la irritabilidad oftálmica de cremas cosméticas mediante un método *in vitro* en sustitución de la prueba en conejos. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 7(3):1-7.
- Madigan J.B., Wilcock D.M. & Hainsworth A.H., 2016. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: Topical review of animal models. *Stroke*, 47(7):1953-1959. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012066>
- Mansfield K., 2003. Marmoset models commonly used in biomedical research. *Comparative Medicine*, 53(4):383-392.
- Mantini D., Corbetta M., Romani G.L., Orban G.A. & Vanduffel W., 2013. Evolutionarily novel functional networks in the human brain? The Journal of Neuroscience, 33(8):3259-3275. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4392-12.2013>
- Marmion D.J. & Kordower J.H., 2018. α -Synuclein nonhuman primate models of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 125(3):385-400. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1720-0>
- Marques I.J., Lupi E. & Mercader N., 2019. Model systems for regeneration: Zebrafish. *Development*, 146(18):dev167692. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.167692>
- Martínez-Cañada P., Morillas, C., & Pelayo, F. (2019). A Neuronal Network Model of the Primate Visual System: Color Mechanisms in the Retina, LGN and V1. *International Journal of Neural Systems*, 29(2), 1850036. <https://doi.org/10.1142/S0129065718500363>
- Mascetti V.L. & Pedersen R.A., 2016. Human-mouse chimerism validates human stem cell pluripotency. *Cell Stem Cell*, 18(1):67-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.11.017>
- Masud S. Torraca V. & Meijer A.H., 2017. Modeling infectious diseases in the context of a developing immune system. *Current Topics in Developmental Biology*, 124:277-329. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.006>
- Matsui H., Uemura N., Yamakado H., Takeda S. & Takahashi R., 2014. Exploring the pathogenetic mechanisms underlying Parkinson's disease in medaka fish. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2):301-310.

- Matthews M. & Varga Z.M., 2012. Anesthesia and euthanasia in zebrafish. *ILAR Journal*, 53(2):192-204. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.53.2.192>
- Mayanagi Y. & Walker A.E., 1975. DC potentials of temporal lobe seizures in the monkey. *Journal of Neurology*, 209(3):199-215. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00312542>
- McClain S. & Bannon G.A., 2006. Animal models of food allergy: Opportunities and barriers. *Current Allergy and Asthma Reports*, 6(2):141-144. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-006-0052-1>
- Menke A.L., Spitsbergen J.M., Wolterbeek A.P.M. & Woutersen R.A., 2011. Normal anatomy and histology of the adult zebrafish. *Toxicologic Pathology*, 39(5):759-775. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623311409597>
- Messaoudi I., Estep R., Robinson B. & Wong S.W., 2011. Nonhuman primate models of human immunology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(2):261-273. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3241>
- Metildi C.A., Kaushal S., Luiken G.A., Hoffman R.M. & Bouvet M., 2014. Advantages of fluorescence-guided laparoscopic surgery of pancreatic cancer labeled with fluorescent anti-carcinoembryonic antigen antibodies in an orthotopic mouse model. *Journal of the American College of Surgeons*, 219(1):132-141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.021>
- Middleton S., 2010. Porcine ophthalmology. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 26(3):557-572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.09.002>
- Miller L.A., Royer C.M., Pinkerton K.E. & Schelegle E.S., 2017. Nonhuman primate models of respiratory disease: Past, present, and future. *ILAR Journal*, 58(2):269-280. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar/ilx030>
- Miller T.L., Touch S.M. & Shaffer T.H., 2006. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase expression profiles in tracheal aspirates do not adequately reflect tracheal or lung tissue profiles in neonatal respiratory distress: Observations from an animal model. *Pediatric Critical Care Medicine*, 7(1):63-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000192320.87416.1a>
- Minteer B.A. & Collins J.P., 2005. Ecological ethics: Building a new tool kit for ecologists and biodiversity managers. *Conservation Biology*, 19(6):1803-1812. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2005.00281.x>
- Minuzzi L., Nomikos G.G., Wade M.R., Jensen S.B., Olsen A.K. & Cumming P., 2005. Interaction between LSD and dopamine D2/3 binding sites in pig brain. *Synapse*, 56(4):198-204. DOI: <https://doi.org/10.1002/syn.20141>
- Mitchell P., Liew G., Gopinath B. & Wong T.Y., 2018. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 392(10153):1147-1159.
- Mizushima N. & Komatsu M., 2011. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell*, 147(4):728-741. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>
- Montenegro S., Gayol M.D.C. & Tarrés M.C., 2011. Aspectos éticos de la investigación con animales. *Revista Médica Rosario*, 77:69-74.
- Mukherjee P., Roy S., Ghosh D. & Nandi S.K., 2022. Role of animal models in biomedical research: A review. *Laboratory Animal Research*, 38(1):1-17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42826-022-00128-1>
- Nakamura M., Imai H., Konno K., Kubota C., Seki K., Puentes S., Faried A., Yokoo H., Hata H., Yoshimoto Y. & Saito N., 2009. Experimental investigation of encephalomyosynangiosis using gyrencephalic brain of the miniature pig: Histopathological evaluation of dynamic reconstruction of vessels for functional anastomosis. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*, 3(6):488-495. DOI: <https://doi.org/10.3171/2008.6.PEDS0834>
- Nassar F.S., 2018. Poultry as an experimental animal model in medical research and pharmaceutical industry. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 2(3):2597-2600. DOI: <https://doi.org/10.26717/bjstr.2018.02.00751>
- National Institutes Health (NIH), 2002. Background on the history of the mouse. National Human Genome Research Institute, actualización:23 de mayo de 2012 <<https://www.genome.gov/10005832/background-on-the-history-of-the-mouse>>, consulta:
- National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011. Guide for the care and use of laboratory animals (8th ed.). National Academies Press, Washington DC, EUA. DOI: 10.17226/12910
- Ng S.-C., Chen N., Yip W.-Y., Liow S.-L., Tong G.-Q., Martelli B., Tan L.G. & Martelli P., 2004. The first cell cycle after transfer of somatic cell nuclei in a non-human primate. *Development*, 131(10):2475-2484. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.01118>
- Nguyen A.W., Wagner E.K., Laber J.R., Goodfield L.L., Smallridge W.E., Harvill E. T., Papin J.F., Wolf R.F., Padlan E.A., Bristol A., Kaleko M. & Maynard J.A., 2015. A cocktail of humanized anti-pertussis toxin antibodies limits disease in murine and baboon models of whooping cough. *Science Translational Medicine*, 7(316):316ra195. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad0966>
- Nishimura Y., Murakami S., Ashikawa Y., Sasagawa S., Umemoto N., Shimada Y. & Tanaka T., 2015. Zebrafish as a systems toxicology model for developmental neurotoxicity testing. *Congenital Anomalies*, 55(1):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1111/cga.12079>
- Nishu N., Masih S., Kamal S., Jain P. & Khan Z.K., 2020. Transgenic animals in research and industry, en: Verma A.S. & Singh A. (eds.). *Animal Biotechnology: Models in Discovery and Translation*. Academic Press, London, UK: 463-480.
- Nistor A., Jiga L.P., Miclaus G.D., Hoinoiu B., Matusz P. & Ionac M.E., 2022. Experimental swine models for perforator flap dissection in reconstructive microsurgery. *PLoS One*, 17(4):e0266873. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266873>
- Noguchi H., 1919. Etiology of yellow fever: IV. The acquired immunity of guinea pigs against *Leptospira icteroides* after the inoculation of blood of yellow fever patients. *The Journal of Experimental Medicine*, 30(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.30.1.1>
- O'Brien J.T. & Thomas A., 2015. Vascular dementia. *Lancet*, 386(10004):1698-1706. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
- Oh H., Kim C.-Y., Ryu B., Kim U., Kim J., Lee J.-M., Lee B.-H., Moon J., Jung C.-R. & Park J.-H., 2018. Respiratory toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate exposure in zebrafish. *Zebrafish*, 15(5):460-472. DOI: <https://doi.org/10.1089/zeb.2018.1571>
- Olson E.S., Duifhuis H. & Steele C.R., 2012. Von Békésy and cochlear mechanics. *Hearing research*, 293(1-2):31-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.04.017>
- OPS O.P. de la S., 1968. *Animales de laboratorio: Guía para instalaciones y cuidado de animales de laboratorio*. Organización Mundial de la Salud, Washington, D.C., E.U.A. 158: 81 pp.
- Outtandy P., Russell C., Kleta R. & Bockenhauer D., 2019. Zebrafish as a model for kidney function and disease. *Pediatric Nephrology*, 34(5):751-762. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3921-7>
- Palha N., Guivel-Benhassine F., Briolat V., Lutfalla G., Sourisseau M., Ellett F., Wang C.-H., Lieschke G.J., Herbomel P., Schwartz O. & Levraud J.-P., 2013. Real-time whole-body visualization of Chikungunya Virus infection and host interferon response in zebrafish. *PLoS Pathogens*, 9(9):e1003619. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003619>
- Pant D.C. & Nazarko T.Y., 2021. Selective autophagy: The rise of the zebrafish model. *Autophagy*, 17(11):3297-3305. DOI: <https://doi.org/10.1080/1548627.2020.1853382>
- Paquet D., Bhat R., Sydow A., Mandelkow E.-M., Berg S., Hellberg S., Fälting J., Distel M., Köster R.W., Schmid B. & Haass C., 2009. A zebrafish model of tauopathy allows in vivo imaging of neuronal cell death and drug evaluation. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(5):1382-1395.

- Park B.-J., Jung S.-T., Choi C.-S., Myoung J., Ahn H.-S., Han S.-H., Kim Y.-H., Go H.-J., Lee J.-B., Park S.-Y., Song C.-S., Lee S.-W. & Choi, I.-S., 2018. Pathogenesis of human norovirus Genogroup II Genotype 4 in post-weaning gnotobiotic pigs. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28(12):2133-2140. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1809.09061>
- Peñaranda-Parada É., Méndez Fandiño R., Rondón-Herrera F., Restrepo-Suárez J.F., Quintana G. & Iglesias-Gamarra A., 2011. Historia sobre el papel de las hormonas y los anticonceptivos en el lupus. *Revista Colombiana de Reumatología*, 18(1):8-25.
- Perez-Mendes P., Blanco M.M., Calcagnotto M.E., Cinini S.M., Bachiega J., Papoti D., Covolan L., Tannus A. & Mello L.E., 2011. Modeling epileptogenesis and temporal lobe epilepsy in a non-human primate. *Epilepsy Research*, 96(1-2):45-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.015>
- Perleberg C., Kind A. & Schnieke A., 2018. Genetically engineered pigs as models for human disease. *Disease Models & Mechanisms*, 11(1):dmm030783. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.030783>
- Perlman C.E., Cook K.E., Seipelt J.R., Mavroudis J.C., Backer J.C.L. & Mockros L.F., 2005. *In vivo* hemodynamic responses to thoracic artificial lung attachment. *ASAIO Journal*, 51(4):412-425. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000170095.94988.90>
- Peterson R.T. & Macrae C.A., 2012. Systematic approaches to toxicology in the zebrafish. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52:433-453. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134751>
- Pierzynowski S.G., Goncharova K., Gregory P.C., Weström B., Podpriyatov S.E., Podpriyatov S.S., Woliński J., Repich H., Wierup N. & Lozinska L., 2017). Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. *Scientific Reports*, 7(1):8628. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07387-2>
- Plopper C.G., Joad J.P., Miller L.A., Schelegle E.S., Fanucchi M.V., Van Winkle L.S., Tyler N.K., Avdalovic M.V., Evans M.J., Lasley W.L., Buckpitt A.R., Pinkerton K.E., Tarkington B.K., Davis S., Nishio S.J., Gershwin L.J., Wu R. & Hyde D.M., 2012. Lung effects of inhaled corticosteroids in a Rhesus monkey model of childhood asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 42(7):1104-1118. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04005>
- Polverino F., Doyle-Eisele M., McDonald J., Wilder J.A., Royer C., Lauchon-Contreras M., Kelly E.M., Divo M., Pinto-Plata V., Mauderly J., Celli B.R., Tesfaigzi Y. & Owen C.A., 2015. A novel nonhuman primate model of cigarette smoke-induced airway disease. *The American Journal of Pathology*, 185(3):741-755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.006>
- Popovic M., Zaja R., Fent K. & Smital T., 2014. Interaction of environmental contaminants with zebrafish organic anion transporting polypeptide, Oatp1d1 (Slco1d1). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280(1):149-158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.07.015>
- Puzzo D., Lee L., Palmeri A., Calabrese G. & Arancio O., 2014. Behavioral assays with mouse models of Alzheimer's disease: Practical considerations and guidelines. *Biochemical Pharmacology*, 88(4):450-467. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.011>
- Rajao D.S. & Vincent A.L., 2015. Swine as a model for influenza A virus infection and immunity. *ILAR Journal*, 56(1):44-52. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv002>
- Rakus K., Adamek M., Mojżesz M., Podlasz P., Chmielewska-Krzesińska M., Naumowicz K., Kasica-Jarosz N., Klak K., Rakiers S., Way K., Steinhagen D. & Chadzińska M., 2019. Evaluation of zebrafish (*Danio rerio*) as an animal model for the viral infections of fish. *Journal of Fish Diseases*, 42(6):923-934. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfd.12994>
- Ramachandran P. & Iredale J.P., 2009. Reversibility of liver fibrosis. *Annals of Hepatology*, 8(4):283-291.
- Ramos M., Chavera A., Tabacchi L., Huamán H., Sandoval N. & Rodríguez J., 2012. Lesiones anatómo-patológicas en cuyes intoxicados experimentalmente con *Pteridium aquilinum* como modelo animal para bovinos con hematuria vesical enzoótica bovina. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 23(2):201-208.
- Reddy P., Shao Y., Hernandez-Benitez R., Nuñez Delicado E. & Izpisua Belmonte J.C., 2020. First progeria monkey model generated using base editor. *Protein & Cell*, 11(12):862-865. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00765-z>
- Regueiro-Purriños M., Ajenjo J.M., Pérez de Prado A., García-Gómez M., Altónaga J.R., Gonzalo-Orden J.M. & Fernández-Vázquez F., 2013. Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 13:47-56. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70092-X](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70092-X)
- Reid G., Sanders M.E., Gaskins H.R., Gibson G.R., Mercenier A., Rastall R., Roberfroid M., Rowland I., Cherbut C. & Klaenhammer T.R., 2003. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 37(2):105-118. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004836-200308000-00004>
- Renner S., Blutke A., Clauss S., Deeg C.A., Kemter E., Merkus D., Wanke R. & Wolf E., 2020. Porcine models for studying complications and organ crosstalk in diabetes mellitus. *Cell and Tissue Research*, 380(2):341-378. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03158-9>
- Reyes L.F., Restrepo M.I., Hinojosa C.A., Soni N.J., Shenoy A.T., Gilley R.P., Gonzalez-Juarbe N., Noda J.R., Winter V.T., de la Garza M.A., Shade R.E., Coalson J.J., Giavedoni L.D., Anzueto A. & Orihuela C. J., 2016. A non-human primate model of severe pneumococcal pneumonia. *PLoS One*, 11(11):e0166092. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166092>
- Riviere G.R., 1981. Tooth retransplantation among matched and mismatched Rhesus monkeys. *Journal of Oral Surgery*, 39(5):331-335.
- Riviere G.R. & Tarbox G.S., 1980. Serum and cell-mediated cytotoxicity after primary and secondary orthotopic tooth transplants among RhLA-paired Rhesus monkeys. *Transplantation*, 30(4):290-293. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-198010000-00010>
- Riviere G.R., Yeager J.E., Gaines J.F. & Neefe J.R., 1981. Rejection of skin grafts after orthotopic tooth transplantation between RhLA-paired monkeys. *Journal of Dental Research*, 60(5):942-947. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345810600051601>
- Rodriguez G.C., Barnes H.J., Anderson K.E., Whitaker R.S., Berchuck A., Petite J.N., Lancaster J.M., Wenham R.M., Turbov J.M., Day R., Maxwell G.L. & Carver D.K., 2013. Evidence of a chemopreventive effect of progestin unrelated to ovulation on reproductive tract cancers in the egg-laying hen. *Cancer Prevention Research*, 6(12):1283-1292. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0426>
- Rogers C.S., 2016. Genetically engineered livestock for biomedical models. *Transgenic Research*, 25(3):345-359. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11248-016-9928-6>
- Rohrer G.A. Wise T.H. & Ford J.J., 2006. Deciphering the pig genome to understand gamete production. *Society of Reproduction and Fertility Supplement*, 62:293-301.
- Rolland-Lagan A.-G., Paquette M., Tweedle V. & Akimenko M.-A., 2012. Morphogen-based simulation model of ray growth and joint patterning during fin development and regeneration. *Development*, 139(6):1188-1197. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.073452>
- Romero-Figueroa B.P., Gutiérrez-Figueroa M.F. & Figueroa-García M. del C., 2017. *La ética y el uso de animales en la experimentación*, 84(2):60-62.
- Rosa-Neto P., Gjedde A., Olsen A.K., Jensen S.B., Munk O.L., Watanabe H. & Cumming P., 2004. MDMA-evoked changes in [11C]raclopride and [11C]NMSP binding in living pig brain. *Synapse*, 53(4):222-233. DOI: <https://doi.org/10.1002/syn.20053>

- Ruiz de Chávez M.H., 2015. La Comisión Nacional de Bioética y el caso de la investigación con animales. *Gaceta Conbioética*, 4(16):3-4.
- Russell R.J. & Schilling P.W., 1976. *Temas seleccionados sobre medicina de animales de laboratorio: El conejo*. Serie de Monografías Científicas y Técnicas, no. 4. Centro Panamericano de Fiebre Aftosa: 79 pp.
- Sachs D.H., Leight G., Cone J., Schwarz S., Stuart L. & Rosenberg S., 1976. Transplantation in miniature swine. I. Fixation of the major histocompatibility complex. *Transplantation*, 22(6):559-567. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-197612000-00004>
- Sangild P.T., Thymann T., Schmidt M., Stoll B., Burrin D.G. & Buddington R.K., 2013. Invited review: The preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. *Journal of Animal Science*, 91(10):4713-4729. DOI: <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6359>
- Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R., Bhavne N., Dietrich X., Ding Z., Eggers P.W., Gaipov A., Gillen D., Gipson D., Gu H., Guro P., Haggerty D., Han Y., He K., Herman W., ... Shahinian, V., 2019. US renal data system 2018 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(3, Suppl 1): S7-S8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001>
- Sasaki R., Watanabe Y., Yamato M., Aoki S., Okano T. & Ando T., 2010. Surgical anatomy of the swine face. *Laboratory Animals*, 44(4):359-363. DOI: <https://doi.org/10.1258/la.2010.009127>
- Schiavone M., Rampazzo E., Casari A., Battilana G., Persano L., Moro E., Liu S., Leach S.D., Tiso N. & Argenton F., 2014. Zebrafish reporter lines reveal in vivo signaling pathway activities involved in pancreatic cancer. *Disease Models & Mechanisms*, 7(7):883-894. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.014969>
- Schmitt K.-U. & Snedeker J.G., 2006. Analysis of the biomechanical response of kidneys under blunt impact. *Traffic Injury Prevention*, 7(2):171-181. DOI: <https://doi.org/10.1080/15389580500482021>
- Schnabel K., Wu C.-C., Kurth T. & Weidinger G., 2011. Regeneration of cryoinjury induced necrotic heart lesions in zebrafish is associated with epicardial activation and cardiomyocyte proliferation. *PLoS One*, 6(4):e18503. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018503>
- Schock E.N., Chang C.F., Youngworth I.A., Davey M.G., Delany M.E. & Brugmann S.A., 2016. Utilizing the chicken as an animal model for human craniofacial ciliopathies. *Developmental Biology*, 415(2):326-337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2015.10.024>
- Schuman J.S., Pedut-Kloizman T., Pakter H., Wang N., Guedes V., Huang L., Pieroth L., Scott W., Hee M.R., Fujimoto J.G., Ishikawa H., Bilonick R.A., Kagemann L. & Wollstein G., 2007. Optical coherence tomography and histologic measurements of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous monkey eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(8):3645-3654. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0876>
- Schwartz O., Frederiksen K. & Klausen B., 1987. Allograft transplantation of human teeth. A retrospective study of 73 transplantations over a period of 28 years. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 16(3):285-301. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(87\)80149-2](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(87)80149-2)
- Schwartz O., Thomsen M., Dickmeiss E. & Andreasen J.O., 2022. Effect of donor-specific blood transfusions on allografted teeth in a monkey model: Histoquantification of periodontal healing. *Dental Traumatology*, 38(1):20-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/edt.12703>
- Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G. & Ott J.J., 2015. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*, 386(10003):1546-1555. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- Selderslaghs I.W.T., Van Rompay A.R., De Coen W. & Witters H.E., 2009. Development of a screening assay to identify teratogenic and embryotoxic chemicals using the zebrafish embryo. *Reproductive Toxicology*, 28(3):308-320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.05.004>
- Sharif Y. & Irshad S., 2012. Animal models for human genetic diseases. *African Journal of Biotechnology*, 11(86):15200-15205. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJB12.054>
- Shi L., Ko M.L., Huang C.C.Y., Park S.Y., Hong M.P., Wu C. & Ko G.Y.P., 2014. Chicken embryos as a potential new model for early onset type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2014(354094):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/354094>
- Shi L., Luo X., Jiang J., Chen Y., Liu C., Hu T., Li M., Lin Q., Li Y., Huang J., Wang H., Niu Y., Shi Y., Styner M., Wang J., Lu Y., Sun X., Yu H., Ji W. & Su B., 2019. Transgenic Rhesus monkeys carrying the human MCPH1 gene copies show human-like neoteny of brain development. *National Science Review*, 6(3):480-493. DOI: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwz043>
- Shi L. & Su B., 2019. A transgenic monkey model for the study of human brain evolution. *Zoological Research*, 40(3):236-238. DOI: <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2019.031>
- Shibuya K., Tomohiro M., Sasaki S. & Otake S., 2015. Characteristics of structures and lesions of the eye in laboratory animals used in toxicity studies. *Journal of Toxicologic Pathology*, 28(4):181-188. DOI: <https://doi.org/10.1293/tox.2015-0037>
- Shin J.T., Pomerantsev E.V., Mably J.D. & MacRae C.A., 2010. High-resolution cardiovascular function confirms functional orthology of myocardial contractility pathways in zebrafish. *Physiological Genomics*, 42(2):300-309. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00206.2009>
- Shulman L.B. & Kalis P.J., 1970. A comparison of autologous and allogeneic tooth transplants in Rhesus monkeys. *Journal of Oral Surgery*, 28(3):168-174.
- Silva T.T. da & Corrêa M.C.D.V., 2021. Innovación biomédica y ética: Técnicas alternativas a la experimentación animal. *Revista Bioética*, 28:674-682. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422020284431>
- Simchick G., Scheulin K.M., Sun W., Sneed S.E., Fagan M.M., Cheek S.R., West F.D. & Zhao Q., 2021. Detecting functional connectivity disruptions in a translational pediatric traumatic brain injury porcine model using resting-state and task-based fMRI. *Scientific Reports*, 11(1):12406. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91853-5>
- Simon G.A. & Maibach H.I., 2000. The pig as an experimental animal model of percutaneous permeation in man: Qualitative and quantitative observations-an overview. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 13(5):229-234. DOI: <https://doi.org/10.1159/000029928>
- Singh V.K., Thrall K.D. & Hauer-Jensen M., 2016. Minipigs as models in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11(12):1131-1134. DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1223039>
- Singh V.P., Pratap K., Sinha J., Desiraju K., Bahal D. & Kukreti R., 2016. Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(4):551-561. DOI: <https://doi.org/10.1177/0394632016671728>
- Smith A.C. & Swindle M.M., 2006. Preparation of swine for the laboratory. *ILAR Journal*, 47(4):358-363. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.47.4.358>
- Snyder B.R. & Chan A.W.S., 2018. Progress in developing transgenic monkey model for Huntington's disease. *Journal of Neural Transmission*, 125(3):401-417. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1803-y>
- Sommerfeld S., Mundim A.V., Silva R.R., Queiroz J.S., Rios M.P., Notário F.O., Ronchi A.A.M., Beletti M.E., Franco R.R., Espindola F.S., Goulart L.R. & Fonseca B.B., 2022. Physiological changes in chicken embryos inoculated with drugs and viruses highlight the need for more standardization of this animal model. *Animals*, 12(9):1156.

- Soper H.V., Strain G.M., Babb T.L., Lieb J.P. & Crandall P.H., 1978. Chronic alumina temporal lobe seizures in monkeys. *Experimental Neurology*, 62(1):99-121. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(78\)90044-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(78)90044-4)
- Sparman M.L., Tachibana M. & Mitalipov S.M., 2010. Cloning of non-human primates: The road «less traveled by». *The International Journal of Developmental Biology*, 54(11-12):1671-1678. DOI: <https://doi.org/10.1387/ijdb.103196ms>
- Spencer G.R., 1979. Pregnancy and lactational osteoporosis. Animal model: Porcine lactational osteoporosis. *The American Journal of Pathology*, 95(1):277-280.
- Strähle U., Scholz S., Geisler R., Greiner P., Hollert H., Rastegar S., Schumacher A., Selderslaghs I., Weiss C., Witters H. & Braunbeck T., 2012. Zebrafish embryos as an alternative to animal experiments—A commentary on the definition of the onset of protected life stages in animal welfare regulations. *Reproductive Toxicology*, 33(2):128-132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.06.121>
- Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR), 1999. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*, 30(12):2752-2758. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2752>
- Sturek M., Alloosh M. & Sellke F.W., 2020. Swine disease models for optimal vascular engineering. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 22:25-49. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-082919-053009>
- Suartz C.V., Pedrenho R., Pellanda A.B., Andrade H.S., Srougi V., Arap M.A., Mitre A.I., Srougi M., Nahas W.C. & Duarte R.J., 2021. Videolaparoscopic prostatectomy in porcine model for training residents. *International Brazilian Journal of Urology*, 47(6):1274-1276. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0139>
- Sullivan P.M., Zhou X., Robins A.M., Paushter D.H., Kim D., Smolka M.B. & Hu F., 2016. The ALS/FTLD associated protein C9orf72 associates with SMCR8 and WDR41 to regulate the autophagy-lysosome pathway. *Acta Neuropathologica Communications*, 4(1):51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0324-5>
- Sun Q.-Y. & Nagai T., 2003. Molecular mechanisms underlying pig oocyte maturation and fertilization. *The Journal of Reproduction and Development*, 49(5):347-359. DOI: <https://doi.org/10.1262/jrd.49.347>
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. & Bray F., 2018. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
- Swindle M.M., 1984. Basic surgical exercises using swine. *British Journal of Surgery*, 71(8):656. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800710853>
- Swindle M.M., 2012. The development of swine models in drug discovery and development. *Future Medicinal Chemistry*, 4(14):1771-1772. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc.12.113>
- Swindle M.M., Horneffer P.J., Gardner T.J., Gott V.L., Hall T.S., Stuart R.S., Baumgartner W.A., Borkon A.M., Galloway E. & Reitz B.A., 1986. Anatomic and anesthetic considerations in experimental cardiopulmonary surgery in swine. *Laboratory Animal Science*, 36(4):357-361.
- Swindle M.M., Makin A., Herron A.J., Clubb F.J. & Frazier K.S., 2012. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Veterinary Pathology*, 49(2):344-356. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985811402846>
- Swindle M.M., Smith A.C. & Hepburn B.J., 1988. Swine as models in experimental surgery. *Journal of Investigative Surgery*, 1(1):65-79. DOI: <https://doi.org/10.3109/08941938809141077>
- Swindle M.M., Wiest D.B., Smith A.C., Garner S.S., Case C.C., Thompson R.P., Fyfe D.A. & Gillette P.C., 1996. Fetal surgical protocols in Yucatan miniature swine. *Laboratory Animal Science*, 46(1):90-95.
- Swiontek K., Kler S., Lehnert C., Ollert M., Hentges F. & Hilger C., 2021. Component-resolved diagnosis using guinea-pig allergens elucidates allergen sensitization profiles in allergy to furry animals. *Clinical and Experimental Allergy*, 51(6), 829-835. <https://doi.org/10.1111/cea.13873>
- Tambuyzer B.R. & Nouwen E.J., 2005. Inhibition of microglia multinucleated giant cell formation and induction of differentiation by GM-CSF using a porcine in vitro model. *Cytokine*, 31(4):270-279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.05.006>
- Tan S.Y. & Yamanuha J., 2010. Charles Robert Richet (1850-1935): Discoverer of anaphylaxis. *Singapore Medical Journal*, 51(3):184-185.
- Tang Z.-M., Wang S.-L., Ying D., Wen G.-P., Cai W., Zhang K., Ji W.-F., Yang M., Zheng Z.-Z. & Xia N.-S., 2016. The Bama miniature swine is susceptible to experimental HEV infection. *Scientific Reports*, 6:31813. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep31813>
- Tannenbaum J. & Bennett B.T., 2015. Russell and Burch's 3Rs then and now: The need for clarity in definition and purpose. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 54(2):120-132.
- Tapking C., Popp D. & Branski L.K., 2019. Pig model to test tissue-engineered skin. *Methods in Molecular Biology*, 1993:239-249. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9473-1_19
- Tardif S.D., Mansfield K.G., Ratnam R., Ross C.N. & Ziegler T.E., 2011. The marmoset as a model of aging and age-related diseases. *ILAR Journal*, 52(1):54-65. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.52.1.54>
- Tayade C., Black G.P., Fang Y. & Croy B.A., 2006. Differential gene expression in endometrium, endometrial lymphocytes, and trophoblasts during successful and abortive embryo implantation. *Journal of Immunology*, 176(1):148-156. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.1.148>
- Ternullo S., de Weerd L., Flaten G.E., Holsæter A.M. & Škalko-Basnet N., 2017. The isolated perfused human skin flap model: A missing link in skin penetration studies?. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96:334-341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.10.003>
- Tiraboschi E., Martina S., van der Ent W., Grzyb K., Gawel K., Cordero-Maldonado M.L., Poovathingal S.K., Heintz S., Satheesh S.V., Brattespe J., Xu J., Suster M., Skupin A. & Esguerra C.V., 2020. New insights into the early mechanisms of epileptogenesis in a zebrafish model of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 61(3):549-560. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16456>
- Tolderlund K., Bentzon M.W., Bunch-Christensen K., Mackeprang B., Guld J. & Waaler H., 1967. BCG-induced allergy and immunity in guinea-pigs during the first year after vaccination. *Bulletin of the World Health Organization*, 36(5):747-758.
- Torraca V. & Mostowy S., 2018. Zebrafish infection: From pathogenesis to cell biology. *Trends in Cell Biology*, 28(2):143-156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.10.002>
- Tramacere A. & Iriki A., 2021. A novel mind-set in primate experimentation: Implications for primate welfare. *Animal Models and Experimental Medicine*, 4(4):343-350. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12190>
- Tregaskes C.A. & Kaufman J., 2021. Chickens as a simple system for scientific discovery: The example of the MHC. *Molecular Immunology*, 135:12-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.03.019>
- Tryphonas L., Truelove J., Todd E., Nera E. & Iverson F., 1990. Experimental oral toxicity of domoic acid in *Cynomolgus* monkeys (*Macaca fascicularis*) and rats. Preliminary investigations. *Food and Chemical Toxicology*, 28(10):707-715. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(90\)90147-f](https://doi.org/10.1016/0278-6915(90)90147-f)
- Tseng Y.-L., Tseng Y.-L., Sachs D.H. & Cooper D.K.C., 2005. Porcine hematopoietic progenitor cell transplantation in nonhuman primates: A review of progress. *Transplantation*, 79(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000146504.73727.13>
- Tu S., Li K., Ding X., Hu D., Li K. & Ge J., 2019. Relationship between intraocular pressure and retinal nerve fibre thickness loss in a monkey model of

- chronic ocular hypertension. *Eye*, 33(12):1833-1841. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0484-1>
- Tu S., Li K., Ding X., Zuo C., Hu D. & Ge J., 2019. TonoVet versus Tonopen in a high intraocular pressure monkey model. *Molecular Vision*, 25:391-399.
- Tumbleson M.E. & Schook L.B., 1996. *Advances in Swine in Biomedical Research*, Vol. 2. Springer Science+Business Media, New York, E.U.A.
- Ucero A.C., Benito-Martin A., Izquierdo M.C., Sanchez-Niño M.D., Sanz A.B., Ramos A.M., Berzal S., Ruiz-Ortega M., Egido J. & Ortiz A., 2014. Unilateral ureteral obstruction: Beyond obstruction. *International Urology and Nephrology*, 46(4):765-776. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0520-1>
- Uno H., 1997. Age-related pathology and biosenescent markers in captive Rhesus macaques. *Age*, 20(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-997-0001-5>
- van der Helm D., Groenewoud A., de Jonge-Muller E.S.M., Barnhoorn M.C., Schoonderwoerd M.J.A., Coenraad M.J., Hawinkels L.J.A.C., Snaar-Jagalska B.E., van Hoek B. & Verspaget H.W., 2018. Mesenchymal stromal cells prevent progression of liver fibrosis in a novel zebrafish embryo model. *Scientific Reports*, 8(1):16005. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34351-5>
- Vandamme T., 2014. Use of rodents as models of human diseases. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(1):2-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.124301>
- Vaquero-Morillo F., Ballesteros-Pomar M., Fernández-Morán M.C., Regueiro-Purriños M., Altónaga J.R. & Gonzalo-Orden J.M., 2014. Modelos animales para el aprendizaje de la cirugía endovascular. *Angiología*, 66(5):254-261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.angio.2014.04.004>
- Varela M., Figueras A. & Novoa B., 2017. Modelling viral infections using zebrafish: Innate immune response and antiviral research. *Antiviral Research*, 139:59-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.12.013>
- Vargas-Vargas R.A. & Vargas-Vargas R.A., 2017. Pez cebrá (*Danio rerio*) y anestesia. Un modelo animal alternativo para realizar investigación biomédica básica. *Anestesia en México*, 29:86-96.
- Verbakel S.K., van Huet R.A.C., Boon C.J.F., den Hollander A.I., Collin R.W.J., Klaver C.C.W., Hoyng C.B., Roepman R. & Klevering B.J., 2018. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*, 66:157-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>
- Vilches-Moure J.G., 2019. Embryonic chicken (*Gallus gallus domesticus*) as a model of cardiac biology and development. *Comparative Medicine*, 69(3):184-203. DOI: <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-18-000061>
- Walter E., Keist R., Niederöst B., Pult I. & Blum H.E., 1996. Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes *in vitro* and *in vivo*. *Hepatology*, 24(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510240101>
- Walters E.M., Wolf E., Whyte J.J., Mao J., Renner S., Nagashima H., Kobayashi E., Zhao J., Wells K.D., Critser J.K., Riley L.K. & Prather R.S., 2012. Completion of the swine genome will simplify the production of swine as a large animal biomedical model. *BMC Medical Genomics*, 5:55. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-55>
- Wang J., Shen H., Zhu Y., Zhu Y., Cai L., Wang Z., Shi Q. & Qiu Y., 2018. Characterization of a PRISTANE-induced lupus-associated model in the non-human primate *Cynomolgus* monkey. *Journal of Medical Primatology*, 47(1):18-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/jmp.12280>
- Wang X., Copmans D. & de Witte P.A.M., 2021. Using zebrafish as a disease model to study fibrotic disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12):6404. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126404>
- Wankum B.P., Reynolds R.E., McCain A.R., Zollinger N.T., Buesing K.L., Sindelar R.D., Freihaut F.M., Fekadu T. & Terry B.S., 2021. Development of a multi-patient ventilator circuit with validation in an ARDS porcine model. *Journal of Anesthesia*, 35(4):543-554. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02948-2>
- Washida K., Hattori Y. & Ihara M., 2019. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: From mouse to primate. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24):E6176. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20246176>
- Waters E.S., Kaiser E.E., Yang X., Fagan M.M., Scheulin K.M., Jeon J.H., Shin S.K., Kinder H.A., Kumar A., Platt S.R., Duberstein K.J., Park H.J., Xie J. & West F.D., 2021. Intracisternal administration of tanshinone IIA-loaded nanoparticles leads to reduced tissue injury and functional deficits in a porcine model of ischemic stroke. *IBRO Neuroscience Reports*, 10:18-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2020.11.003>
- Watremez C., Roeseler J., De Kock M., Clerboux T., Detry B., Veriter C., Reynaert M., Gianello P., Jolliet P. & Liistro G., 2003. An improved porcine model of stable methacholine-induced bronchospasm. *Intensive Care Medicine*, 29(1):119-125. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1562-5>
- Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L. & Masson P., 2017. Chronic kidney disease. *Lancet*, 389(10075):1238-1252. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Weinbauer G.F., Niehoff M., Niehaus M., Srivastav S., Fuchs A., Van Esch E. & Cline J.M., 2008. Physiology and endocrinology of the ovarian cycle in macaques. *Toxicologic Pathology*, 36(7S):7S-23S. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623308327412>
- Whyte J.J. & Prather R.S., 2011. Genetic modifications of pigs for medicine and agriculture. *Molecular Reproduction and Development*, 78(10-11):879-891. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrd.21333>
- Wilhelm C.J., Englbrecht M.A., Burgkart R., Micheler C., Lang J., Hagen C.S., Giunta R.E. & Wachtel N., 2021. Fine tuning of the side-to-side tenorrhaphy: A biomechanical study assessing different side-to-side suture techniques in a porcine tendon model. *PLoS One*, 16(10):e0257038. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257038>
- Wingert R.A., Selleck R., Yu J., Song H.-D., Chen Z., Song A., Zhou Y., Thisse B., Thisse C., McMahon A.P. & Davidson A.J., 2007. The *cdx* genes and retinoic acid control the positioning and segmentation of the zebrafish pronephros. *PLoS Genetics*, 3(10):1922-1938. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030189>
- Wolf E., Braun-Reichhart C., Streckel E. & Renner S., 2014. Genetically engineered pig models for diabetes research. *Transgenic Research*, 23(1):27-38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11248-013-9755-y>
- Wu J., Platero-Luengo A., Sakurai M., Sugawara A., Gil M.A., Yamauchi T., Suzuki K., Bogliotti Y.S., Cuello C., Morales Valencia M., Okumura D., Luo J., Vilariño M., Parrilla I., Soto D.A., Martínez C.A., Hishida T., Sánchez-Bautista S., Martínez-Martínez M.L., ... Izpisua Belmonte J.C., 2017. Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell*, 168(3):473-486.e15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>
- Xia J., Kang Z., Xue Y., Ding Y., Gao S., Zhang Y., Lv P., Wang X., Ma D., Wang L., Han J.-D.J. & Liu F., 2021. A single-cell resolution developmental atlas of hematopoietic stem and progenitor cell expansion in zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(14):e2015748118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2015748118>
- Xu X., Weber D., Burge R. & VanAmberg K., 2016. Neurobehavioral impairments produced by developmental lead exposure persisted for generations in zebrafish (*Danio rerio*). *Neurotoxicology*, 52:176-185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.009>
- Yamada K., Yazawa K., Shimizu A., Iwanaga T., Hisashi Y., Nuhn M., O'Malley P., Nobori S., Vagefi P.A., Patience C., Fishman J., Cooper D.K.C., Hawley R.J., Greenstein J., Schuurman H.-J., Awwad M., Sykes M. & Sachs D.H., 2005. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of α 1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nature Medicine*,

- 11(1), Art. 1. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1172>
- Zang L., Shimada Y. & Nishimura N., 2017. Development of a novel zebrafish model for Type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*, 7(1):1461. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01432-w>
- Zárate A., Manuel-Apolinar L., Basurto L., De la Chesnaye E. & Saldívar I., 2016. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Archivos de cardiología de México*, 86(2):163-169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.002>
- Zeisberg M. & Kalluri R., 2013. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, 304(3):C216-225. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00328.2012>
- Zettler S., Renner S., Kemter E., Hinrichs A., Klymiuk N., Backman M., Riedel E.O., Mueller C., Streckel E., Braun-Reichhart C., Martins A.S., Kurome M., Keßler B., Zakhartchenko V., Flenkenthaler F., Arnold G.J., Fröhlich T., Blum H., Blutke A., Wanke R. & Wolf E., 2020. A decade of experience with genetically tailored pig models for diabetes and metabolic research. *Animal Reproduction*, 17(3):e20200064. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2020-0064>
- Zhang Z., Yang D., Sang J., Hou R., Liu K., Li Z., Xie X., Jonas J.B. & Wang N., 2012. Reproducibility of macular, retinal nerve fiber layer, and ONH measurements by OCT in Rhesus monkeys: The Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(8):4505-4509. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9439>
- Zhao M., Nakada Y., Wei Y., Bian W., Chu Y., Borovjagin A.V., Xie M., Zhu W., Nguyen T., Zhou Y., Serpooshan V., Walcott G.P. & Zhang J., 2021. Cyclin D2 overexpression enhances the efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for myocardial repair in a swine model of myocardial infarction. *Circulation*, 144(3):210-228. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049497>
- Zhou B., Shao J., Kisby C.K. & Zhang X., 2020. Ultrasound vibro-elastography for assessing mechanical properties of porcine reproductive tissues in an *ex vivo* model. *Clinical Biomechanics*, 78:105093. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.105093>
- Ziegler O., Sriram N., Gelev V., Radeva D., Todorov K., Feng J., Sellke F.W., Robson S.C., Hiromura M., Alexandrov B.S. & Usheva A., 2021. The cardiac molecular setting of metabolic syndrome in pigs reveals disease susceptibility and suggests mechanisms that exacerbate COVID-19 outcomes in patients. *Scientific Reports*, 11:19752. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99143-w>
- Zigo M., Maňásková-Postlerová P., Zuidema D., Kerns K., Jonáková V., Tůmová L., Bubeníčková F. & Sutovsky P., 2020. Porcine model for the study of sperm capacitation, fertilization and male fertility. *Cell and Tissue Research*, 380(2):237-262. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03181-1>
- Zutphen L.F.M. van, Baumans V. & Beynen A.C. (eds.), 2001. *Principles of laboratory animal science: A contribution to the humane use and care of animals and to the quality of experimental results: Revised edition*. Elsevier, Amsterdam, Holanda: 428 pp.

Recibido: 14 de noviembre de 2022
Aceptado: 22 de marzo de 2023