



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

EQUIPAMIENTO PARA RATONES DE LABORATORIO

Alumno Juan Hidalgo Godoy
Tesis presentada a la Escuela de Diseño de la Pontificia Universidad
Católica de Chile para optar al título profesional de Diseñador
Profesor guía Luis Andueza Castro
Diciembre de 2017
Santiago, Chile

DISEÑO | UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Escuela de Diseño



ESCUELA DE DISEÑO
FACULTAD DE ARQUITECTURA, DISEÑO
Y ESTUDIOS URBANOS

EQUIPAMIENTO PARA RATONES DE LABORATORIO

AUTOR: JUAN BERNARDO HIDALGO GODOY

Tesis presentada a la Escuela de Diseño de la Pontificia Universidad Católica de Chile para optar al título profesional de Diseñador

Profesor guía: Luis Andueza Castro

Diciembre de 2017

Santiago, Chile



ÍNDICE DE CONTENIDOS:

INTRODUCCIÓN	5		
- Acerca de la investigación	6		
CONTEXTO Y GENERALIDADES	7		
- Contexto actual	8		
- Contexto nacional	9		
- Algunas generalidades	10		
- Animales más utilizados	11		
INVESTIGACIONES Y TIPOS DE EXPERIMENTOS	12		
EXPERIMENTOS OBJETIVO DEL PROYECTO	16		
ESTRÉS EN ANIMALES	21		
- Estrés general en animales	22		
- Estrés y resultados en estudios	23		
- Influencia en resultados	27		
TIPOS DE ESTRÉS Y CATEGORÍAS DE INVASIVIDAD	28		
- Tipos de estrés	29		
- Estrés e investigaciones	30		
- Categorías de invasividad	31		
BIENESTAR ANIMAL Y PRINCIPIOS ÉTICOS	33		
- Bienestar animal	34		
- Principios éticos	35		
OPORTUNIDAD DETECTADA Y PROYECTO	37		
- Oportunidad detectada	38		
- Proyecto	39		
- Qué, Por qué, Para qué	40		
ANTECEDENTES Y REFERENTES	41		
- Antecedentes	42		
- Referentes	46		
PERFIL DE USUARIO	50		
ESTUDIO DE CAMPO Y PROCEDIMIENTOS			52
- Consideraciones		53	
- Procedimiento		54	
- Objetivos procedimiento		55	
- Entrevistas y observaciones		56	
- Personas entrevistadas		63	
PROCESO DE OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES PARA EL DISEÑO			64
- Procesos de Observaciones		65	
- Conclusiones de diseño		69	
- Procesos principales de diseño		70	
PROCESO DE DISEÑO DE PRODUCTO Y PROTOTIPADO			71
- Producto		72	
- Proceso de prototipado		73	
- Prototipo 1		74	
- Prototipo 2		75	
- Prototipo 3		76	
PROTOTIPO FINAL			77
COMPONENTES PRINCIPALES DE ARDUINO DEL PRODUCTO			80
MODELO DE NEGOCIOS			82
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS			86
ANEXOS			89
- Breve introducción a Arduino		90	
- Código de Arduino utilizado en el producto		91	
AGRADECIMIENTOS			92

INTRODUCCIÓN

Esta investigación comenzó originalmente luego de otros intentos de proyecto para Seminario de Título de Diseño, los cuales llegaron a cierta fase de la investigación en el que creí necesario explorar otras posibilidades y otras áreas del diseño, los que llevaron a que terminara escogiendo este proyecto en particular.

Fue originalmente una mezcla de ideas, dado que uno de los anteriores potenciales proyectos era respecto al uso de prótesis en animales de mayor tamaño y/o de granja y éste en particular fue a partir de las investigaciones médicas y experimentos en general, que terminó llevándome a investigar respecto al uso de animales en la biomedicina.

La Ciencia y Tecnología en Animales de Experimentación es un campo de conocimiento interdisciplinario, altamente desarrollado que cuenta con parámetros definidos aplicados y exigibles en los países donde ésta se desarrolla de manera prioritaria en los diferentes campos de su alcance: salud humana, animal, investigación medio ambiental, agrobiológica y toxicológica.

La dinámica mundial de ésta ciencia soporta el desarrollo investigativo con validez, credibilidad y reproducibilidad de los resultados con un referente de profundo respeto y consideración por estos seres vivos, haciendo acopio permanente de pruebas, ensayos o estudios que reemplacen el animal por otros modelos o, que de ser necesario y justificado su uso, se

refinen al máximo técnicas y procedimientos para el control del dolor, malestar o sufrimiento del animal (Cardozo de Martinez and Rodriguez Yunta, 2017).

Las investigaciones básicas y aplicadas que utilizan animales de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y de Laboratorio (GLP). Además de que los trabajos sean previamente aprobados por Comités de Ética Institucionales y que todo el personal que intervenga en el trabajo en relación con los animales de laboratorio haya aprobado previamente un curso de capacitación para su manejo.

En Chile, la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) publicó el documento “Aspectos bioéticos de la experimentación animal”, en el que señala que, aunque existen laboratorios en nuestro país muy bien acondicionados, esa no es la realidad general y en muchos casos los centros no cuentan con dependencias para la crianza o mantenimiento de animales totalmente adecuadas, ya que para esto se realiza un proceso bastante lento e insuficiente sobre todo debido a la falta de recursos existentes en el contexto nacional.

-”... EN MUCHOS CASOS LOS CENTROS NO CUENTAN CON DEPENDENCIAS PARA LA CRIANZA O MANTENIMIENTO DE ANIMALES TOTALMENTE ADECUADAS...”- (CONICYT)

CONTEXTO Y GENERALIDADES

Para la investigación en animales se requiere de instalaciones especializadas para su estudio y estos son los llamados bioterios. Es el lugar destinado a la cría y control de los animales de laboratorio utilizados como reactivos biológicos en protocolos experimentales.

El bioterio debe contar con un ambiente estandarizado acorde a las necesidades de las especies allí alojadas, garantizando el bienestar de los animales y la seguridad del personal que desempeña labores dentro de las instalaciones. Todos estos aspectos son fundamentales para asegurar la reproducibilidad y confiabilidad de los resultados obtenidos en los experimentos.

Actualmente en nuestro país contamos con una serie de bioterios en organismos privados como; el SAG Lo Aguirre, Centro de Estudios Científico (CECs) en Valdivia (único en el territorio nacional que cuenta con acreditación AAALAC International). Universidades tales como; Pontificia Universidad Católica en áreas biológicas y medicina, Universidad de Chile en sus facultades de Medicina Norte, Química y Farmacia, Ciencias y Odontología, la Universidad de Antofagasta, Concepción, Universidad Austral y Universidad de Talca.

En general, las universidades que imparten carreras biológicas en su mayoría hay pequeños bioterios para autoabastecimiento.



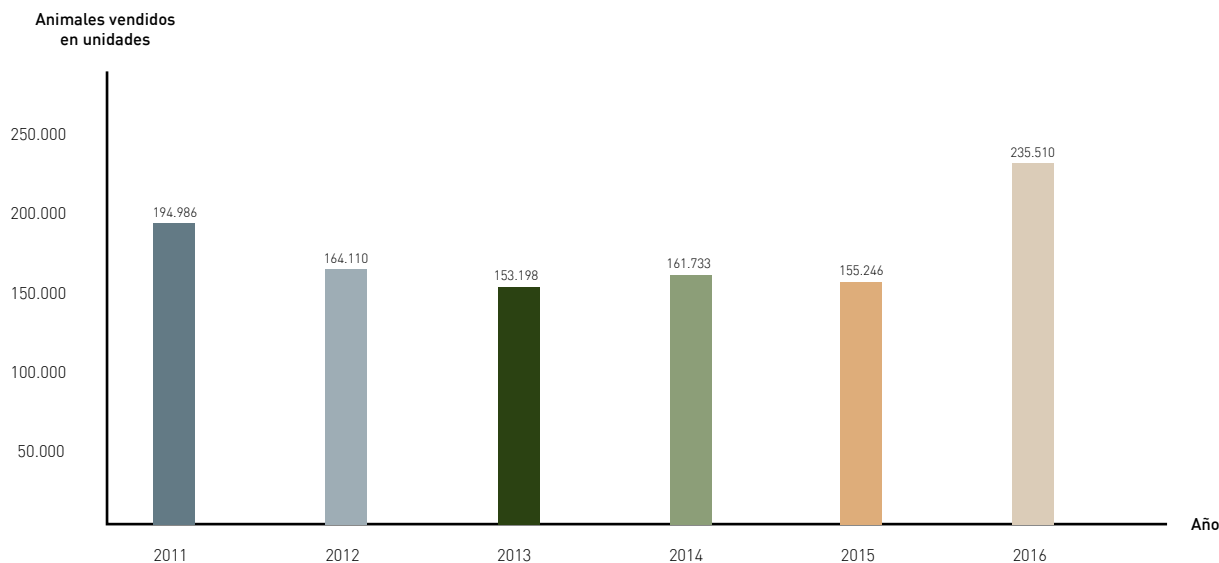
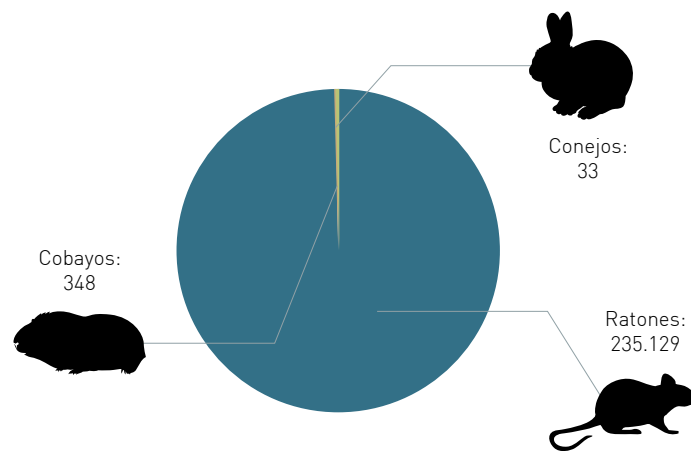
CONTEXTO NACIONAL

En Chile, el mercado de animales de laboratorio ha ido en alza creciente, entre los años 2000 y 2011 se vendieron más de 1.000.000 de animales para investigación y los ingresos superaron los \$1.500.000.000 (según el Instituto de Salud Pública - Transparencia.redsalud.gov.cl, 2017).

En lo que respecta al año 2016, se registró una venta total de 235.510 con ingresos de \$384.595.658. Siendo los animales más utilizados para investigación las aves, los cobayos, conejos y ratones, especialmente estos dos

últimos, en donde no sólo en Chile son los mayormente utilizados sino también en todo el mundo. Por ejemplo, casi tres millones de ratones se utilizan cada año en el Reino Unido para la investigación, siendo el mayor grupo investigador de Europa, en donde el 97% de la investigación en este territorio se hace en ratones, ratas, peces y aves.

Los perros, gatos y primates no humanos representan en conjunto menos del 0,2% de los animales utilizados en investigación.



*Datos extraídos del Instituto de Salud Pública (ISP)

Los animales se han usado repetidamente a lo largo de la historia de la investigación biomédica, teniendo registros oficiales desde el siglo XIX con los primeros grandes descubrimientos de la biomedicina.

Algunas generalidades respecto a las investigaciones con animales a lo largo de los años son:

- La investigación en animales ha desempeñado un papel vital en casi todos los avances médicos en la última década.
- Casi todos los Premio Nobel de Fisiología o Medicina desde 1901 han basado su investigación en datos obtenidos en animales.
- Los animales sufren de enfermedades similares a los seres humanos como el cáncer, la tuberculosis, la gripe y el asma.
- Toda la investigación veterinaria se ha basado en el uso de la investigación con animales.
- Si bien los métodos que no utilizan animales juegan una parte impor-

tante de la investigación biomédica, no pueden sustituir completamente el uso de animales.

- Los métodos in vitro y los modelos informáticos juegan un rol importante para complementar los datos obtenidos de los modelos animales.
- Muchos medicamentos veterinarios son los mismos que se utilizan para los pacientes humanos: ejemplos incluyen antibióticos, analgésicos y tranquilizantes.
- Los anestésicos modernos, la vacuna contra el tétanos, la penicilina e insulina todos confiaban en la investigación con animales en su desarrollo.
- Las técnicas quirúrgicas modernas, como la cirugía de reemplazo de cadera, las transfusiones de sangre, el trasplante renal y de corazón fueron perfeccionadas en los animales.
- Las técnicas de exploración como la tomografía computarizada y la resonancia magnética fueron desarrolladas utilizando animales



Actualmente, de las estadísticas del número de animales utilizados en el mundo anualmente, se desprende que los ratones son más del 60% del total, las ratas un 30 % y el resto corresponde a cobayos, hamster y conejos, hay otras como perros, gatos, corderos, cerdos, primates, etc. que se utilizan en menor medida. (Hidalgo, 2017)

En cuanto a los ratones, si bien su aspecto exterior es totalmente distinto al de los humanos, las similitudes genéticas son asombrosas. El genoma de un ratón tiene más del 95% de coincidencia con el del humano por lo cual los hace excelentes opciones para realizar investigaciones científicas.

Por otra parte, los ratones y sus hermanas las ratas son relativamente económicos de criar y mantener. Se pueden reproducir rápidamente y por ende permiten a los investigadores estudiar la función de genes particulares a lo largo de varias generaciones durante un período de tiempo razonable. Sus fisiologías y genéticas han sido estudiadas en profundidad, y pueden ser comparados a humanos fácilmente. A lo largo de varias décadas se han desarrollado tecnologías, como métodos transgénicos, para estudiar la genética y las funciones de genes específicos. También se han desarrollado varios modelos en ratón de enfermedades humanas para avanzar en los estudios de la patogénesis de las enfermedades, y para evaluar la efectividad y toxicidad de varias drogas candidatas.

Cepas endogámicas, congénicas y transgénicas con fondo genético de retrocruzamiento son utilizadas comúnmente. Una cepa endogámica se define como una cepa que ha sido cruzada entre parientes por más de 20 generaciones, por ende los animales de la misma cepa endogámica son considerados genéticamente idénticos. Las cepas congénicas se consiguen a través de retrocruzas repetidas con una cepa endogámica por un

mínimo de 10 generaciones para seleccionar un único marcador. Las cepas de ratón y rata más utilizadas son los ratones C57BL/6, los ratones BALB/c, las ratas Sprague-Dawley, y las ratas Wistar. Otras cepas, tales como los ratones A/J, CD1, e ICR, también son ampliamente utilizadas (Carbajal, 2016). La mayoría de estos animales son suministrados por cuatro proveedores principales a nivel mundial: The Jackson Laboratory, Charles River Laboratories, Taconic Farms y Harlan Laboratories.



Ratón C57BL/6



Ratón BALB/c

INVESTIGACIONES Y TIPOS DE EXPERIMENTOS

Los ratones y ratas pueden ser utilizados para una muy amplia variedad de experimentos, en casi la totalidad de las ciencias biomédicas, estudios del comportamiento y diversos campos de estudio aplicables a los seres humanos y a los mamíferos en general.

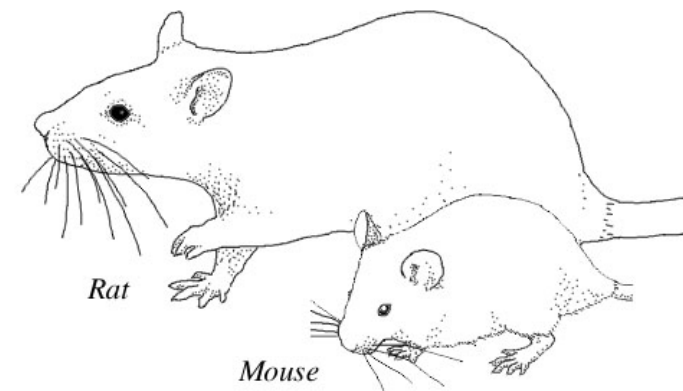
Dentro de las ciencias biomédicas encontramos el estudio en Farmacología, Oncología, Toxicología, Teratogénesis, Nutrición, Carcinogénesis, Inmunología, Enfermedades. Autoinmunes, Obesidad, Cronobiología, entre otros.

Siendo de estas, las principales aplicaciones en investigación biomédica la inmunología (estudios de los mecanismos fisiológicos de respuesta del organismo frente a la presencia de microorganismos, toxinas o antígenos), la oncología (estudio del cáncer, los tumores y su tratamiento), fisiología (estudio de los órganos y su funcionamiento), patología (estudio de los trastornos anatómicos y fisiológicos de los tejidos y los órganos enfermos, así como los síntomas y signos) y neurociencia (estudio del sistema nervioso).

Dentro de los variados tipos de experimentación en los distintos campos, se proceden a metodologías comunes para extraer muestras de tejidos e información biológica, un tipo de metodología común en experimentos es la extracción de sangre:

La sangre se extrae de los animales para una gran variedad de propósitos. Los científicos han de ser conscientes de que el proceso puede ser innecesariamente estresante para un animal, sencillamente por el trato, el tipo de anestesia o la incomodidad que se asocia a una determinada técnica. Los cambios fisiológicos asociados al incremento de tensión (estrés) pueden incluso invalidar los resultados (Ajika et al., 1972; O'Neil & Kauf-

mann, 1990; Sarlis, 1991). La comparación de sangre normal obtenida con el método de cánulas alojadas permanentemente en animales en estado libre, con sangre obtenida por métodos más convencionales ha mostrado diferencias significativas, por ejemplo, en los niveles de prolactina, cortisol, corticosterona y glucosa, así como en el recuento de glóbulos rojos y blancos, plaquetas y hematocrito. Puesto que el estrés puede causar reacciones fisiológicas susceptibles de afectar a la investigación, debería verificarse el método de muestreo de sangre utilizado en busca de cualquier cambio asociado, por ejemplo, a los niveles de corticosteroides en sangre. Entonces sería posible ver si un animal es capaz de adaptarse a un procedimiento y en consecuencia estar menos estresado. Obviamente, el estrés debe reducirse al mínimo, en pro de una buena ciencia y la mejora del bienestar animal (Extracción de Sangre en los Mamíferos y Aves de Laboratorio, 1993).



Recuperado de <http://www.ratbehavior.org/RatsMice.html>

Las áreas de los principales tipos de experimentos realizados en ratones en las diferentes áreas de la biomedicina son:

Cáncer:

Mediante cruza consanguíneas, los investigadores han desarrollado ratones con leucemia, cáncer de glándula mamaria y de otros tipos y mediante estos modelos han desarrollado nuevas terapias.

a) Células de tumores humanos cancerígenos pueden ser trasferidas a ratones inmunológicamente deficientes, lo cual permite estudiar diversos tipos de cáncer humano sin riesgo para esta última especie.

b) Estudios en ratones han encontrado que el sistema inmune puede ser estimulado al implantar tumores alterados genéticamente, lo que ha permitido plantear la hipótesis de que la terapia génica puede ser utilizada para combatir el cáncer.

Inmunología:

Se ha tratado de encontrar con ratones el mejor modelo para estudiar el SIDA. Mucha de la información que se dispone a la fecha ha sido obtenida en estudios utilizando ratones, sin embargo ha sido imposible replicar totalmente la enfermedad en estos modelos.

Virología:

La investigación con ratones ha sido de gran ayuda en el desarrollo de vacunas contra la influenza, polio, fiebre amarilla y rabia. Los ratones han sido utilizados también para entender la relación del virus con su hospedero y así conocer adecuadamente a los agentes virales.

Tratamientos de fertilidad:

El éxito logrado en la transferencia de embriones humanos ha sido posible debido a la investigación previa en ratones. Estas técnicas también se han utilizado para mejorar la reproducción en especies domésticas y en otras en peligro de extinción.

Bioseguridad:

El ratón es el animal más utilizado en la constatación de productos biológicos, incluyendo estudios a largo plazo de exposición a drogas, además de ensayos de seguridad en hembras gestantes, lactantes y recién nacidos.



Científicos japoneses en pruebas de *Bacillus thuringiensis* con ratas (alrededor de 1920).

Dentro de los procedimientos realizados en los experimentos en ratones en la actualidad, se encuentran metodologías aplicadas a la cirugía tales como los mencionados anteriormente en este capítulo.

Sin embargo, dentro del rango de las cirugías cerebrales (como el caso de los implantes de chip en los sujetos de experimentación para medir registros cerebrales) es importante destacar el área de la Neurociencia, el cual mediante los procedimientos de investigación en experimentos conductuales pueden estudiar el funcionamiento del cerebro a partir de los cambios de comportamiento observados en experimentos que se llevan a cabo tanto con personas como con animales.

Los experimentos con personas consisten en tareas de percepción, atención y memoria durante las cuales se registra la actividad cerebral en forma de potenciales evocados.

Los experimentos con animales (en este caso ratas y ratones de laboratorio) consisten en tareas de aprendizaje asociativo en las que se presentan de manera programada estímulos (luces, sonidos o sabores) para estudiar cómo los animales aprenden a relacionarlos.

Dentro de las líneas de investigación comúnmente se encuentran:

- Aprendizaje y comportamiento animal.
- Efectos de la estimulación neonatal sobre el aprendizaje, las emociones y el deterioro cognitivo en la vejez.
- Potenciales evocadas en tareas de percepción y de memoria.

Un ejemplo de enfermedades cognitivas de las cuales se basan estos experimentos para estudiarlas es la enfermedad de Alzheimer. Estos tipos de enfermedades pueden ser investigadas y medidas mediante los experimentos conductuales, en los cuales se procede al estudio en ratones del efecto que tienen sobre el comportamiento, el aprendizaje y la memoria, cirugías, fármacos o experiencias que modifiquen el funcionamiento del cerebro.



EXPERIMENTOS OBJETIVO DEL PROYECTO

Se utilizan distintas metodologías para llevar a cabo los experimentos anteriormente mencionados y sobre todo, es importante la utilización de productos tales como el uso de sistemas automatizados de registro del comportamiento, como por ejemplo:

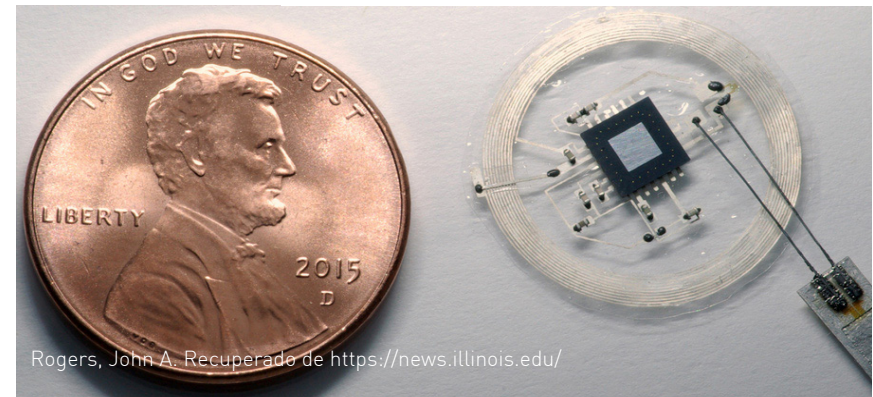
- Cámara de condicionamiento operante, originalmente llamadas Cajas de Skinner (Skinner, B.F., 1932). Es un instrumento de laboratorio utilizado en análisis experimental del comportamiento en animales, se los puede inducir fármacos o drogas para alguna investigación en concreto. En el contexto actual, este tipo de experimento se pueden utilizar variantes de esta misma (entornos variados, grupales, etc), pero con objetivos similares en especímenes que cuenten con alguna característica genética o psicológica que podría condicionar su comportamiento, un ejemplo de esto puede ser la investigación de personalidad en especímenes que sean líderes de manada o especímenes altamente ansiosos.
- Sistemas de Software para filmación y análisis del comportamiento en Mazes (laberintos de experimentación conductual).
- Entrenamiento en discriminaciones difíciles con estímulos gustativos, olfativos, sonoros y visuales.
- Análisis de la actividad cerebral mediante potenciales evocados.

Parte importante de los experimentos conductuales son los realizados en Mazes o laberintos los cuales se puede condicionar a los ratones de diferentes formas. Este tipo de experimento es uno de los más comunes en el área de investigación científica con ratones, dadas las facilidades que puede entregar en el estudio del comportamiento considerando la escala de la superficie requerida y el uso de estímulos físicos, además de permitir grabar fácilmente por medio de video desde un plano cenital.

Mcmahon, Julie. 2016.



Implante electrónico desarrollado por el equipo de la Universidad de Illinois, para pruebas de traumatismo cerebral. ("Bioresorbable silicon electronic sensors for the brain", Febrero 2016).



Rogers, John A. Recuperado de <https://news.illinois.edu/>

Dentro de los experimentos más comunes de modelos de ansiedad incondicionada (Cárdenas, J. Navarro, J. 2002) y experimentos de conducta podemos encontrar los siguientes:

Test de suspensión de cola:

Cuando los ratones son suspendidos por el rabo desarrollan un patrón conductual de alternancia entre intentos activos de escape e inmovilidad (Porsolt RD, Chermat R, Lenègre A, Avril Y, Janvier S, Stèru L, 1987). El procedimiento implica suspender a los animales por la cola durante 6 min en un aparato computarizado, que mide dos parámetros: la duración de inmovilidad y la magnitud de los movimientos (calculada en unidades arbitrarias del total de energía gastada por el animal con un indicador de tensión). El aparato permite medir la conducta de 6 ratones simultáneamente (Stèru L, Chermat R, Thierry B, Mico JA, Lenègre A, Stèru Met al, 1987). Utilizando ambos parámetros, se observa cómo los antidepressivos y los psicoestimulantes disminuyen la inmovilidad, mientras que los neurolepticos y otros fármacos sedantes la incrementan. Para estos autores, el uso combinado de observación sistemática y del test de suspensión permite una clara identificación de la actividad farmacológica.

Paradigma de conflicto por novedad de Thatcher-Britton:

Este modelo animal de respuestas incondicionadas de ansiedad precisa un procedimiento muy similar al del test de bebida en campo abierto. El paradigma de Thatcher-Britton sirve como indicador de la tendencia de los animales a aproximarse a la comida cuando son colocados en un campo abierto no familiar. Para la realización de la prueba se emplea una caja de campo con paredes

hechas de madera, con medidas de 60 × 60 × 50 cm, cuyo interior está pintado de negro. A los animales se les priva de comida durante las 24 h previas al test. Durante la prueba, se introduce al animal cercano a una de las paredes del campo abierto. En el centro de la caja se colocan 12 bolitas de comida.

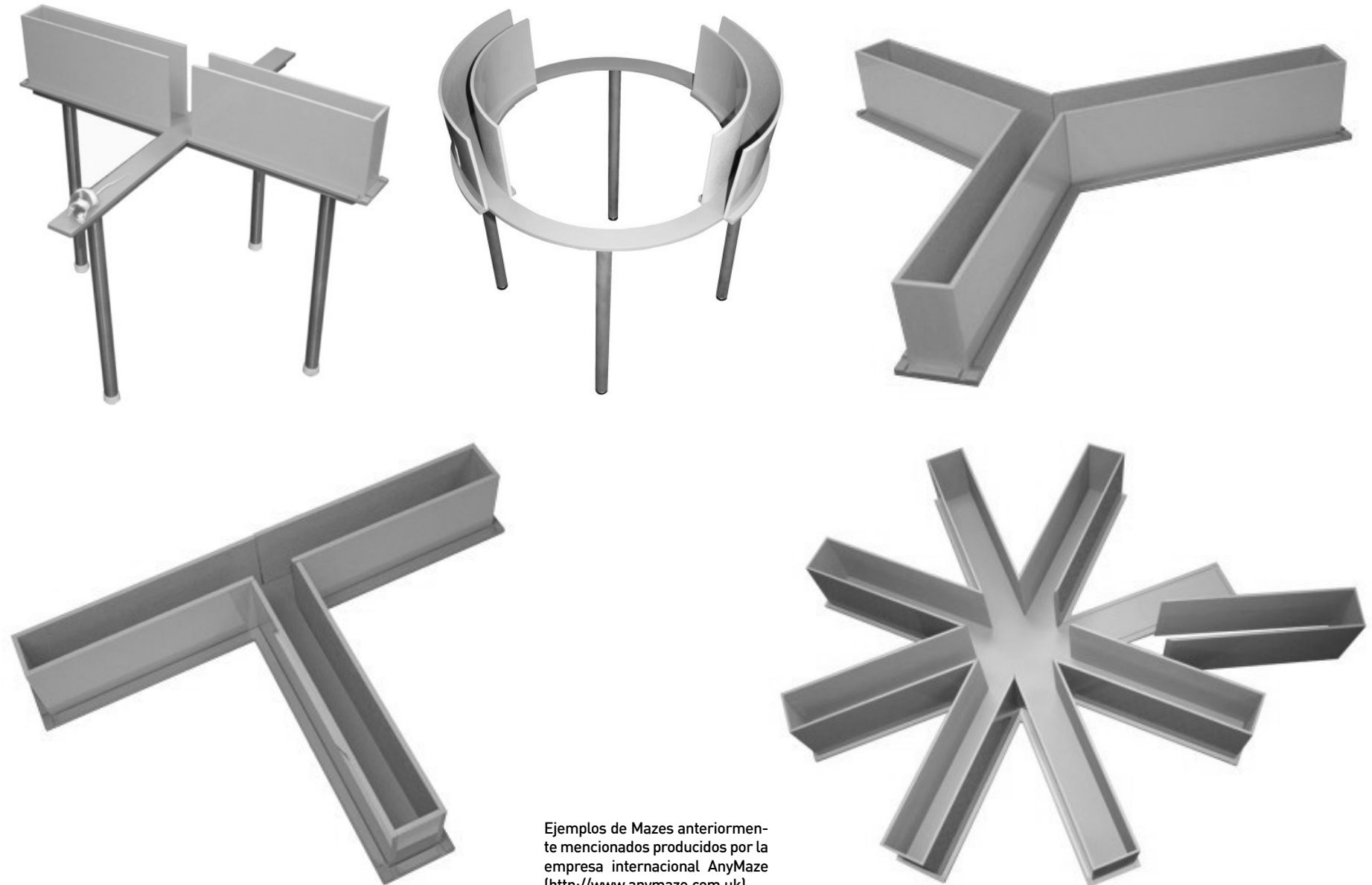
La evaluación conductual se realiza sobre la base del registro de la latencia en empezar a comer, que es definida como el comenzar a masticar una bolita de comida, no siendo válido el simple olfateo y/o la manipulación del alimento. Si los animales no comen en un período de 720 segundos, se les asigna una puntuación en latencia de 720 s y son retirados de la caja (Rochford J, Beaulieu S, Rousse Y, Glowa JR, Barden N, 1997).

Test de exploración libre:

El test de exploración libre es un procedimiento desprovisto de estímulos estresantes, que permite indagar los efectos de fármacos sobre la ansiedad-rasgo en cepas de ratones neofóbicos, como la Balb/c36. En cepas no neofóbicas, como la Swiss, se usa sólo para medir los efectos de los fármacos sobre la actividad locomotora.

El test consiste en una caja, cuyas medidas son de 30 × 20 × 20 cm, cubierta con plexiglás y dividida en 6 unidades exploratorias de igual tamaño, que están interconectadas por pequeñas entradas. El aparato podría dividirse por la mitad cerrando temporalmente tres de las entradas.

EXPERIMENTOS OBJETIVO DEL PROYECTO



Ejemplos de Mazes anteriormente mencionados producidos por la empresa internacional AnyMaze (<http://www.anymaze.com.uk>)

Dentro de los mazes o laberintos, se toman diferentes criterios para su fabricación debido a factores como el color. Los mazes en general están fabricados con color gris opaco u oscuro debido a que las ratas y ratones no distinguen bien los colores, por lo que la superficie del laberinto debe contener este color neutro (los estímulos físicos y objetos utilizados en sus pruebas sí pueden ser de colores fuertes que sí pueden distinguir como atractivos, tales como el amarillo o rojo) para una correcta medición del aprendizaje espacial en tres dimensiones (Wilson, J. J., Harding, E., Fortier, M., James, B., Donnett, M., Kerlake, A., ... Jeffery, K. [2015]).

Es así como encontramos mazes de diferentes tipos, tanto para ratas como para ratones, dentro de los más utilizados existen tales como (descritos con las medidas más utilizadas):

Maze o laberinto elevado en cruz (Maze "+")

Como características estándar, consta de 4 brazos situados perpendicularmente, cuya intersección da lugar a un pequeño cuadrado central. Dos de los brazos se encuentran "cerrados" por unas paredes situadas a los lados, mientras que los brazos "abiertos" están desprotegidos.

Elevado a una altura aproximada de 50 cm desde el piso.

Dimensiones brazos del Maze "+" para ratas: 50cm x 10cm.

Dimensiones brazos del Maze "+" para ratones: 35cm x 5cm.

Este tipo de maze se utiliza para la medición de ansiedad en ratas y ratones, utilizando la altura y el espacio cerrado y abierto.

Maze o laberinto elevado en O (Maze Zero):

Elevado a una altura aproximada de 50 cm desde el suelo.

Dimensiones brazos de Maze "O" para ratas: 100cm de diámetro, carriles de 10cm de ancho, paredes de 40 cm de alto.

Dimensiones brazos de Maze "O" para ratones: 50cm de diámetro, carriles de 5cm de ancho, paredes de 15cm de alto.

Maze o laberinto "Y"

Dimensiones brazos del Maze "Y" para ratas: 50cm x 10cm (paredes de 20cm de alto).

Dimensiones brazos del Maze "Y" para ratones: 35cm x 5cm (paredes de 10cm de alto).

Maze o laberinto "T"

Dimensiones brazos del Maze "T" para ratas: 50cm x 10cm (paredes de 20cm de alto).

Dimensiones brazos del Maze "T" para ratones: 35cm x 5cm (paredes de 10cm de alto).

Maze o laberinto de brazo radial (o de forma de asterisco "")**

Uso de entre 8 a 12 brazos.

Dimensiones brazos del Maze "*" para ratas: 50cm x 10cm (paredes de 20cm de alto).

Dimensiones brazos del Maze "*" para ratones: 35cm x 5cm (paredes de 10cm de alto).

ESTRÉS EN ANIMALES



Recuperado de <http://www.procedureswithcare.org.uk>

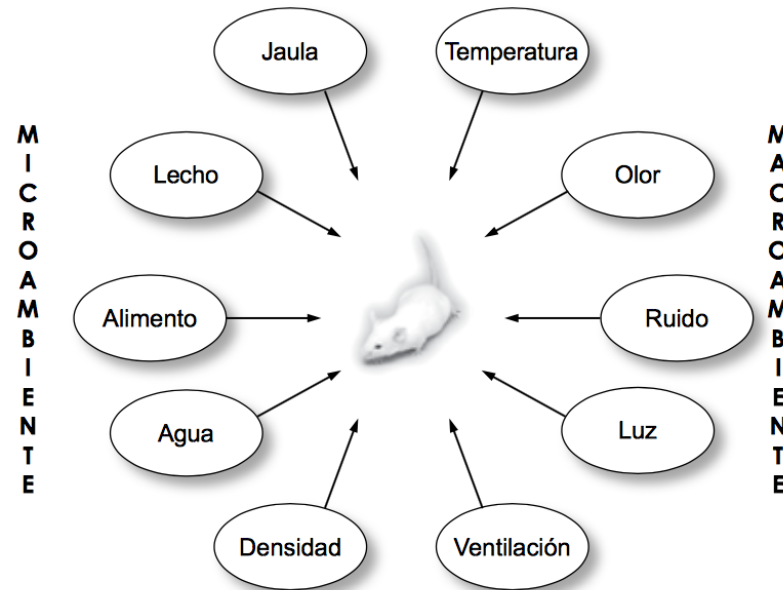
Aunque los investigadores están comprometidos en encontrar nuevas formas de reducir y remplazar las pruebas en animales, la tecnología actual no puede sustituir todavía muchos tipos de investigaciones llevadas a cabo en ellos. El Consejo de Bioética de Nuffield calcula que entre 50 y 100 millones de animales, desde moscas hasta monos, son sometidos a eutanasia anualmente a nivel mundial, y que el 90% de los vertebrados utilizados para las investigaciones son roedores.

Para obtener información útil a partir de las investigaciones en animales se requiere de resultados experimentales sólidos: varios científicos deben poder reproducirlos en lugares distintos. Esto exige un entendimiento profundo de cada especie animal y su biología.

Cada vez se acumulan más evidencias de que la mayoría de los mamíferos utilizados en las investigaciones, sobre todo los roedores, sufren de estrés mental debido a sus condiciones de vida. El estrés se define generalmente como el estado que resulta cuando el cerebro ordena al cuerpo hacer cambios para adaptarse a una exigencia nueva o excesiva y el individuo percibe que esa exigencia superará los recursos personales que tiene a su

disposición. La respuesta está alimentada por las hormonas de estrés que fluyen por el cuerpo y alteran cada órgano y función bioquímica, con efectos muy variados sobre el metabolismo, el crecimiento y la reproducción.

Además de los problemas del ruido, los animales frecuentemente están en jaulas pequeñas sin fuentes de enriquecimiento como ruedas, estantes o tubos, dependiendo del animal. Esos aparatos u objetos permiten que los animales ejerzan cierto control sobre su ambiente, por ejemplo, para escaparse del ataque de otro compañero de jaula trepándose a otro nivel o escondiéndose, es por esto que el espacio en donde habitan estos animales debe considerar múltiples factores que podría afectar al estrés.

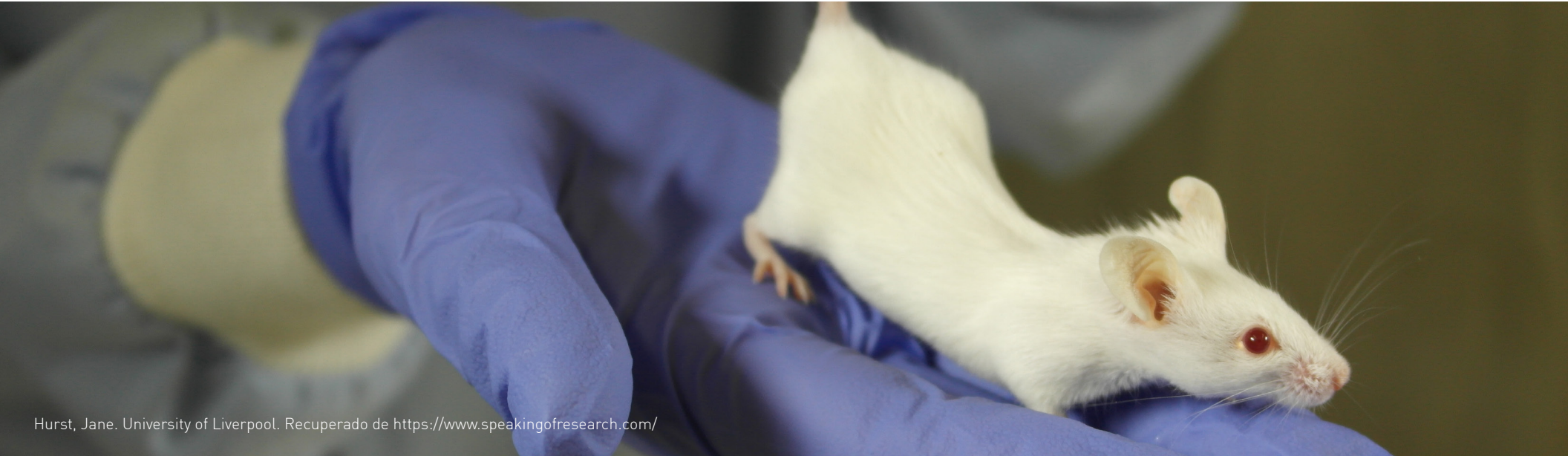


www.harlan.com/models/balbc.asp

Si los animales están bajo estrés, pueden tener concentraciones permanentemente elevadas de hormonas de estrés, concentraciones reducidas de hormonas sexuales y sistemas inmunológicos afectados. Estas variables no controladas hacen que los animales no sean sujetos adecuados para los estudios científicos. Para asegurar resultados científicos de calidad, los animales utilizados para las investigaciones deben estar saludables y exhibir conductas normales, independientemente de los efectos específicos que se estén investigando

Los investigadores frecuentemente desestiman las cuestiones relativas a las influencias ambientales sobre sus datos experimentales afirmando que esos efectos "se cancelan" porque sus animales de control están en las mismas condiciones. Pero las conclusiones que se extraen de dichos experimentos son específicas de los animales estresados y no se pueden extrapolar necesariamente a animales sanos.

Una forma más humana y efectiva de garantizar la validez y la utilidad de la experimentación en animales sería proporcionar condiciones que minimicen las actividades relacionadas con el estrés, como la limpieza y las peleas excesivas. Además, el ambiente debe permitir a los animales llevar a cabo las conductas normales de su especie. Se deben acordar a nivel institucional cuáles son las conductas normales y aberrantes de cada especie y poner una lista a disposición de todos los investigadores. Diseñar un ambiente adecuado a las necesidades psicológicas y fisiológicas de los animales es preferible al minimalismo, también conocido como "normalización", que se utiliza actualmente. (Baldwin et al., 2007).



Hurst, Jane. University of Liverpool. Recuperado de <https://www.speakingofresearch.com/>

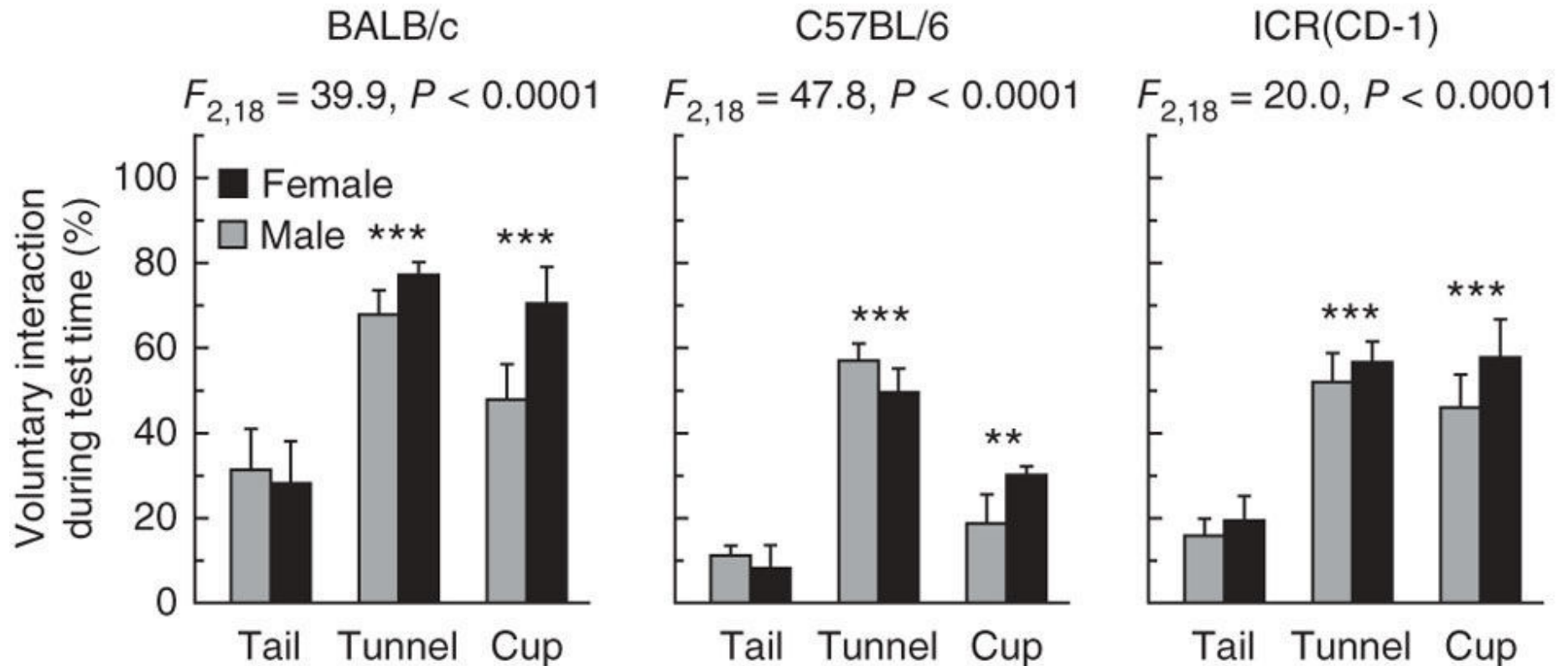
De esta forma, para la realización de los experimentos, es importante seguir ciertos protocolos de acostumbramiento y manipulación de los roedores en las distintas pruebas que se realicen en los laboratorios. Para así, de esta forma, minimizar el estrés y ansiedad en ambientes y situaciones nuevas.

Estos procedimientos tienen base científica que los corrobora como en el detallado la publicación "Taming Anxiety" del Instituto de Biología de la Universidad de Liverpool, UK. (Hurst J, West R., 2010) ***Ver Figura 1.**

Existen distintos métodos para sujetar los ratones dependiendo del propósito del análisis. El protocolo estándar para manejar los ratones de laboratorio consiste en tomarlos de la mitad de la cola y no de la punta. Por medio de la utilización de éste método de manipulación, el ratón puede cambiarse a otra jaula, una balanza o puede ser analizado, por ejemplo,

para la determinación del sexo o levantado directamente en una jaula de cables de alambre para un análisis detallado.

El primer método que desarrollaron consiste en manipular los ratones utilizando una jaula con túnel que habitualmente se encuentra en todas las jaulas y en conducir el túnel hacia los ratones evitando el contacto directo con el manipulador. El segundo método consiste en ahuecar las manos y colocar en ellas el ratón permitiéndole que camine libremente en las manos y sin reprimirlo. Para ésta técnica es mejor que durante la primera experiencia, el manipulador cierre sus manos alrededor del ratón durante unos 30 segundos para familiarizarse con el ratón, ya que los ratones que no están familiarizados con el método de "manos ahuecadas" podrían saltar de inmediato.



*FIGURA 1)

El manejo de rutina de animales de laboratorio tiene profundos efectos en sus respuestas de ansiedad y estrés. La publicación del artículo del equipo del Instituto de Biología de la Universidad de Liverpool demostraron que tomar a los ratones de la cola induce a una respuesta de aversión y alta ansiedad, mientras que el uso de túneles o la técnica de las manos ahuecadas produce una mayor respuesta de acercamiento voluntario de parte de los ratones, menor ansiedad y una mayor aceptación a ser manipulados. Utilizando estas metodologías se pueden minimizar ampliamente la ansiedad en ratones de laboratorio.

El gráfico demuestra el porcentaje de interacción voluntaria de la novena sesión de pruebas con distintos grupos de ratones machos y hembras, separados por grupos de sujetos manipulados por la cola, con túneles y con la metodología de las manos ahuecadas. Se utilizaron las cepas de ratones BALB/c (izquierda), C57BL/6 (al centro) and ICR(CD-1) (derecha) para estas pruebas (Hurst J., West R., "Taming anxiety in laboratory mice", Gráfico extraído de Nature Methods 7, 825-826 (2010)).

En el caso de los bioterios nacionales, específicamente los del CIM UC, se capacita al personal del laboratorio para un correcto manejo de los ejemplares y se siguen una serie de pasos relacionados al acostumbamiento de los roedores antes de realizar las pruebas, en palabras de la directora del bioterio del CIM UC:

“En cuanto a la manipulación física de los ratones, el manipulador afecta en su comportamiento, dado que se requiere destreza necesaria para manipularlos. El personal del bioterio que manipulan y experimentan con los ratones deben ser capacitados previamente.

Una incorrecta, no eficiente y lenta forma de manipular a los ratones conlleva a estresarlos y agitarlos más” (J. Gimpel, comunicación personal, 29 de Junio 2017).

De esta forma también influye el acostumbamiento del roedor con el investigador dado que son bastante sensibles a los olores, es por esto que, en palabras de uno de los investigadores, “Parte de los protocolos es ubicar por algunos minutos a los futuros ejemplares con los que se van a realizar los experimentos en la superficie que posteriormente se utilizaría para las pruebas ubicando también la mano del investigador que los está manipulando, para así lograr que el ratón o rata se acostumbre sin sentir miedo repentinamente y de esta forma, estresarse” (C. Morales, comunicación personal, 21 de Agosto 2017).

Habitualmente, para medir los niveles de ansiedad y estrés en los ratones,

se utilizan como parámetros la micción y la defecación, así como una serie de manifestaciones físicas de parte de los ratones como la posición de las orejas, ojos entrecerrados, posición tensa, entre otros.

De esta forma, el seguimiento de estos protocolos conducen a una correcta evaluación del experimento, ya que los sujetos de experimentación que en este caso son los roedores, tendrán más tendencia a responder frente a los distintos estímulos que se le presenten durante la investigación.

La utilización de métodos que minimizan la ansiedad también reduce los factores de confusión y mejora las respuestas durante los experimentos conduciendo a resultados científicos más certeros. (Hurst J, West R., 2010).

Actualmente, existe el interés por parte de los investigadores acerca del bienestar de los animales en el laboratorio no sólo a razón de los principios éticos que orientan la experimentación animal, sino también a causa de razones prácticas y conceptuales para la investigación.

En este sentido, existe el interés por mantener los animales de laboratorio en facilidades que permitan determinar que los resultados o datos obtenidos no son producto de estrés ambiental y de esta forma garantizar la validez de los resultados hallados y aclarar las concepciones erróneas sobre el uso de los animales en el laboratorio.

El trabajo con animales sanos, con estimulación adecuada y con la posibilidad de expresión de los patrones conductuales típicos de su especie, puede certificar la generalidad de los hallazgos de los animales de laboratorio a los animales que se encuentran en su ambiente natural. El interés de los investigadores por controlar las condiciones ambientales en las que se encuentran sus sujetos animales, implica la comprensión de los efectos de las condiciones del laboratorio sobre su comportamiento, y por lo extensión, sobre los resultados de los experimentos.

Los investigadores en laboratorios de Psicología y de investigación biomédica deben enfrentar a menudo problemas de mantenimiento de los animales que se utilizan en su trabajo académico.

Si bien los problemas de salud son abordados directamente por veterinarios que se encargan del cuidado de colonias de animales en los laborato-

rios, los problemas de tipo conductual, calidad de vida y adaptación son a menudo ignorados por los investigadores y los encargados del bienestar de los sujetos animales.

Las razones son diversas: por una parte, los problemas de tipo conductual no son fáciles de diagnosticar. Esto es, no son identificables como entidades definidas en sus características y su etiología no está establecida (Gutiérrez and Cruz, 2005).



Hurst, Jane. University of Liverpool. Recuperado de <http://www.nature.com/news/>

TIPOS DE ESTRÉS Y CATEGORÍAS DE INVASIVIDAD

Los animales bajo experimentación están bajo distintos factores que pueden afectarlos directa o indirectamente, respondiendo así con respuestas que pueden afectar a las conclusiones del resultado final de la investigación.

Estos factores pueden ser estresores que pueden ser clasificados en estresores físicos y estresores psicológicos:

Estresores físicos:

- Restricción
- frío
- calor
- nadar
- ruido
- prenatal
- destete temprano
- hacinamiento
- inanición
- movimiento
- actividad forzada
- manipulación
- inducido por drogas
- inducido por virus.

Estresores psicológicos:

- Predecibilidad y condicionamiento al miedo,
- control y afrontamiento,
- comunicación emocional,
- conflicto,
- agresión/defensa y novedad

Para evaluar los efectos del estrés, producidos por estos procedimientos, se utilizan medidas dependientes, que representan los índices del estresor y consecuentemente definen la respuesta del estrés, para un estudio en particular, algunas de las más frecuentes se listan a continuación:

Respuestas de comportamiento:

- comportamiento de beber y comer
- actividad y respuestas aprendidas.

Respuestas psicológicas:

- Cambios en el peso corporal
- peso del timo y la glándula adrenal,
- ulceración gástrica
- corticosterona plasmática,
- Dopamina, noradrenalina y producción de serotonina.

Un ejemplo de referencia a la importancia que tiene el efecto del estrés en ratones en los resultados y conclusiones de una investigación científica la podemos ver a continuación en la siguiente referencia del libro Comportamiento estereotípico animal: fundamentos y aplicaciones:

Capítulo 8: Neurobiología de las estereotipias II: el rol del estrés

Este capítulo considera los efectos del estrés en otra región de los ganglios basales: el Nucleus accumbens y sus conexiones. Para ello la autora, Simona Cabib, compara la respuesta al estrés prolongado en dos variedades de ratones de laboratorio (DBA/2 y C57BL/6) ampliamente estudiadas. Así llega a sostener que algunos genotipos responden a ciertos tipos de estrés con una gama de cambios neurobiológicos ('sensibilización al estrés') cuyas consecuencias incluyen el comportamiento estereotipado.

La exposición repetida y sin control a situaciones negativas, puede producir cambios profundos y a largo plazo de la organización cerebral. Éstos se dividen en dos categorías. La primera, que se ha observado, por ejemplo, en ratones C57, es que los estímulos estresantes acaban provocando respuestas dopaminérgicas cada vez menores en el nucleus accumbens. Estas respuestas actúan aumentando la indefensión aprendida (por ejemplo, se observa más flotación pasiva en tests de 'natación forzada'), disminuyendo la capacidad de respuesta (incluyen-

do estereotipias) a agonistas de la dopamina como la anfetamina, y reduciendo las estereotipias que los ratones de laboratorio muestran en sus jaulas: una demostración importante de cómo bajos niveles de conducta estereotipada no siempre reflejan buenos estándares de bienestar animal.

En contraste con lo anterior, en la segunda categoría de cambios la respuesta dopaminérgica del nucleus accumbens frente al estrés se va haciendo cada vez más pronunciada en la medida en que la exposición es repetitiva. Los cambios sufridos por ratones DBA mantenidos en aislamiento y sin alimento ilustran bien esta sensibilización, al igual que los cambios comportamentales que prosiguen: menor susceptibilidad a la 'desesperación comportamental' en situaciones como el test de 'natación forzada', mayor susceptibilidad a los efectos inductores de estereotipias de la anfetamina y aumento en la manera de trepar estereotipadamente en la jaula (Rushen and Mason, 2006, p. 227).

Numerosos autores han publicado artículos científicos relacionados al estrés en animales, las implicaciones por el bienestar animal y la validez de los estudios neurocientíficos. Es por esto que también se han realizado mediciones del grado de estrés en la manipulación de animales de investigación ([Cardozo de Martinez and Rodriguez Yunta, 2017]).

Categorización de Invasividad

De esta manera, también se ha establecido una categorización de la invasividad en los procedimientos experimentales:

CATEGORÍAS A-B-C-D-E Y PROCEDIMIENTOS

A

Experimentos realizados en invertebrados o células/tejidos aislados

Ejemplos posibles: el uso de tejidos cultivados y los tejidos obtenidos de necropsias o del matadero; el uso de huevos, de protozoarios u otros organismos unicelulares; las experiencias que implican el aislamiento, incisiones u otros procedimientos invasivos sobre metazoarios.

B

Experimentos que causan nulo o mínimo estrés o malestar

Ejemplos posibles: rebaños de animales domésticos (incluyendo las aves), mantenidas para la producción comercial o para fines académicos; la inmovilización bien ejecutada y de corta duración de animales para propó-

sitos de observación o examen físico; las tomas de sangre; la inyección de sustancias en cantidades que no ocasionen reacciones adversas, por las siguientes vías: intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, u oral, excluyendo las vías intratorácica e intracardíaca; los experimentos agudos sin supervivencia, en los cuales los animales están completamente anestesiados y no se despiertan; los métodos aprobados de eutanasia precedidos de inconsciencia rápida, como por ejemplo una sobredosis de un anestésico, o la decapitación precedida de una sedación o de una anestesia leve; períodos cortos de privación de alimentos y/o de agua equivalentes a períodos de abstinencia observados en la naturaleza.

C

Experimentos que causan leve estrés o dolor de corta duración

Ejemplos posibles: canulación o la cateterización de vasos sanguíneos o de cavidades corporales bajo anestesia; procedimientos quirúrgicos menores bajo anestesia, como las biopsias o las laparoscopías; cortos períodos de inmovilización, excluyendo los efectuados para exámenes u observaciones menores, pero necesariamente con un estrés mínimo; períodos cortos de privación de alimento y/o de agua que exceden los períodos de abstinencia en la naturaleza; experimentos de comportamiento sobre animales conscientes que involucran una inmovilización breve y estresante; la exposición de un animal a dosis no mortales de drogas o de sustancias químicas.



Recuperado de <http://pwc.cnilas.org>

D

Experimentos que causan moderado a severo estrés o malestar

Ejemplos posibles: los procedimientos quirúrgicos mayores bajo anestesia general, con recuperación; períodos prolongados de inmovilización física; inducción de estrés comportamental, como la carencia maternal, la agresión, las interacciones predador/presa; los procedimientos que ocasionan la interrupción continua o irreversible de la organización sensoriomotora; inducción de anomalías anatómicas y fisiológicas que resultan en dolor o angustia; la exposición de un animal a estímulos adversos que no puede evitar; la inducción de la enfermedad de radiación; la exposición a drogas o químicos en niveles que provocan disfunciones fisiológicas.

E

Procedimientos que causan dolor severo o al límite de tolerancia de animales conscientes.

Exposición a agentes o estímulos nocivos cuyos efectos son desconocidos; la exposición de un animal a drogas o sustancias químicas a niveles

susceptibles de afectar notablemente los sistemas fisiológicos y de causar la muerte, dolores intensos o una angustia extrema; experimentos biomédicos completamente nuevos que tienen un grado alto de intervenciones invasivas; estudios sobre el comportamiento en los cuales los efectos de los diferentes grados de angustia sean desconocidos; el uso de relajantes musculares o de drogas paralizantes sin el uso en forma concomitante de anestésicos; causar quemaduras o traumas a animales no anestesiados; pruebas de toxicidad e inducción experimental de enfermedades infecciosas que provocan la muerte (Cardozo de Martínez and Rodríguez Yunta, 2017).

BIENESTAR ANIMAL Y PRINCIPIOS ÉTICOS

El Bienestar del animal como requisito de calidad:

En la actualidad se da una gran importancia al ambiente del albergue del animal experimental puesto que su influencia en los resultados del proceso investigativo están directamente afectados por él y deben ser documentados en el diseño experimental. Las razones para el mejoramiento y adecuación de los ambientes ha llegado hasta los “ambientes enriquecidos” que favorezcan su recreación y desarrollo lúdico.

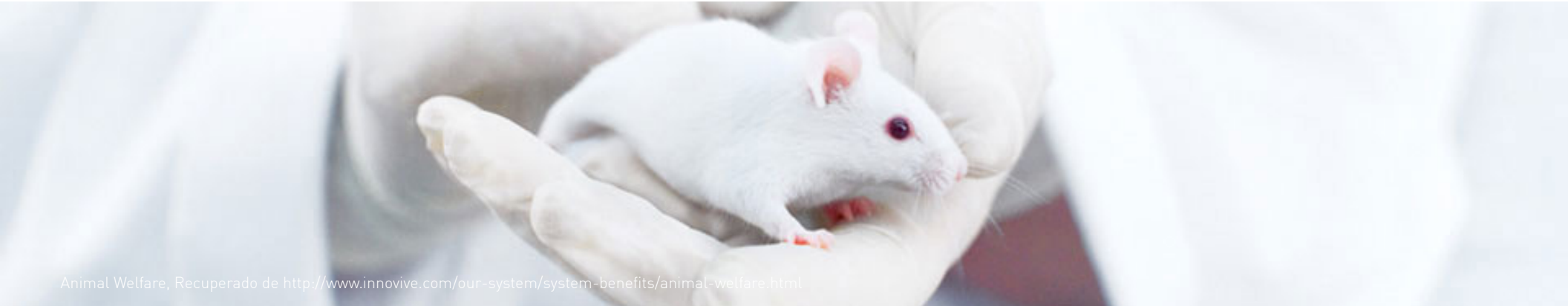
El Refinamiento de los procedimientos para conseguir que sean más humanos debe ser parte integrante de toda investigación científica. Esto es importante, tanto desde el punto de vista de la preocupación humanitaria, como para cumplir con los requisitos de la Legislación sobre Animales de Investigación.

Un ejemplo es proporcionar al animal provisión de materiales adecuados para la construcción de nidos. La colocación de laberintos, ruedas, cubos de madera, etc que hagan su confinamiento mas agradable para mantener un modelo animal estable, no solo desde el punto de vista genético y ambiental sino satisfecho y feliz lo que promueve la adecuada respuesta al estímulo o interrogante experimental; lo que significa que las razones

para ello no son solamente humanitarias sino científicas o técnicas. En todos los contextos, hay una correlación positiva entre lo humanitario y la eficiencia científica. Está comprobado que los animales estresados no se constituyen en unos buenos sujetos de investigación (Smith, Boyd, 1991).



University of Stanford. Recuperado de <https://web.stanford.edu/group/dlab/optogenetics/>



Animal Welfare, Recuperado de <http://www.innovive.com/our-system/system-benefits/animal-welfare.html>

Respecto a los principios éticos, es un tema que compete a todos los individuos pero, con mayor razón, a aquellos involucrados en la investigación biológica; desde el técnico auxiliar que está a cargo del cuidado de los animales, hasta el más alto directivo de la institución productora o usuaria de los mismos.

El uso de animales para la investigación científica ha sido objeto de múltiples reglamentaciones, acuerdos, postulados, leyes y consensos lo que evidencia una preocupación de muchos sectores porque se cumplan unas condiciones básicas de trabajo que promuevan un diálogo de pares en un ambiente de respeto. Dentro de ellos se ha reconocido la declaración de los Derechos de los Animales (1978) y los principios éticos internacionales para la investigación biomédica con animales como los soportes mínimos que todo grupo de investigación debe considerar para desarrollar sus actividades al respecto. Estos principios también involucran aspectos de uso de animales en enseñanza básica y media.

El uso de animales en investigación debe seguir estrictas normas de conducta donde prime el respeto por la vida y la integridad de los mismos, evitando sufrimientos innecesarios, para ello fueron creados los Comités de cuidado y uso de animales de experimentación quienes se adhieren a

los principios que rigen el manejo adecuado de animales de laboratorio y velan por la aplicación de dichos principios en las investigaciones.

A continuación se muestran los principios básicos aplicados en la experimentación que involucra animales experimentales como reactivo biológico:

PRINCIPIOS ÉTICOS INTERNACIONALES DEL CONSEJO INTERNACIONAL DE ORGANIZACIONES MEDICAS (CIOMS) PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN ANIMALES

1. El avance del conocimiento, la protección de la salud y/o el bienestar de los hombres y los animales requiere la experimentación con animales vivos.
2. Siempre que sea necesario usar métodos alternativos.
3. Realizar experimentación en animales después de estudiar su importancia para la salud humana y animal y para el avance del conocimiento biológico.
4. Seleccionar animales de especie y calidad apropiada y usar el mínimo número requerido para obtener resultados científicamente válidos.
5. Tratar a los animales como seres sensibles y considerar imperativo ético el cuidado y uso adecuado, evitando o minimizando las molestias, la angustia y el dolor.
6. Presumir siempre que los procedimientos dolorosos para el hombre también causarán dolor en otras especies vertebradas.
7. Procedimientos que pueden causar dolor o angustia momentánea o mínima deben ser realizados con sedación, analgesia o anestesia. No realizar procedimientos quirúrgicos o dolorosos en animales no anestesiados o paralizados con agentes químicos.
8. Cuando se requiere apartarse del principio anterior la decisión debe ser tomada por un Comité Revisor conveniente constituido. Estas excepciones no deben ser hechas solo para demostración o enseñanza.
9. Al final de la experiencia, o en el momento apropiado, los animales que puedan sufrir dolor crónico o severo, angustia o invalidez, que no puedan ser aliviados, deben ser sacrificados sin dolor.
10. Los animales mantenidos con fines biomédicos, deben tener las mejores condiciones de vida posibles, de preferencia con supervisión de veterinarios con experiencia en ciencia de animales de laboratorio.
11. El director del establecimiento es responsable de la calificación de los investigadores y demás personal, para realizar los trabajos requeridos, debiendo otorgar adecuadas oportunidades de entrenamiento.

OPORTUNIDAD DE DISEÑO DETECTADA Y PROYECTO

Actualmente, el campo de la experimentación con animales tanto en nuestro país como en territorio internacional, cuenta con una gran cantidad de elementos que conllevan a una necesidad de diseñar productos, procesos y mejorar los actuales métodos utilizados en las investigaciones científicas.

Es aquí donde el diseño puede intervenir y dar un impacto significativo en este campo, actualmente no tan desarrollado a nivel nacional, siendo la problemática del bienestar animal un factor muy relevante dentro de esta investigación.

Oportunidad: Productos muy costosos, de difícil acceso y escaso mercado nacional en la investigación y experimentación científica en animales.

Dentro de las posibles áreas que se podrían potenciar en esta intervención son:

- Mejoras en los actuales procesos de investigación.
- Mejoras interacción investigador-animal: manejo.

- Aumento de precisión de resultados experimentales y conclusiones.
- Reducción de estrés animal.
- Implementos que permiten mejorar el bienestar animal.
- Reducción de costos asociados a la investigación.
- Apertura en el campo de la investigación científica al desarrollo del diseño de productos.

Objetivo General

Intervenir a través del diseño en los procesos de experimentación en animales, específicamente ratones, en el contexto de investigaciones biomédicas, **a fin de minimizar el estrés causado en la manipulación**, siendo distintos puntos a desarrollar.

Objetivos Específicos

Entregar una propuesta en la que se abarcan las temáticas de la manipulación física de los ratones y la reducción del estrés en ellos. Como demostrado en parte de esta investigación, es vital comprender que se deben realizar y considerar una serie de factores que influyen de manera directa en los ratones en el contexto dentro de laboratorios y bioterios.

Como objetivos específicos, los principales puntos a intervenir serían:

1) FACILITAR MANIPULACIÓN FÍSICA:

Formas y procedimientos en el que se manipulan a los animales para diferentes fines de investigación como el suministro de sustancias, extracción

de sangre y muestras de tejidos. Cómo sujetarlos y mantenerlos estables y fijos de una manera rápida, eficiente y estandarizada.

2) REDUCCIÓN DE COSTOS:

Altos costos en la fabricación y venta de productos específicos para investigación suponen una oportunidad de intervenir de una manera más eficiente en el uso de materiales que conlleven a un ahorro y maximización de recursos para las instalaciones de los bioterios.

3) OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS:

Un punto relevante es la síntesis de procesos o pasos para realizar las investigaciones, se busca en el proyecto intervenir en las etapas realizadas al momento de los experimentos, por lo cual reducir el número de pasos o llevando a una mayor eficiencia del proceso para reducir el estrés en los ratones es parte de los objetivos.

QUÉ:

Producto para reducir el estrés animal bajo experimentación e investigación científica, específicamente en ratones.

POR QUÉ:

El aumento del estrés animal en experimentos altera resultados y conclusiones de las investigaciones. A la vez que una mejor manipulación de animales aumenta la eficiencia de la investigación.

PARA QUÉ:

Para mejorar la precisión de los resultados de las investigaciones que podrían ser alterados, mejorar el bienestar animal de manera general y por último lograr mayor beneficio final en la salud de las personas.

ANTECEDENTES Y REFERENTES

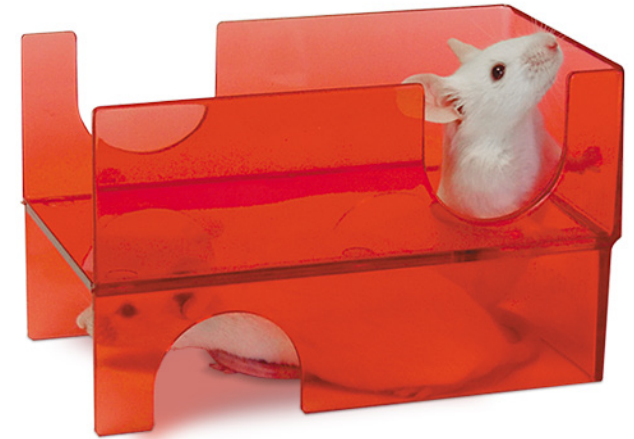
Jaulas para ratones de laboratorio de polibicarbonato con gotario para agua, rejilla para alimento con tapa.

Producto utilizado tradicionalmente en la mayoría de los bioterios alrededor del mundo, las medidas y proporciones son generalmente similares, con tamaños estandarizados para almacenar un hábitat de máximo 5 ratones para un mantenimiento óptimo.

El diseño general del producto, la materialidad y las dimensiones son un factor importante como antecedente al momento de pensar en un posible diseño para ratones y el hábitat.



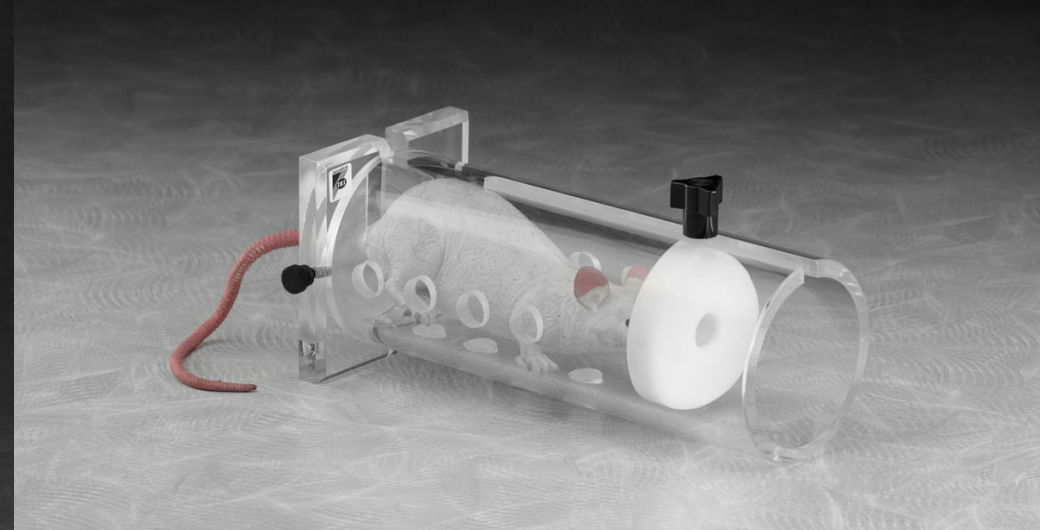
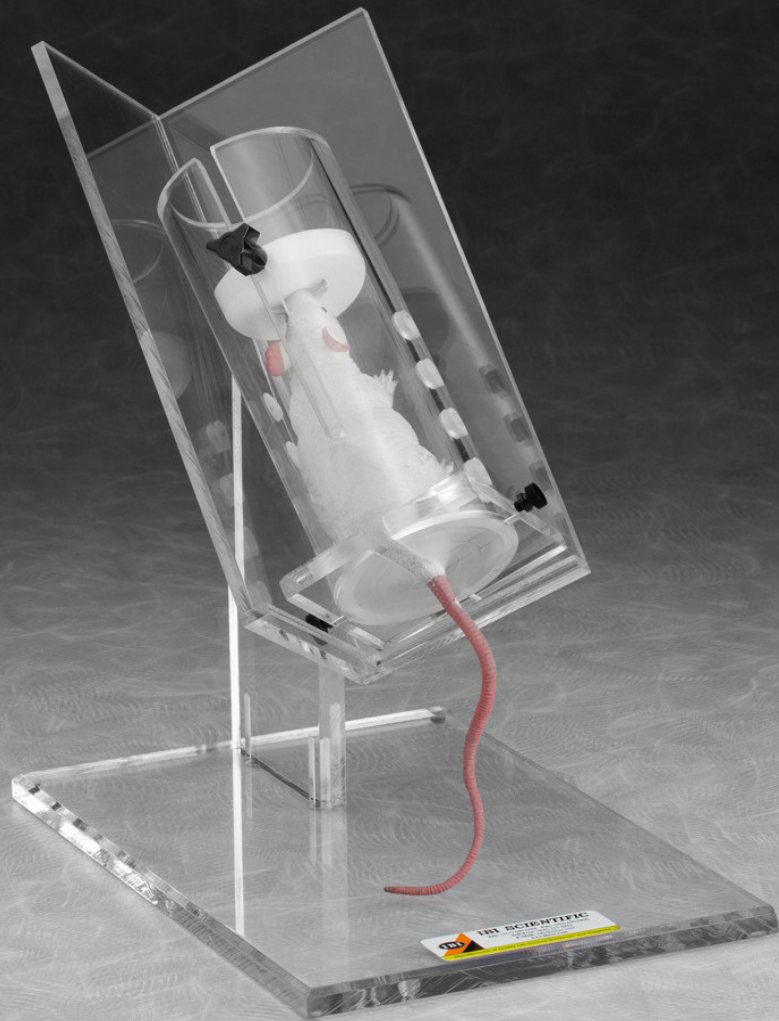
Elementos del interior de jaulas como contenedor de agua con gotario, productos para el estímulo de ratones como túneles de polibicarbonato con orificios, domos con rueda de movimiento y otros. La razón del color rojo el rango de visión de los ratones los cuales pueden diferenciar de otros colores y apropiarse de esos objetos como estimuladores de nidos y hábitat. Son productos existentes en el mercado que consideran el reducido pero suficiente tamaño de las jaulas de ratones de laboratorio que necesitan otorgar el estímulo físico y visual necesario.



Gran parte de los elementos utilizados en los bioterios por parte de los investigadores son objetos comunes como tubos de papel higiénico o planos (tubos de cartón) y otras cajas con similares características y materialidades, además de papel picado sin metales pesados para el estímulo de formación de nidos en jaulas. Estos productos son muy fáciles y baratos de conseguir y son ampliamente utilizados en bioterios. Actualmente a pesar de que se pueden utilizar los restos de los otros productos anteriormente mencionados, también existe un mercado con línea de productos oficial con las mismas características pero con mayor estandarización sanitaria.

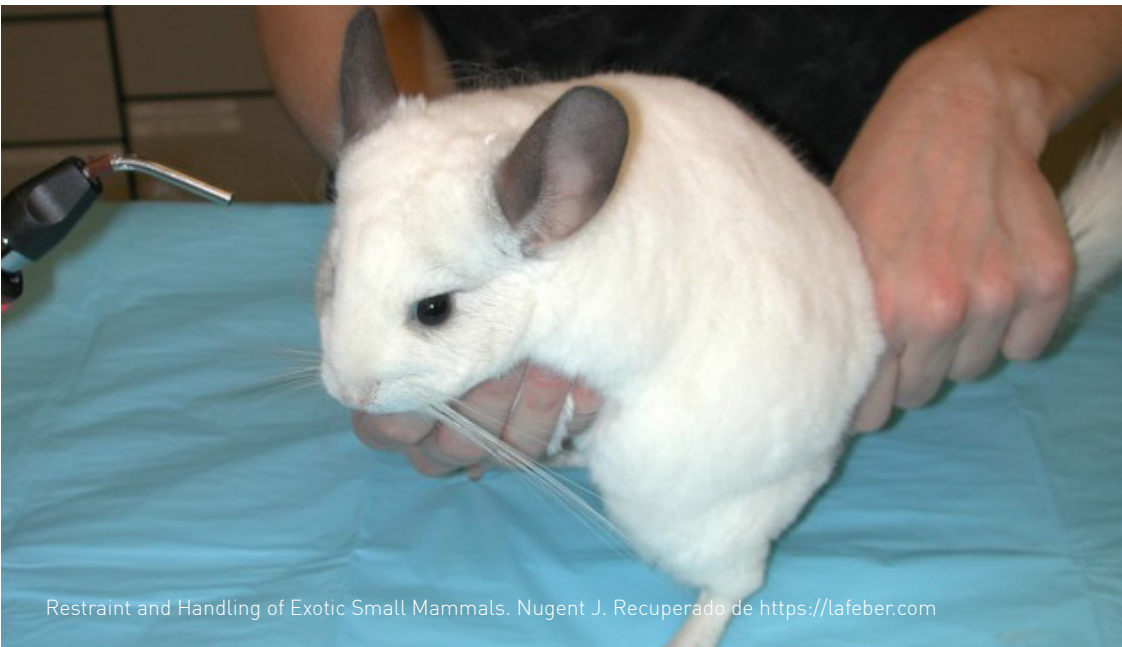


Recuperado de <https://www.nc3rs.org.uk>



Mice Restrainer. Recuperado de <http://themccgroup.com>

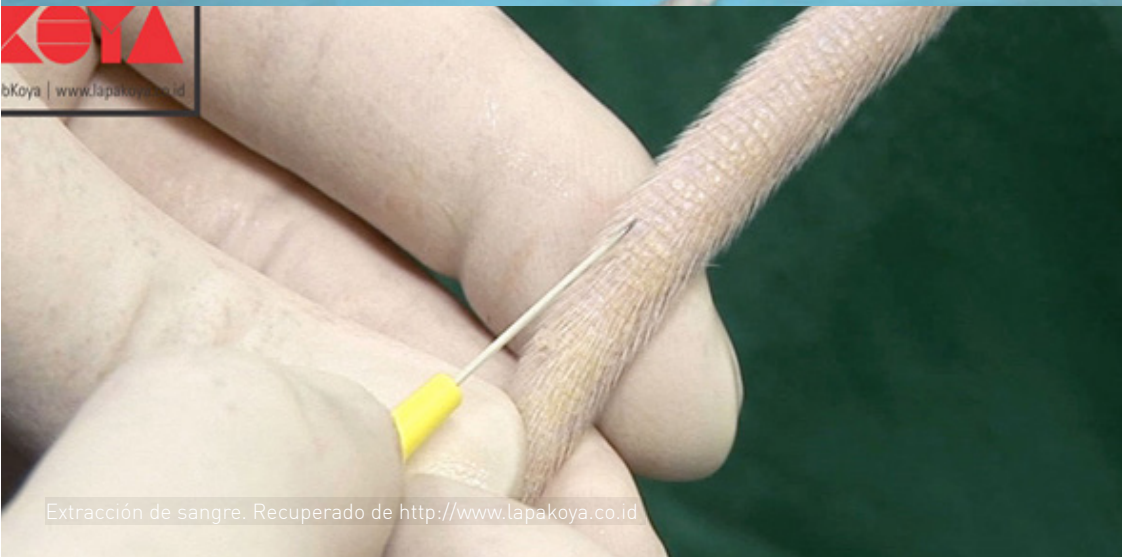
Mice Restrainer: Este producto está diseñado para inmovilizar a los ratones con una medida ajustable, con la cola fuera del contenedor para una mayor facilidad y eficacia al momento de extraer sangre o tejidos de éste. Actualmente en el mercado existen variadas marcas y empresas que ofrecen distintos formatos de este producto, con o sin base, que ayudan al investigador a no necesitar de sujetar con las manos al ratón en experimentación.



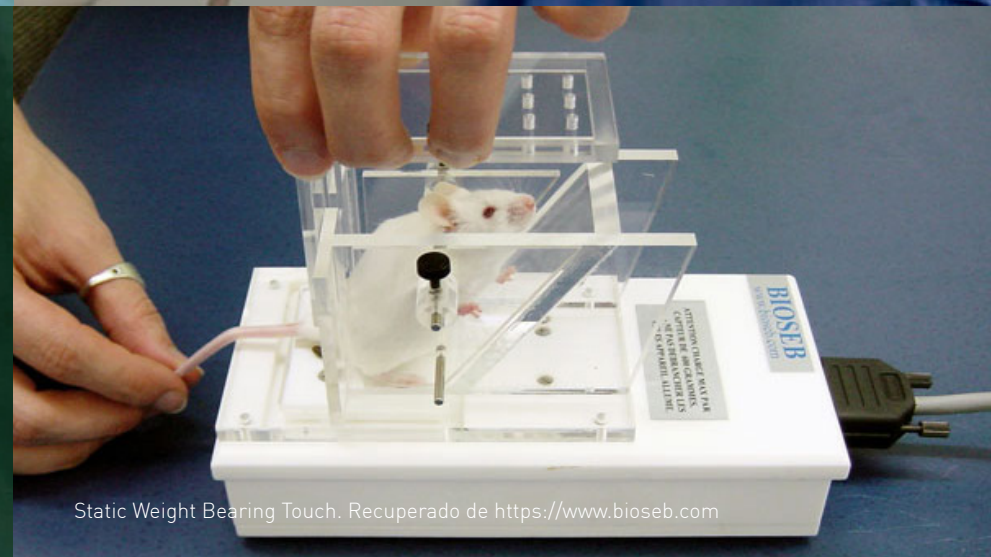
Restraint and Handling of Exotic Small Mammals. Nugent J. Recuperado de <https://lafeber.com>



Inyección intramuscular. Recuperado de <http://www.procedureswithcare.org.uk>

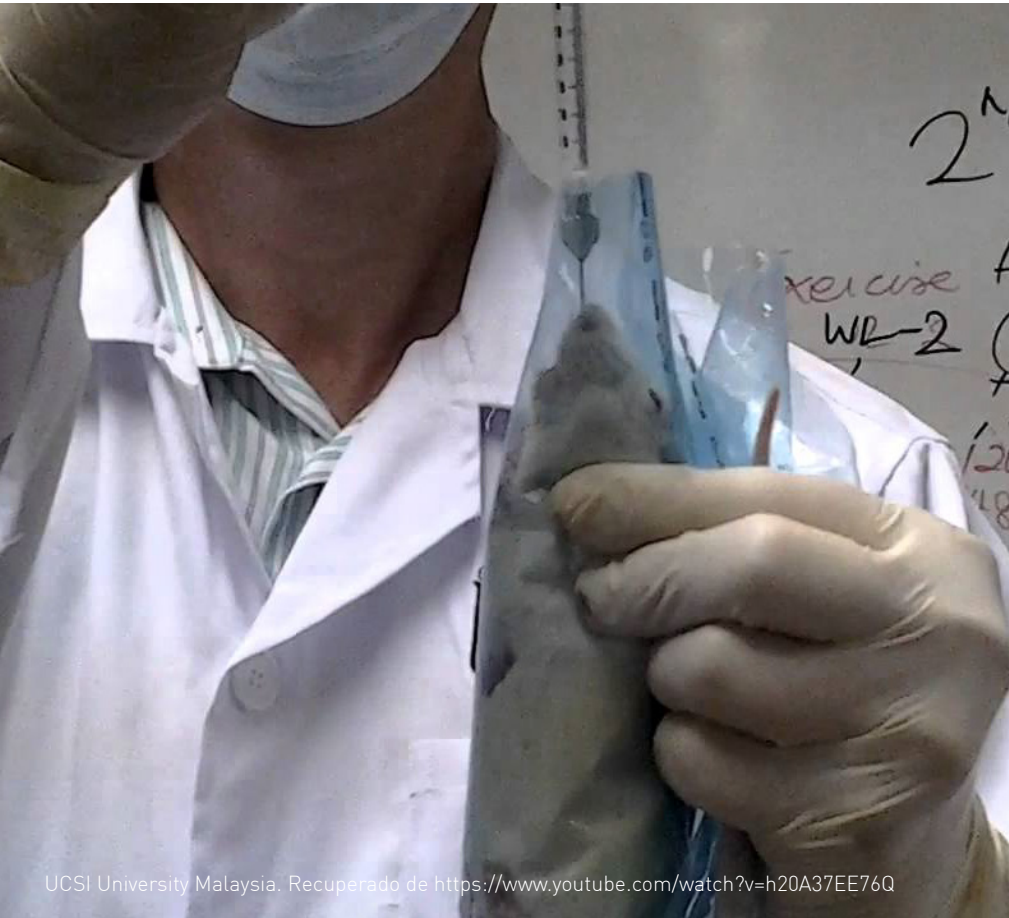


Extracción de sangre. Recuperado de <http://www.lapakoya.co.id>



Static Weight Bearing Touch. Recuperado de <https://www.bioseb.com>

Parte de los referentes de esta investigación están basados en los procedimientos para manipular e inmovilizar a los animales para fines tales como extracción de tejidos.



UCSI University Malaysia. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=h20A37EE76Q>



DecapiCones. BrainTree Scientific Inc. Recuperado de <http://www.braintreesci.com>

También como referente están los **Decapicones** o un sistema de envoltorio plástico desechable con forma de cono con un orificio en uno de los extremos para inmovilizar a las ratas o ratones y poder inyectarles o introducir líquidos por vía oral. Este método permite, al tener al ratón inmovilizado, intervenir de manera más cómoda para el manipulador, sin embargo no está pensado para evitar estrés en ellos y son de naturaleza desechable una vez ya utilizados.



Restrainer porcino. Recuperado de <http://www.mecanova.es>



Restraint Cone. Recuperado de www.hsa.org.uk



Burkett G. Avian Restraint. Recuperado de www.vetspecialtyproducts.com

Un área relevante dentro del diseño de productos para animales es la posibilidad de inmovilizarlos. Diversos productos para distintos campos de la veterinaria como la crianza de cerdos y gallinas, animales domésticos, animales exóticos, entre otros, deben considerar los factores físicos y corpóreos de estos animales para lograr un tipo de inmovilización firme que evite forcejeo entre el manipulador y éste y por consiguiente, minimizar el estrés causado para posteriormente realizar algún procedimiento.

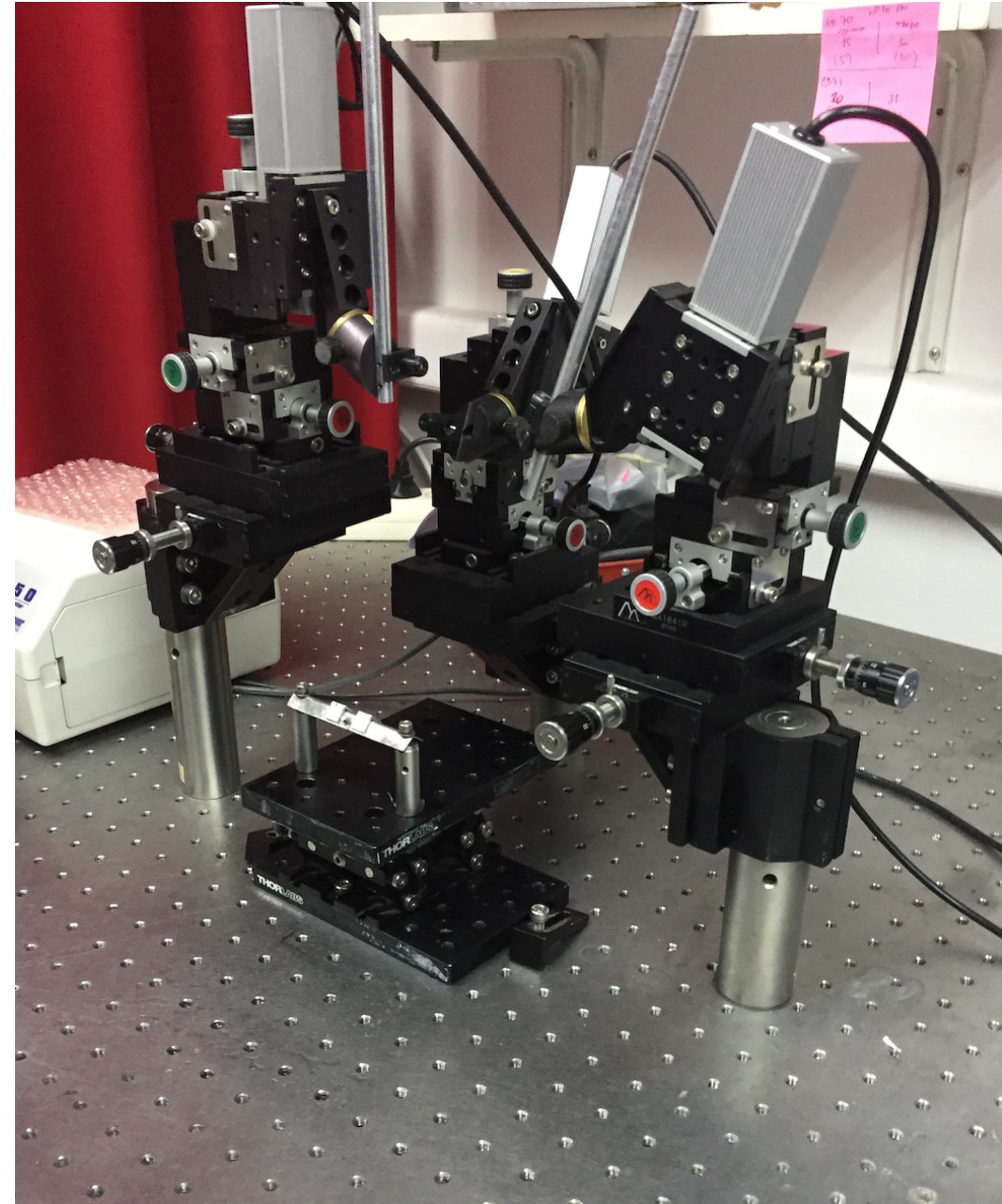


Walkin' Drag Bag. Recuperado de <https://www.handicappedpets.com>



The Cat Sack. Recuperado de <http://www.fourflags.com/>

Otros referentes importantes en esta investigación son los productos DIY o artesanales realizados por los mismos investigadores, quienes necesitan de contener a los animales para poder proceder en su estudio tanto físico como psicológico, a fin de realizar exámenes de diversa naturaleza. En el mecanismo de investigación neuronal y cerebral de ratones es necesario sujetar al ratón desde el cráneo para poder realizar las conexiones electrónicas cerebrales.



PERFIL DE USUARIO

Un factor muy importante a considerar, es que el usuario de los productos diseñados para el uso de investigaciones biomédicas en laboratorios es un usuario específico que cuenta con preparación y dominio de instrumentos y herramientas de investigación, estos son los científicos investigadores. Por lo tanto, se debe considerar que sea un producto o un proceso del cual se sientan familiarizados como para llevar a cabo una óptima realización de los procedimientos necesarios para la investigación científica.



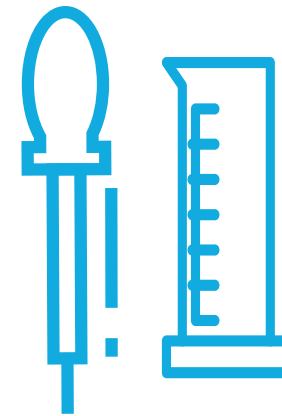
USUARIO TIPO:

Como usuario primario, personal investigador de biomedicina y ciencias similares que experimenten con ratones en laboratorios-bioterios. Y como usuario secundario, los ratones bajo experimentación científica.



CONTEXTO DE USO:

Bioterios, laboratorios de experimentación donde se trabaje con animales para fines científicos.



CATEGORIZACIÓN:

Herramientas, instrumentos para la manipulación de animales, específicamente ratones, en los cuales se realizan procedimientos con distinto grado de invasividad.

ESTUDIO DE CAMPO Y PROCEDIMIENTOS

Para esta investigación, es necesario contar con información directa de algún profesional del área de investigación médica, tal como empezó este proyecto, se originó a partir de una conversación con un investigador médico procedente de la Universidad Austral de Valdivia, a modo de conversación común, en el que al detallar como realizaban algunos de sus procedimientos de experimentación para investigación médica, me llamó particularmente la atención los detalles respecto al uso de equipos e instrumentos para llevar a cabo esto.

Entonces, una vez encontrado y enfocado el proyecto, se comenzó primero con una visión general del tema de la experimentación médica en animales en el mundo, en latinoamérica y en Chile particularmente, siendo estos dos últimos los más relevantes al momento de ir recopilando información. Luego de ir revisando bibliografías, referencias y textos relacionados al tema, he ido buscando información respecto al área de la biomedicina donde se llevan a cabo estos experimentos en Santiago para poder visitarlos y observarlos personalmente, con sus posteriores entrevistas a profesionales del área en caso de ser posible y es así como pude encontrar, por medio de información entregada por el Doctor Jorge Hidalgo G., médico investigador de la Universidad Austral de Chile, a los profesionales especializados encargados de Bienestar Animal y Bioterios de la Pontificia Universidad Católica, la existencia de ese Departamento fue ya de por sí muy positivo para tener un eje central donde recurrir a información directa necesaria para esta investigación.

Luego de comunicarme con la Doctora Jessica Gimpel, encargada Bienestar Animal y Bioterios UC, se pudo luego de unas extensas entrevistas

generales relacionadas al tema, acordar mi visita al Bioterio en el que fue necesario el permiso y la aprobación del director del Departamento por una serie de protocolos de la universidad que fue necesario esperar para proceder con la investigación normalmente y poder realizar la investigación en terreno dentro de las mismas instalaciones del bioterio. Es por esto que hay cierta dificultad para poder entrevistar a algún profesional del área dado que, aparte de no ser muchos los encargados del área de investigación médica con animales como departamento en especial, fueron escasas las opciones para poder conseguir información directa que pudiera ayudar a desarrollar esta investigación.

Dentro de la investigación también a su vez se pudo acordar entrevistar al encargado del departamento de Neurobiología, el Dr. Pablo Fuentealba, y quien aprobó mis visitas posteriores para entrevistar al resto del equipo investigador. Estos mostraron importantes detalles muy útiles para el proyecto en general dado que pude observar gran parte de los procedimientos realizados en los laboratorios y donde pude observar y dar cuenta de las distintas fabricaciones artesanales realizadas por los investigadores que fueron uno de los elementos principales a investigar dado que entregaban una idea de cómo solucionar problemas o necesidades por sus propios medios y que pudieron exponerse más de alguna oportunidad de diseño, siendo esto el objetivo de esta investigación.

Se procedió, entonces, a realizar una visita en terreno al Centro de Investigaciones Médicas UC (CIM UC) junto con la colaboración de la Dra. Jessica Gimpel, encargada del departamento de Bienestar Animal y Bioterios, quien amablemente, luego de todos los permisos necesarios, hizo posible la visita al bioterio de la Pontificia Universidad Católica sede Campus Casa Central en donde se realizaron las observaciones in situ de las instalaciones y los animales utilizados para las investigaciones científicas, así como las posteriores visitas para las entrevistas a los diferentes investigadores.

Esto incluía el bioterio de la universidad, los departamentos como el área de Neurobiología, Medicina y Ciencias Biológicas, las salas y laboratorios donde se realizan distintos tipos de experimentos como exámenes de la corteza cerebral, las pruebas conductuales con mazes, entre otros. El proceso se llevó a cabo, con las previas solicitudes de permisos de parte

de la Universidad, con todas las normas necesarias como el uso de protectores bucales, mallas y cubre zapatos al entrar a las instalaciones, los procesos más estrictos como la visita al interior del bioterio del CIM fue guiado por la misma Dra. Gimpel quien permitió también la conexión con los demás departamentos para la reunión y entrevista de los encargados, entregándome así información muy relevante para la investigación.

Como acordado anteriormente previo a la visita, se me advirtió que por reglamento del Departamento de Investigación y de la Universidad, no se puede realizar fotografías al interior del recinto en donde se encuentran los ratones así que en la totalidad de las visitas al bioterio del CIM UC se recurrió al uso de anotaciones rápidas y croquis para la anotación de información e ideas.



Pablo Fuentealba Durand
Profesor Asistente
Encargado área neurobiología
Centro de Investigaciones Médicas,
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile



Jessica Gimpel, MV, MSc, PhD
Profesor Asistente
Encargada de Bienestar Animal y Bioterios
Dirección de Investigación y Doctorado,
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile



Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Campus Casa Central.

El objetivo de esta primera visita, una vez realizado todos los trámites necesarios para poder realizarlo, fue el de la observación pasiva y un primer acercamiento a la infraestructura de los laboratorios, de tal forma que se pudiera de esta manera comprender el contexto de donde se realizan los procedimientos, acceder a las redes de personas involucradas en los procesos de investigación en la universidad y realizar así una planificación posterior para acatar el proyecto de diseño.

Como una primera instancia, la primera visita fue completamente guiada por la Dra. Jessica Gimpel, visita la cual permitió el registro de observaciones generales y el registro de explicaciones tanto académicas como didácticas relacionadas a los procesos de investigación con los roedores.

Una vez terminada la primera visita se procedió a las conclusiones para poder realizar un plan e itinerario de actividades para entrevistas durante

las posteriores visitas al bioterio del CIM y los distintos laboratorios de los departamentos asociados a la investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Para de esta forma, filtrar los objetivos generales y específicos relacionados al proyecto y poder abarcar el proceso de diseño final.

La planificación dependió de las posibilidades que tenía para poder acceder a los recintos necesarios, los cuales debían ser aprobados por el comité de Bioética de la universidad y de los directores de departamentos. Generalmente para la visita a los laboratorios, las entrevistas particulares a los investigadores dependía netamente de sus disponibilidades y podían ser acordados de manera personal.

Observaciones generales realizadas en la primera visita a terreno a Bioterio del Centro Médico UC:

- Laboratorios UC ha utilizado y sigue utilizando recintos originalmente no especializados para investigación biológica (anteriormente fue un recinto utilizado para otros fines que luego fue adaptado como laboratorio para lo que es actualmente).

- Uso de espacios para almacenamiento de ratones/ratas distinto a de pruebas, exámenes y experimentos (Cada piso de las instalaciones del laboratorio UC cuenta con diferentes departamentos para la experimentación biomédica).

- Utilización de métodos tradicionales de almacenamiento y limpieza de jaulas de ratones, lavado manual en una habitación especializada donde se acumulan las jaulas lavadas para posteriormente ir rotando con las jaulas en uso.

- Uso de recinto de almacenamiento de ratones en racks, categorizadas por cepa, tipo de experimento, tiempo y cantidad de ratones (pesados en gramos, almacenando un máximo de 5 ratas por caja. Con guía estandarizada en el laboratorio el que está a la vista en la entrada de la habitación de almacenaje de los ratones.)

- Uso de cajas-jaulas tradicionales transparentes de polibicarbonato con botella/gotero de agua, rejilla para acumulación de alimento en pellets y viruta alternativa que es restos de coronta de maíz en la superficie para la absorción de orinas y fecas (comprado a AGRICOB de forma particular, si bien no cuentan con una certificación de estandarización para uso en laboratorios, cumple con la función requerida para el cuidado regular de la mantención de hábitat en los ratones y ratas del bioterio).

- Equipamiento general del bioterio y recinto no actualizados (mayoría comprado en la década anterior) pero que cumplen con la norma y protocolos de higiene y seguridad.

- Existencia de salas DIY (fabricación artesanal) en donde se fabrican distintos tipos de elementos para estimular a los ratones como distractores en laberintos para pruebas conductuales, adaptación de cajas transparentes de plástico (sacado de orificios para introducir tubos y similares) y producción de material electrónico para las pruebas neuronales de los ratones y sus respuestas frente a distintos estímulos.

- Utilización de materiales reciclados como algunas botellas de vidrio, posteriormente limpiados y adaptados para la utilización en ciertos casos de experimentos específicos.

- Recinto de almacenaje de ratones distinto a las ratas por la aversión de los ratones hacia ellos como peligrosos. El olor de las ratas les afecta directamente si se encuentran cercanos. Las ratas se almacenan en otra habitación con estándares parecidos pero con jaulas de mayor tamaño y tratos físicos diferentes, dada la diferencia de envergadura. Sin embargo, en su mayoría sólo hay cambios de proporciones y tamaños de jaulas y otros elementos para su cuidado.

Observaciones específicas realizadas en la primera visita al Bioterio del Centro Médico UC:

- Uso de materiales para nidos de ratones, utilizan papel/pañuelo picado y tubos de papel higiénico regularmente, contactan a empresa Elite para la compra de pañuelos al por mayor de manera privada (no les venden producto especializado para utilización en nidos de ratas de laboratorio sino pañuelos desechables tradicionales que los investigadores adaptan para sus investigaciones). Debe ser un producto certificado sin contener metales pesados. Como opción la celulosa, utilizado ampliamente y vendido por más de una empresa de papel, es más costosa, siendo 60% más cara.

- Cada cierto tiempo, aproximadamente cada semana, se cambian las jaulas de los ratones para su posterior limpieza, en donde una persona está encargada de llevar un carro para apoyar las jaulas y mover a los ratones de una jaula a otra.

- En cuanto a la manipulación física de los ratones, el manipulador afecta en su comportamiento, dado que se requiere destreza necesaria para manipularlos. El personal del bioterio que manipula y experimenta con los ratones son capacitados por un especialista, en este caso, la doctora Jessica Gimpel.

Una incorrecta, no eficiente y lenta forma de manipular a los ratones conlleva a estresarlos y agitarlos más.

- Manipulación es determinante en el estrés. Existencia de canibalismo entre ratones (madres y crías) cuando se encuentran más estresados.

- Factor de mayor estrés para los ratones en general: el mover sus jaulas completas. Les estresa más que tomarlos individualmente, dado que mueven completamente su hábitat, nidos y responden reaccionando de

manera rápida y agitada. Esto podría dificultar al momento de coger a los ratones físicamente dado que comienzan a tratar de escapar y saltar.

- Estrés de hábitat lo minimizan acortando lo más posible la distancia en el que se encuentra la jaula en el rack y la superficie para hacer los cambios de jaula a los ratones. En vez de transportarlos hacia una mesa, el manipulador utiliza un carro móvil lo más cercano posible al rack y posteriormente poder manipular las jaulas.

- Madres y crías se mantienen juntos hasta que las crías crecen lo suficiente. El período de gestación es de aproximadamente 21 días, una vez dado a luz el ratón vuelve a estar en celo inmediatamente.

- Observaciones de procesos conductuales en jaulas. En el almacenaje de ratones, dependiendo de la clasificación de los experimentos realizados, se observan las conductas de ratones que están siendo investigados para enfermedades como el Alzheimer y otras enfermedades psicológicas.

- Temperamento de ratones y sexo son factores para separar a los ratones en jaulas distintas siendo una norma estricta.

- Estrés de los ratones en general produce variabilidad de resultados que se intenta minimizar lo más posible.

Planificación e itinerario de entrevistas durante visitas a Bioterios / Laboratorios con los equipos de investigadores de la PUC

- Cuáles son los elementos que más se usan y necesitan.
- Ver tipos de manipulación directa/indirecta.

Recuento y lista de elementos más utilizados mencionados por los investigadores (si son productos importados ver Certificado de fabricación de productos):

- Dispositivos electrónicos menores
- Mazes o laberintos
- Entornos

Qué productos son comprados y cuáles son de fabricación propia y por qué (motivos de la compra o manufactura propia)

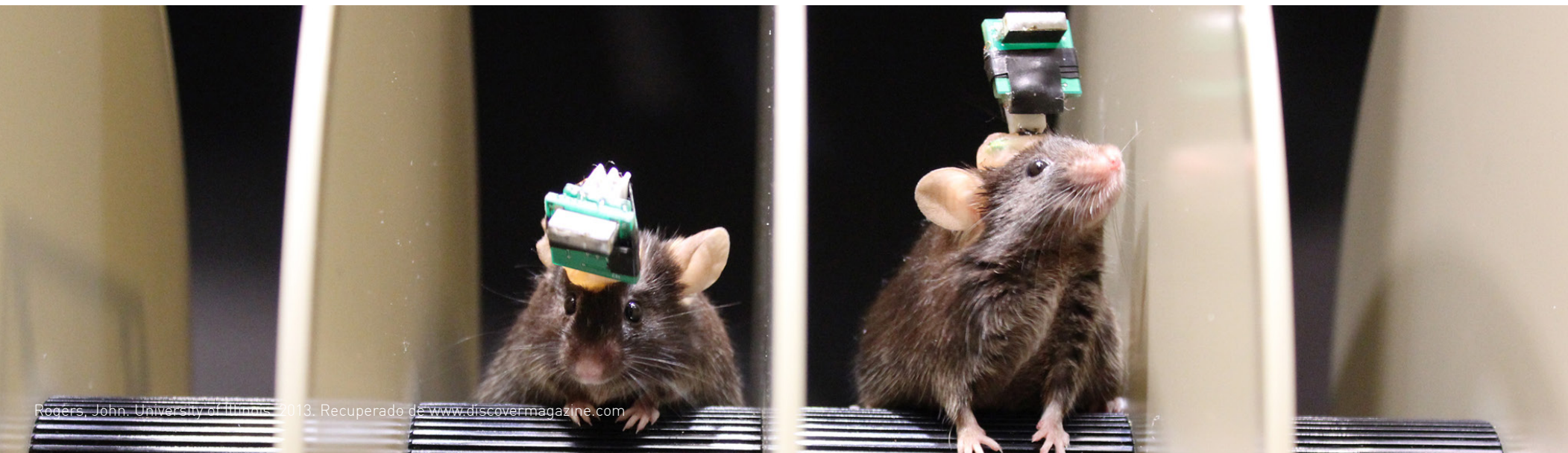
Dividir visitas por grupos (y diferenciar tipos de experimentos)

Elementos mínimos necesarios para el hábitat

- Qué se usa para reducir la ansiedad y el estrés
- Qué cosas priorizan al comprar/importar productos especializados – Presupuesto.

Objetivos de las visitas:

- Definir los equipos o elementos más utilizados en los experimentos e investigaciones.
- Qué elementos son de fabricación propia y cuáles son comprados y por qué.
- Qué desearían los investigadores, necesidades.



Registro de observaciones realizadas en las visitas

29 DE AGOSTO VISITA AL CIM UC, BIOTERIO DE INVESTIGACIONES NEUROBIOLÓGICAS, SECCIÓN DE LA MAÑANA. EXPERIMENTO CONDUCTUAL EN MAZES. (A cargo de Pablo Fuentealba).

El objetivo del experimento fue ver la capacidad de respuesta ante cambios de direcciones y puertas puestas dentro de un maze de tipo T. Fueron utilizados ratones con implante de chip en sus cabezas y estimulados a través del hambre (premios en sectores donde se buscaba que llegaran por medio de la exploración).

Experimento con materiales de fabricación propia en el laboratorio por los investigadores. Estos materiales fueron utilizados tanto para la construcción de los mazes como para usarlos de piezas estimulantes y objetos llamativos para los ratones con los que experimentaban (objetos pequeños con colores determinados).

El tamaño de los ratones no superaba los 10 cm excluyendo la cola. Todos los ratones sujetos a estas pruebas son previamente acostumbrados tanto al entorno como a los mazes utilizados, alternando días en el que se sigue una rutina de estancia prolongada según lo requerido, para finalmente ponerlos a prueba y de esta forma evitar respuestas indesea-

das de estrés y ansiedad en los sujetos de experimentación (ratones son de cepas transgénicas variadas).

Observaciones y anotaciones generales de la habitación donde se realizó el experimento:

- Jaulas o hábitats a medida. 416cm cuadrados. Aproximadamente de 15x30 cm.
- Casi todo lo utilizado es de fabricación artesanal por los mismos investigadores (dicho por ellos, para abaratar costos y evitar demoras excesivas, entre otras razones relacionadas).
- Protocolos importantes que se siguen en el bioterio y los laboratorios en donde experimentan con los ratones es que se debe evitar lo más posible ambientes ruidosos y debe haber una temperatura correcta. Con agua, comida regular, viruta o algo para las fecas (mayormente se utilizan virutas) y estímulos para creación de nidos como papel picado y cilindros de papel higiénico, todo dentro de jaulas con tamaños estandarizados y con cantidad de ratones según gramos.
- Mayor porcentaje del cuidado es en relación a la regulación de temperatura.
- Los elementos electrónicos específicos fueron comprados por

separado (o importados al exterior como a China) pero armados manualmente por el equipo, como el caso de instalaciones con Arduino.

- Se usa manipulación directa investigador-ratón generalmente más que indirecta, como ocurre con el transporte de los ratones y recogerlos con las manos (uso exclusivo de maquinas sin interacción humana con ratón).

- Piden hacer a “maestros chasquilla” los cortes de acrílico o construcciones específicas de maze o elementos similares, dependiendo de la complejidad de armado.

- No es necesario una certificación de higiene en materialidad para lo que requieren en sus investigaciones. Por lo que simplemente buscan materiales fácilmente lavables como el acrílico, plástico transparente.

Investigadores comentan que desearían mejorar y ampliar sus mazes actuales. Una posibilidad es la creación de un maze modular el cual se pueda extender o cambiar su forma según lo requerido, ya sea de tipo Y, T, o Radial (asterisco).

En este experimento específicamente, de un equipo compuesto por 2 personas, uno realiza la manipulación de los ratones directamente recogiendo y moviendo sus jaulas y transportándolos hacia una superficie en donde

se encuentra el maze T. Este mismo investigador que transporta los ratones se preocupa de recogerlos y cambiarlos de lugar según se requiera en el experimento. La segunda investigadora se encarga de observar el monitor del computador del cual está conectado el equipo electrónico del del ratón y la cámara aérea para observar y anotar cambios a medida que el sujeto de experimento, 1 ratón adulto joven macho realiza sus actividades y responde frente a estímulos.

Una tercera persona, en esta habitación, al mismo tiempo que se realiza el experimento, ingresa y sale de la habitación intermitentemente para cambiar y transportar jaulas de ratones que no son parte del experimento y realiza anotaciones.

12 DE SEPTIEMBRE VISITA AL CIM UC DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA SECCIÓN DE LA TARDE. REGISTRO DE ANÁLISIS CEREBRALES EN ANIMALES ANESTESIADOS (previamente bajo cirugía).

Sala de uso de computadores y artefacto para la sujeción y análisis de sujetos de experimento de pequeño tamaño como ratones, para análisis de respuestas cerebrales frente a estímulos realizados por equipos electrónicos conectados a implante cerebral.

Equipo compuesto por 3 personas (2 activos).

En la sala, se cuenta con herramientas y medidores activos con variados usos de elementos de precisión, láser, canales de agua y sistemas varios. Este equipo realiza experimentos con dispositivos electrónicos conectados directamente al cerebro del ratón por medio de elementos de precisión bajo análisis computacional.

Todos los ratones sujetos a estas pruebas son previamente acostumbrados tanto al entorno (sala de operaciones) como a las superficies utilizadas, alternando días en el que se sigue una rutina de estancia prolongada según lo requerido, para finalmente ponerlos a prueba y de esta forma evitar respuestas indeseadas de estrés y ansiedad en los sujetos de expe-

rimentación (ratones son de cepas transgénicas variadas).

Observaciones y anotaciones generales de la habitación donde se realizó el experimento:

- Proceso de medición cerebral medido por un computador (notebook con software específicos para esta investigación) conectado al sistema electrónico de manipulación.
- Se busca medir los registros cerebrales basales fisiológicos del cerebro en ratones que se les realizan experimentos conductuales de jerarquía (previamente sujetos a prueba). Una vez anestesiados, a los ratones se les insertan electrodos en el cerebro para medirlos.
- Equipo para la conexión de cables al cerebro del ratón son piezas y elementos electrónicos de pequeño tamaño que requiere de habilidades y conocimientos de electrónica que se debe poseer para la realización de los experimentos.

14 SEPTIEMBRE, VISITA AL CIM UC DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA SECCIÓN DE LA TARDE. EXPERIMENTO CONDUCTUAL EN MAZE O (CIRCULAR).

Se tomó una jaula de una pareja de ratones modificados genéticamente (cepa transgénica) con implantes de chip cerebral en ambos sujetos, los cuales debían ser sometidos a experimentación conductual. Previamente, en distintos días, se procedió al acostumbramiento que consistía en dejarlos periodos cortos de tiempo en la misma superficie y lugar de prueba antes de realizar este experimento, protocolo del laboratorio para lograr una mayor eficacia de la investigación y una reducción de la ansiedad de los sujetos de prueba.

Se los ponía en un maze de tipo circular, en donde consistía de una circunferencia hueca de aproximadamente 30-35 cm de alto, en donde se ubicaban unos 3 objetos pequeños al azar (en este caso, sacapuntas redondos o adaptadores USB de colores) y un ratón por turno debía estar ahí y adecuarse a ese entorno. Se les estimulaba con comida de tipo snack. Las paredes tenían también parches de colores para que se ayuden a ubicarse mejor dentro del espacio, explicado por uno de los investigadores, mientras tomaban notas respecto a las respuestas y acciones de los ratones.

Cada ratón debía estar unos 15 minutos y antes de comenzar debían ser

pesados en una balanza, esto se hacía manipulándolos directamente con la mano (con guantes).

11 OCTUBRE, VISITA AL LABORATORIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS UC. EXPERIMENTO CONDUCTUAL EN RATAS (A cargo del Dr. Waldo Cerpa).

Experimento de adecuación que consiste en poner 2 objetos nuevos al entorno de la rata, que consiste en una caja rectangular con puertas para observar resultados conductuales donde en este día específicamente es el proceso de acostumbramiento de la rata para olores, reducir ansiedad, etc. Medida protocolar en todos los sujetos de investigación en experimentos conductuales.

Equipo consta de 1 persona la cual manipula directamente a las ratas que se encuentran en jaulas de la misma habitación del laboratorio. Esta investigadora toma a los ratones por unos momentos en sus brazos para otorgar tranquilidad y estimular docilidad en las ratas que se comportan de manera curiosa en esa caja rectangular de 2 puertas (extraíbles). Hay un uso de software de Any-Maze co. en conjunto con cámaras superiores dentro del espacio de investigación que la investigadora debe registrar. Estrés como factor determinante en la manipulación de las ratas pues, en palabras de la investigadora, no se puede trabajar con ratas ansiosas y/o estresadas.

Eje central de las visitas se realizó en el Centro de Investigaciones Médicas (CIM), donde se procedió posteriormente a los departamentos de:

Bioterios y Bienestar Animal

- Dra. Jessica Gimpel. Directora y Profesora Asistente de departamento

Neurobiología

- Dr. Pablo Fuentealba. Encargado y profesor asistente de departamento
- Nelson Espinosa. Alumno de doctorado.
- Ariel Lara. Alumno de doctorado.
- Cristián González. Alumno de doctorado

Ciencias Biológicas

- Micaela Ricca. Encargada Bioterio Facultad de Ciencias Biológicas.
- Dr. Waldo Cerpa. Profesor Titular de departamento.
- Camila Arce. Alumna de doctorado.

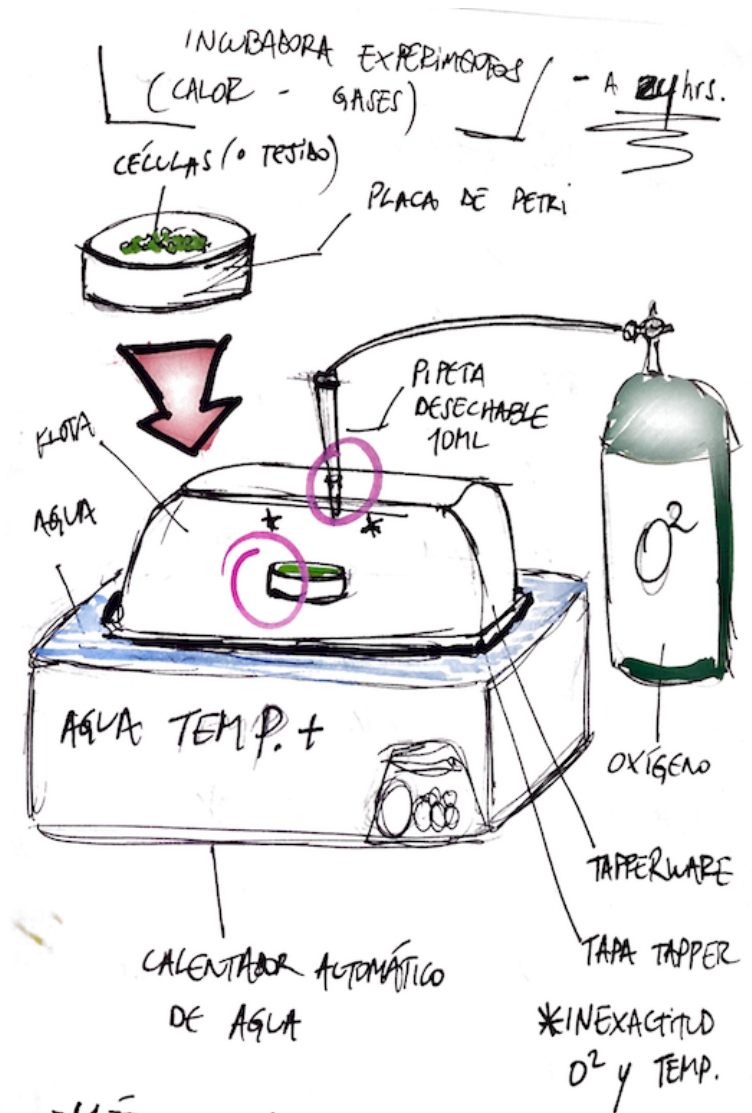
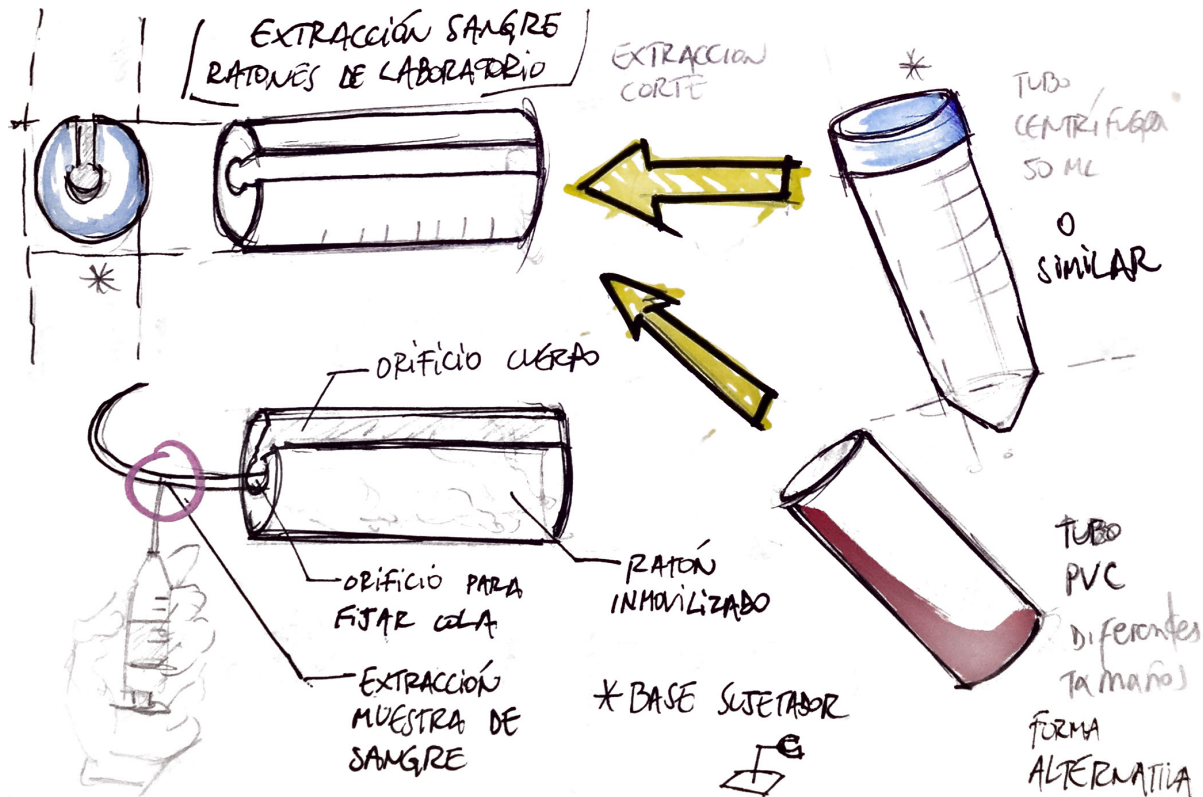
Medicina

- Dra. Rommy Von Bernhardt. Jefe Laboratorio Neurociencia y Profesora Titular de Departamento.
- Joaquín Poblete. Veterinario de laboratorio

PROCESOS DE OBSERVACIONES, CONCLUSIONES PARA EL DISEÑO

PROCESO DE OBSERVACIONES

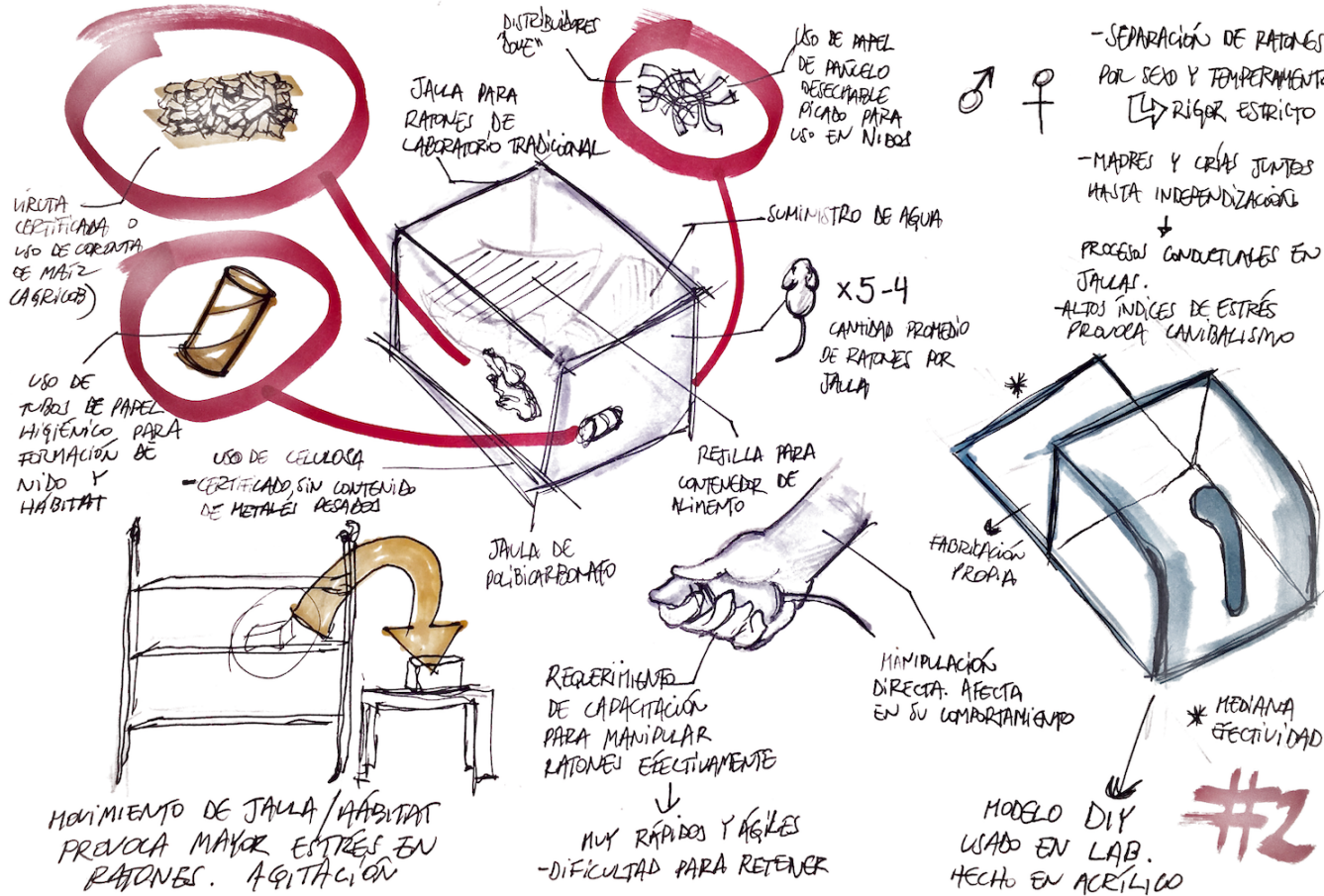
Durante las visitas, se recurrió a registrar los momentos en los que los investigadores comentaban algún tipo de improvisación con los materiales disponibles para realizar un procedimiento en especial que, dado los altos costos de los productos verdaderos para la realización de estos, reemplazaban objetos que cumplieran la misma función, esta fue la parte crítica del proyecto al darme cuenta de diversos elementos que podrían llegar a ser una potencial oportunidad de diseño para la realización de esta investigación, los que fueron registrados por medio de croquis y anotaciones.



- MÉTODO DIY UTILIZADO
 ↳ IMPROVISACIÓN EXPERIMENTOS DE MENOS DE 1 DÍA

PROCESO DE OBSERVACIONES

Observación detenida en los productos existentes con el que contaba el bioterio en el que se realizó la visita, los procedimientos que se realizaban en los ratones y la metodología aplicada en la manipulación de éstos, siendo importante dar cuenta de momentos en el que se pudieron observar los potenciales puntos a intervenir y las oportunidades de diseño detectadas para finalmente concluir con el resultado de esta investigación previa.



-SEPARACIÓN DE RATONES POR SEXO Y TEMPERAMENTO
↳ RIGOR ESTRICTO

-MADRES Y CRÍAS JUNTAS HASTA INDEPENDIZACIÓN

PROCESO CONDUCTUAL EN JARRO
ALTOS ÍNDICES DE ESTRÉS PROVOCA CANNIBALISMO

- Entre los años 2000 y 2011 se vendieron más de 1,000,000 de animales y los gastos superaron los \$ 1,500,000,000. (Unifóforo de Salud Pública UR)

Repita: historia animales e ingresos obtenidos entre 2011 a 2016.

AÑO	animales vendidos	ingresos en \$	variación en %
2011	194,094	\$ 189,125,048	-
2012	164,110	\$ 193,834,556	-8.08
2013	153,149	\$ 179,953,138	-7.98
2014	161,973	\$ 208,897,812	30.42
2015	155,248	\$ 271,097,473	17.82
2016	235,010	\$ 394,385,658	41.88

Animales más usados: (C57BL/6J) - (C57BL/6J) - (BALB/c)

* Jessica Gimpe, Encargada de Bioterios y Biología Animal, Centro de Investigaciones Nucleares UC.

* María Rocca, encargada en Bioterios. Responsable Bioterios UC. Bioterios y Bioterios - lista de países animales en investigación

¿De dónde son en Chile? Laboratorio UC, SAG, Lo Aguirre, U. de Chile en sus facultades de Medicina Veterinaria y Farmacia, Genética y Obstetricia. En los últimos años se importa animales biológicos muy pequeños (biología para auto-abastecimiento (generalmente no son animales), situación que además se ve en pequeños UC de Antofagasta U. de Concepción, U. Austral, U. de Talca, U. C. Valdivia). - Actualización 04-07-2014.

Encargada Jessica Gimpe CIM UC - Experimentos (Chico). - Equipos que come cuando falta (algo) - Animales

↳ ratones → proceso de cuido y luego flora
↳ posibilidad de observación en laboratorio.
↳ uso de ratones y ratones
↳ costo de ellos (ratones / alta manipulación en animales)
↳ proceso de cuido (ratones) - instalaciones adecuadas

Jarros tradicionales - papel periódico (ratón) * - ratón - Dientes que se caen

- Solo se separa a ratones (apenas al) - manipulación afecta su comportamiento - tener las jaulas estacas más que ponerlas en sí. - Estos pueden cambiar de hábitat. - Ratones que se pelean entre sí. - Ratones que se pelean a jaula. - Manipulación a diario para el día. - Manipulación y sexo separados. - Jaulas - Adquiridas. PA. - Tener que estar estacionaria. - Costo de ellos en Bioterios. - Jaulas DIY. - Ratones y otros separados. - Cansaliento por ellos. - Costo de ellos en Bioterios.

- Bioterios de Valdivia sólo vendidos por correo. - Manipulación animal.

- Buenos prácticas de Laboratorio (COP). - Rotación de Bioterios actual. - Bioterios. - Costo de ellos en animales. - Necesidad de instalaciones para manipular animales y otros procedimientos en animales. - Bioterios de Bioterios UC / Bioterios.

- Modificaciones para mayor bienestar de animales. - Manipulación conductas a ratones. - Estos para separación de ellos en países de Bioterios crearon para los ratones. - compatible y funcional con el resto de jaulas.

- Conocer los equipos de manipulación en instalaciones con animales (investigación básica). - Posibilidad con animales. - Bioterios de Bioterios (investigación básica). - Jaulas tradicionales. Helios de cultura.

- Necesidad de procedimientos más estrictos, delicados, experimentos. - Necesidad de separación de ratones machos. - Años de la manipulación. - Factores de estos principios. - Factores de estrés. - Factores que más afectan a ratones. Ver experimentación directa. - Manipulación de ellos para mejorar resultados. - Costo de ellos en Bioterios. - Costo de ellos en Bioterios.

- Necesidad de separación para procedimientos. - Costo de ellos en Bioterios. - Necesidad de separación de ellos en países de Bioterios crearon para los ratones. - compatible y funcional con el resto de jaulas. - Conocer los equipos de manipulación en instalaciones con animales (investigación básica). - Posibilidad con animales. - Bioterios de Bioterios (investigación básica). - Jaulas tradicionales. Helios de cultura.

PROCESO DE OBSERVACIONES

NEBSPINOSA@UDC. ES

Joaquín.poblete.r@gmail.com

Manchá cabanta obra

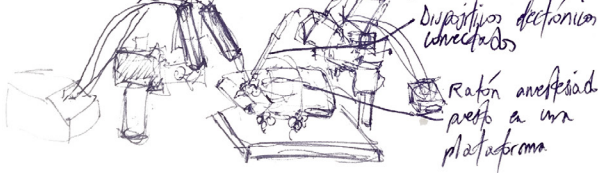
Nicolas Roca / Ciencias Biológicas
Servicio Artístico

* Marcadores de oreja (ear punch)

Cristian Ariel Nelson | 12 Sept / Neurología 15:00 sesión tarde
Registros fijos / Registros Cerebrales
en animales anestesiados **CIRUGÍA***

Sala de uso de computadores y artefactos para la recepción y análisis del ratón para registros cerebrales. Equipo de 3 personas (2 activos). Sala con herramientas y medidores activos con uso de la cámara y sistemas varios. uso de canales de agua también.

Equipo de manipulación de ratón anestesiado conectado con dispositivos electrónicos conectados directamente al cerebro del ratón.



- Proceso de medición cerebral medido por un computador (ArduBoard) conectado al sistema.
1 investigador manejando.

- Se busca medir los registros cerebrales basales fisiológicos del cerebro en ratones que se les realiza experimentos conductuales de jerarquía, una vez anestesiados los ratones se les ponen electrodos en el cerebro para medirlos.

- **Arduino*** Material más utilizado / variable (ciento de euros)
↳ no fueron necesarios de usar productos certificados

- Recomendación de envase por fijos de Maze.
- Uso de variados métodos artesanales para y en experimentos.
- Diferenciación entre ratas y ratones por la ansiedad generada en los ratones debido a las ratas.

- Experimentos con ratones fijos
↳ Impresión 3D / Arduino* **PENSAR**

- por no se / Experimento de premio castigo
- Revisar fotografía base negra superficie de cabeza

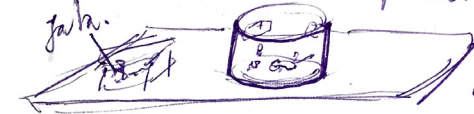
Tipos diferentes de maze. **T Y * M**
con fines de distinto índole

- Manipulación de ratones en ambientes nuevos son determinantes en la ansiedad.
- Ratones estresados, no se dejan realizar experimentos*

Experimento conductual / 0 maze circular

- Se tomó una jaula de una pareja de ratones modificados genéticamente, con implantes de chip cerebral en ambos los cuales debían ser sometidos a experimentación conductual.

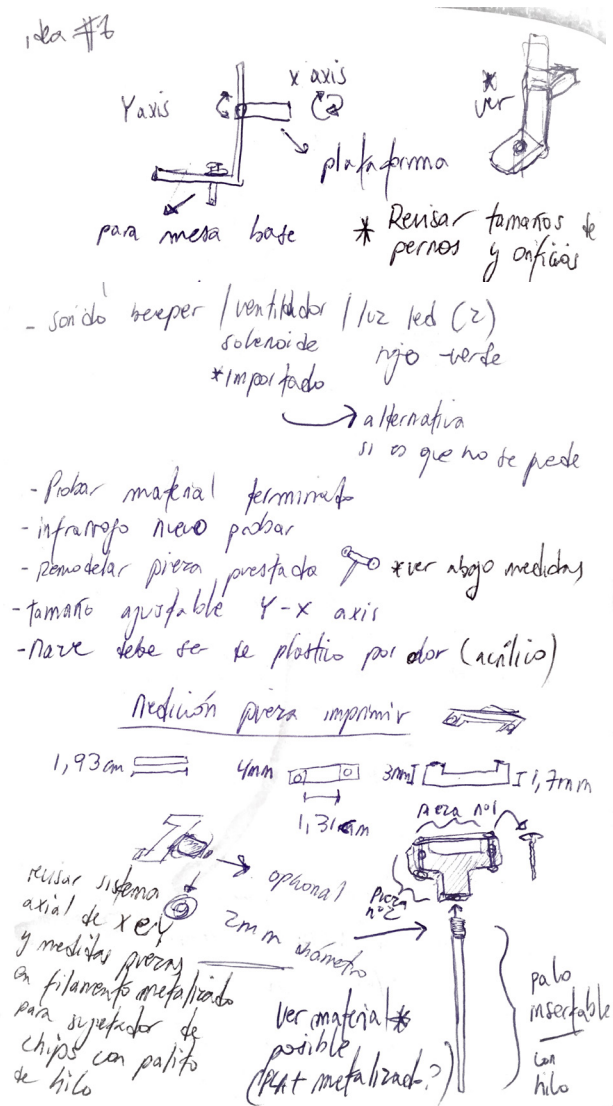
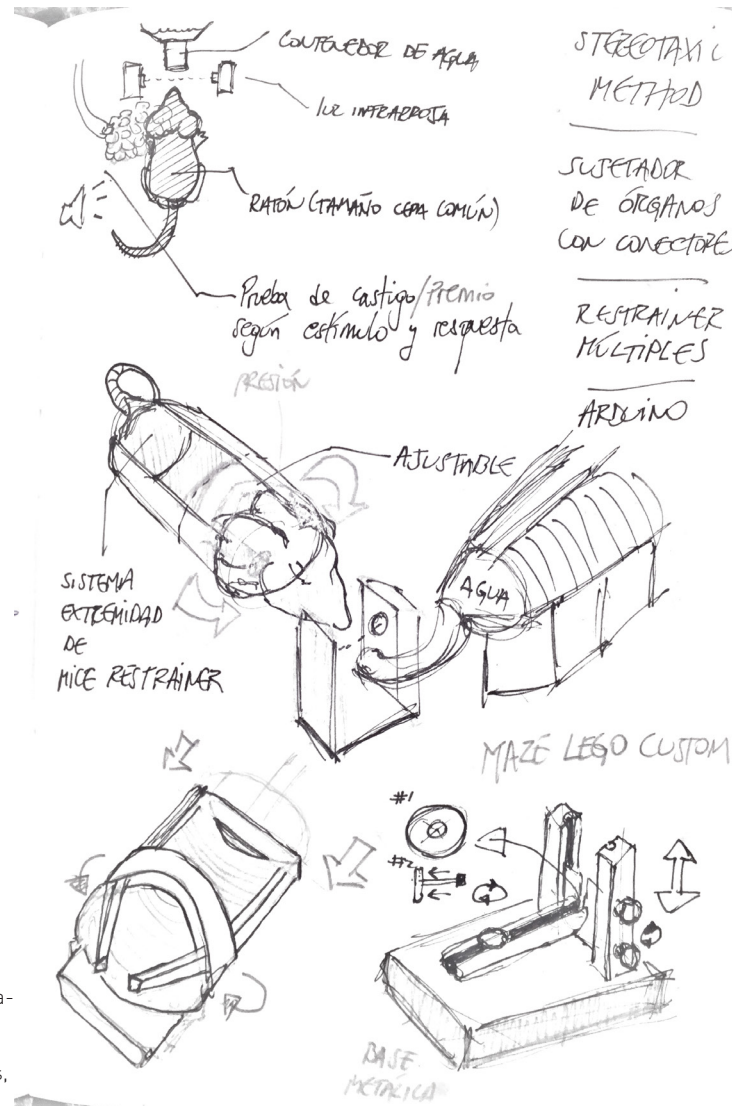
El maze consistía en una circunferencia hueca de aproximadamente 30-35 cm de alto en donde se les colocaban unos 3 objetos al azar (sacapuntas redondas o adaptadores USB de colores) y un ratón por turno debía estar ahí y recordar. Se les estimulaba con comida snack. las paredes tenían también parches de colores para que se ayuden a ubicarse mejor dentro del espacio.



- Cada ratón debía estar unos 15 minutos y antes de comenzar debían ser pesados en una balanza.

- Se les manipulaba directamente y un investigador realizaba las pruebas y realizaba las anotaciones
Cg MORALES@UC.cl

PROCESO DE OBSERVACIONES



Una vez observados los equipos y productos existentes utilizados de forma regular en los laboratorios, se llevaron a las consideraciones, los croquis y las propuestas de diseño a las posibles alternativas o necesidades específicas para la realización de ciertos experimentos, de los cuales fueron surgiendo las ideas.

Dadas las entrevistas y visitas a los diferentes departamentos necesarios para el proyecto, se concluyó que en gran parte de los procesos realizados en las investigaciones, se recurre a la fabricación artesanal y parte de los conocimientos externos que posean los investigadores para llevar a cabo las distintas investigaciones requeridas. Como por ejemplo, la creación artesanal de algún artefacto con funcionamientos electrónicos, o partes y piezas necesarias para las conexiones cerebrales de los ratones implantados, para sujetadores corporales, creación y modificación de mazes, entre otros.

Gran parte de esto, como mencionado anteriormente en el desarrollo de este proyecto de Título, es debido al presupuesto limitado con el que cuentan en general los bioterios para el desarrollo de sus investigaciones. Se considera que se deben priorizar gastos de otras necesidades del laboratorio dependiendo del contexto. Dado que la gran mayoría de las veces los mismos investigadores se las ingenian para escrutar diferentes formas de solucionar algunos problemas en concreto y que se puedan llevar a cabo las investigaciones, esto se considera algo bastante común en laboratorios, en palabras de los mismos investigadores y las personas involucradas en general. Sin obviar, claramente, la importancia de los protocolos necesarios para la realización de las actividades requeridas.

Por lo tanto, considerando que gran parte de las necesidades principales

para el desarrollo de investigaciones con ratones, en el ámbito de productos, artefactos y maquinaria menor, llámese así, a productos tales como restrainers, sujetadores corporales, equipos electrónicos no-complejos (o de actividades repetitivas), piezas específicas que no se pueda conseguir de manera sencilla, entre otros. Son los elementos más requeridos y utilizados por los investigadores, comúnmente de materiales tales como el acrílico, polipropileno, poliestireno y otros plásticos.

Esto lleva a la propuesta de un diseño de producto, y posteriormente una línea de productos, que considere todas estas variables anteriormente mencionadas. Considerando así una reducción significativa de costos, utilización de impresión 3D para piezas reproducibles y la utilización de programación Arduino para la parte electrónica del producto.

Es así que para el desarrollo de este Proyecto de Título se recurrió al estudio y análisis exhaustivo de la programación en Arduino y todos los componentes necesarios para el diseño final del producto, con las posteriores pruebas e impresiones de piezas con filamentos ABS, y el prototipado para el funcionamiento principal del producto.

PROCESOS PRINCIPALES DE DISEÑO:



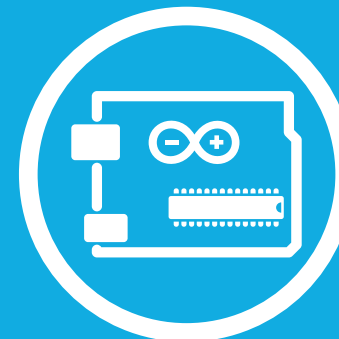
Croquis, anotaciones, mediciones y consideraciones de espacio y dimensiones



Análisis de piezas y productos existentes y utilizados regularmente. Adaptaciones a las propuestas de diseño



Impresión de diseños 3D



Utilización de sistemas electrónicos y funciones con Arduino

PROCESO DE DISEÑO DE PRODUCTO Y PROTOTIPADO

Diseño de un producto con circuito electrónico integrado, un sistema de **Go/No-Go Task** para ser utilizado en experimentos con ratones. Este producto está desarrollado para ser utilizado en experimentos conductuales de estímulos y respuestas en un ratón de laboratorio que esté con implante cerebral, el cual estará fijo en una plataforma de una maquinaria especializada para medir registros cerebrales de los sujetos de experimentación.

Consiste en un sistema automático que contará con 4 modos diferentes de respuestas, los cuales serán activados por medio de barrera de luz infrarroja que será ubicado cerca de las fauces del ratón, del tal manera que específicamente se activaría cuando el ratón extraiga la lengua para tomar agua.

Los modos de respuesta serían; la activación de sonido por medio de un buzzer, aire comprimido, luz LED y finalmente un cuarto modo en el que no se active ninguna de las respuestas anteriormente mencionadas. Estos modos se utilizarían según lo requerido para el aprendizaje conductual del ratón.

El estímulo con el cual se utilizaría de cebo para provocar respuestas sería agua azucarada, utilizándose un dispensador de agua tradicional para ratones de laboratorio.

Estas decisiones se tomaron a partir de las conclusiones generadas a partir de las necesidades de los investigadores y lo requerido para realizar procedimientos con ratones implantados en el cerebro, buscando una forma de lograr más de una interacción en un espacio específico donde se minimice la manipulación física directa entre investigador y ratón.

Razones de diseño:

El aumento del estrés animal en experimentos demuestra que altera resultados y conclusiones de las investigaciones. A la vez que una mejor manipulación de animales aumenta la eficiencia de la investigación.

Los altos costos de los productos especializados son un obstáculo para el equipamiento científico del contexto sudamericano y chileno. Dado que generalmente se presenta un presupuesto limitado para productos que en su gran mayoría son importados al exterior.

Beneficios:

Este producto ahorra una serie de pasos y etapas con el que se realizan numerosas veces, de forma individual y aislada, disminuyendo por lo tanto la manipulación directa de los ratones. Presenta facilidades a las necesidades de los investigadores en la experimentación precisa con ratones de los que se encuentren bajo experimentación con condicionamiento.

Es un producto que abarca necesidades específicas para investigación y experimentación con ratones, específicamente cuenta con un sistema integrado con el que se pueden dividir estímulos y respuestas por medio de un circuito electrónico integrado.

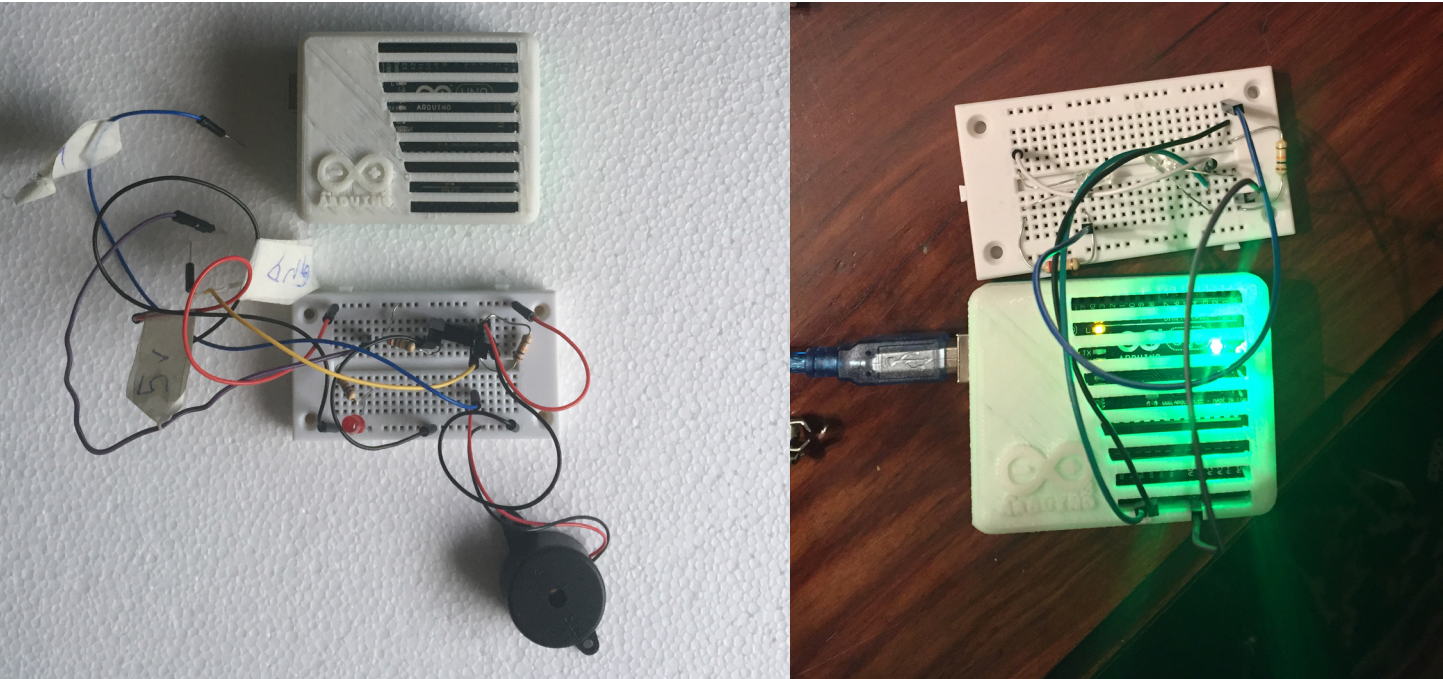
Relación con la investigación:

Tal como se ha demostrado en los diferentes análisis expuestos de diferentes investigaciones a lo largo de este proyecto, la manipulación de los animales de laboratorio, en el caso de los ratones, presenta consideraciones, dificultades y variados factores que afectan el resultado final de los experimentos y procesos realizados, de tal manera que el foco de este proyecto de título es abarcar el estrés y la ansiedad inducida en los procedimientos hacia ellos, que son altamente sensibles a todo tipo de cambios. Por lo tanto, el desarrollo de este producto tiene en consideración todo lo anteriormente mencionado para otorgar una solución a una necesidad específica en el contexto científico.

El proceso completo de prototipado de este producto contó con 3 pruebas y las posteriores visitas a los laboratorios, específicamente del bioterio del Centro de Investigaciones Médicas (CIM UC), del área de Neurobiología.

Una vez finalizadas estas 3 pruebas, se recurre entonces a la síntesis de todos los elementos y los ajustes necesarios. Todos los prototipos fueron utilizados con Arduino, cables y elementos en bruto. Por lo que se procede a diseñar una PCB para sintetizar los circuitos en la placa y para el paso siguiente de diseñar un case o contenedor formal de todos estos elementos, con sus medidas propias e impresos por medio de una impresora 3D y filamentos ABS, para llevar a cabo el producto final de este proyecto.

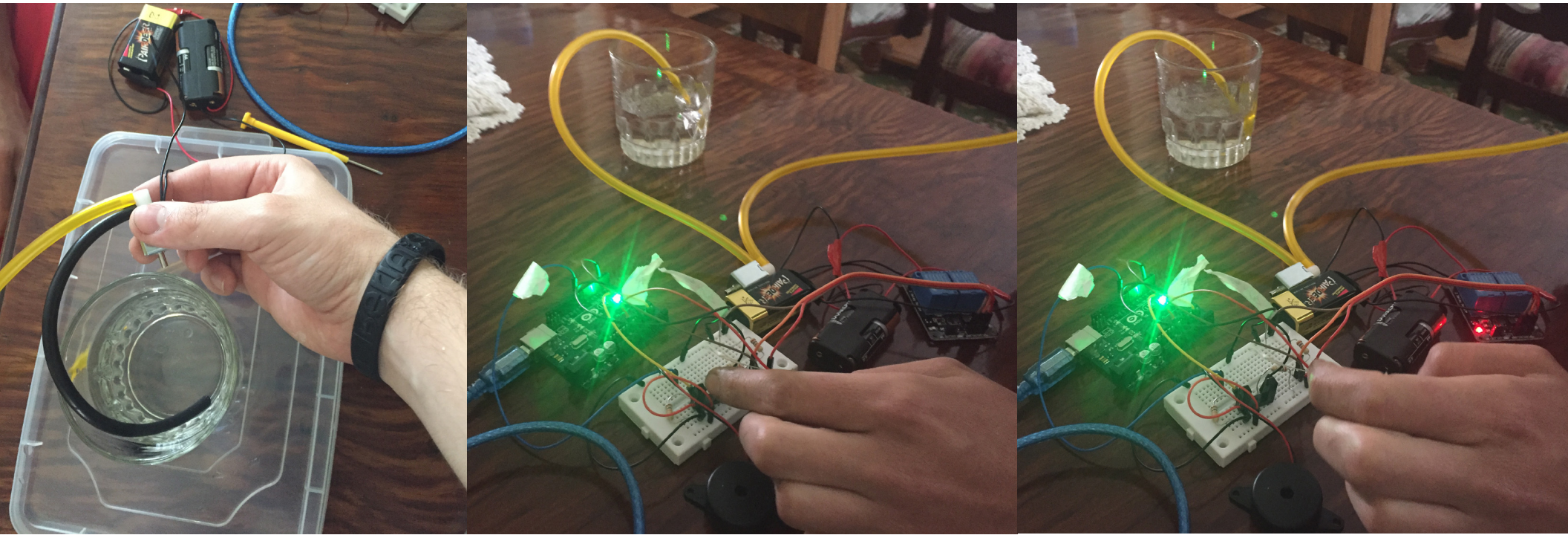
PROTOTIPO 1



El primer modelo consistió en recurrir a un sistema de circuito electrónico integrado de Arduino para conectar esas respuestas a 1 equipo, de tal manera que estos estímulos fueran activados por medio de una **barrera de luz infrarroja**, utilizándose un receptor y un emisor LED de tamaño tradicional.

Una vez vistas y analizadas las necesidades de los investigadores para un problema en específico, que fue la falta de un dispositivo o sistema para ratones de prueba en experimentos Go/No-Go Task (pruebas de condicionamiento con respuestas y estímulos, premios y castigo) para un experimento conductual con ratones implantados en el cerebro. El único elemento que no formaría parte de este desarrollo de diseño es el premio/estímulo, que el laboratorio se encargará utilizando un dispensador de agua para ratones de laboratorio, que poseen a lo largo del bioterio. A este dispensador lo rellenarían agua con azúcar como cebo. Fue necesario entender el tipo de elementos que necesitaban, y estos fueron estímulos de **Luz, de ruido y de aire**.

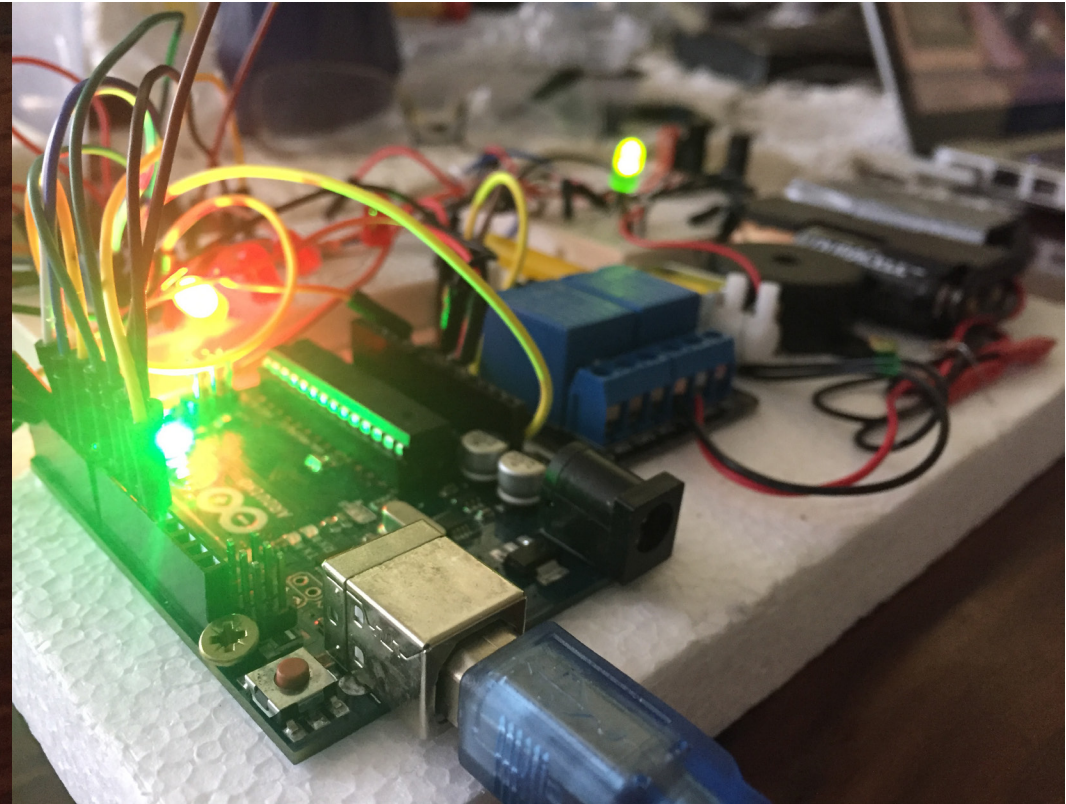
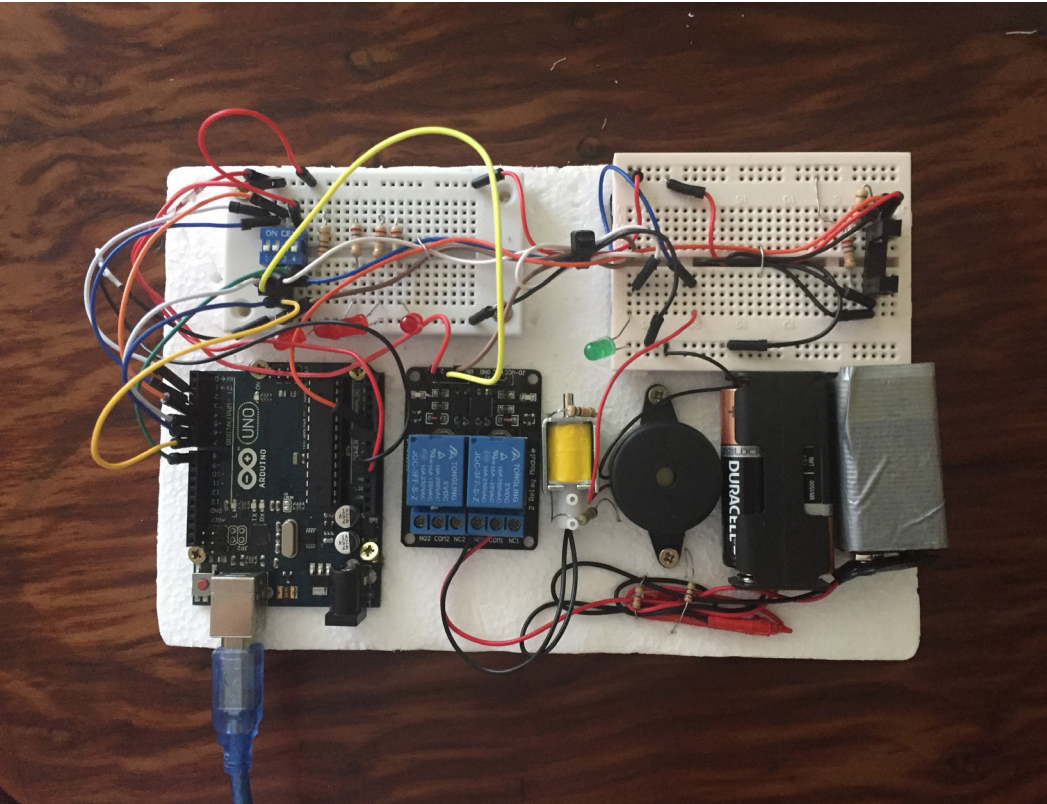
Una vez probado en contexto, en el laboratorio de Neurobiología, se validó la propuesta del sistema con una luz LED que se activaba con los emisor y receptor LED una vez traspasada la barrera infrarroja. Los ajustes posteriores fueron reemplazar el receptor y emisor LED por un **fotointerruptor infrarrojo**, que actuaría como el espacio calculado y estructurado para acercarlo hacia las fauces del ratón y que se active una vez que, un ratón sujeto saque la lengua.



La segunda prueba de prototipo consistió en continuar con el avance de la forma y programación de este sistema.

Para esto se visitó el laboratorio de Neurobiología, se conversó y analizó la propuesta con el equipo del departamento y los comentarios de los investigadores llevaron a que se discutiera la posibilidad de integrar el sistema de inserción de aire comprimido, el cual se cerraría y abriría según sea requerido por medio de un elemento llamado **solenóide (12V)**, que básicamente regula la salida de aire comprimido de forma automática. Este a su vez, para activarse debe estar alimentado de forma externa a la placa de Arduino (5V), por medio de un Relé y unas baterías (12V) por la diferencia de voltaje.

Los ajustes llevaron a comprender el funcionamiento de la alimentación por baterías e insertarlo al sistema ya anteriormente creado para finalmente concluir en la posibilidad de unir todo en uno, para unir el sistema de aire el conjunto del circuito de la placa arduino y activarse por medio de la barrera de luz infrarroja, siendo éste el tercer estímulo buscado para realizar las pruebas en los experimentos.



La tercera prueba de prototipo consistió en concluir la prueba en terreno y ajustar el sistema completo para dividir cada una de las respuestas y estímulos por separado por medio de switches, 4 botones para 4 diferentes modos, en los que se separan los estímulos de luz, ruido aire y un modo sin respuesta. Cada modo queda indicado si está encendido por medio de una luz LED roja.

También se prueba una versión de botones más pequeño y enumerado, siendo ésta la forma presentada al laboratorio para la prueba.

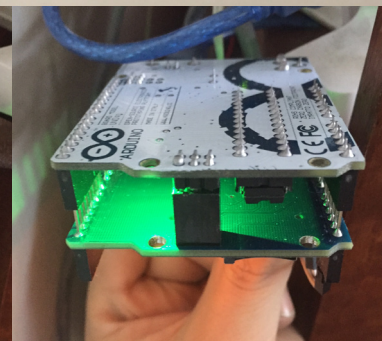
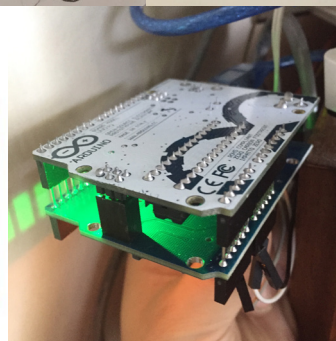
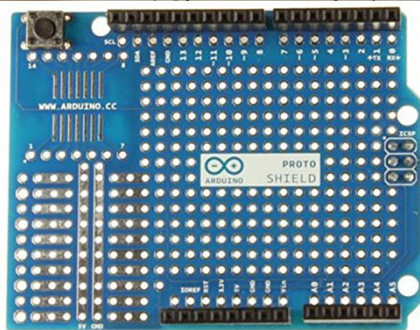
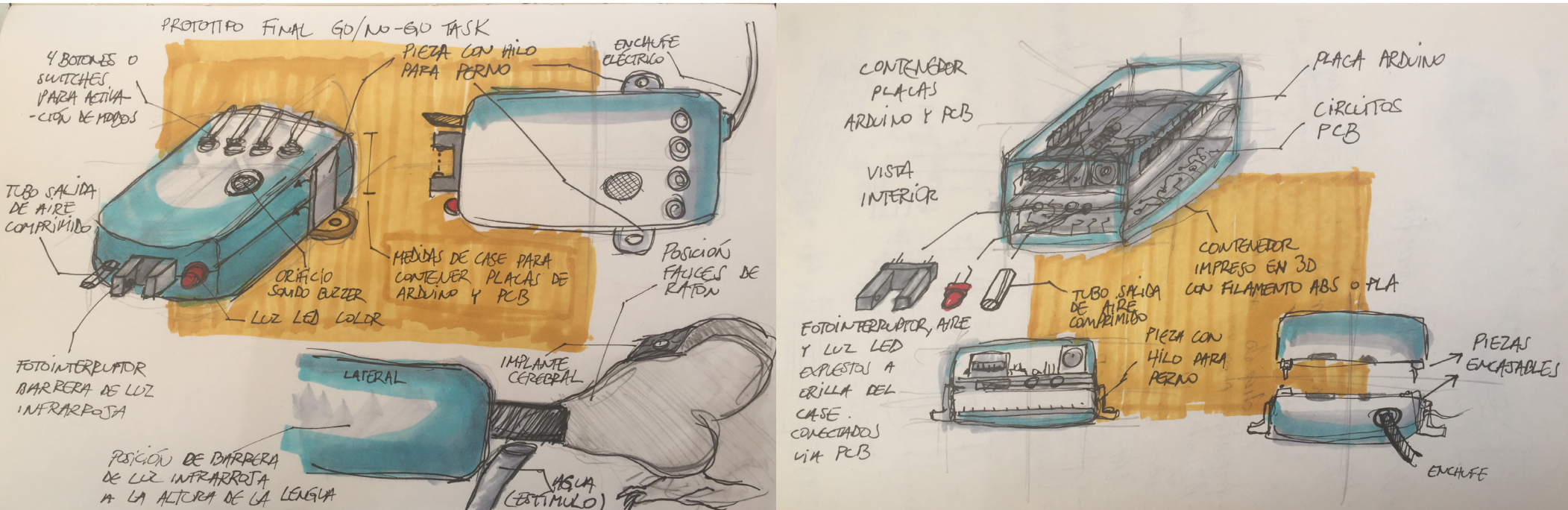
Las conclusiones de la prueba llevan a que se vea la posibilidad de tener elementos no fijos como el fotointerruptor infrarrojo y la luz LED que va en dirección hacia el ratón (color verde), para así quedar flexibles y ajustables para mayor comodidad al momento de acercarlo al ratón sujeto como experimentación.

La propuesta también considera sobre todo sintetizar los circuitos y cables del producto en una placa PCB y de esta forma, minimizar el espacio ocupado por los cables y diseñar finalmente un contenedor donde estén todas las placas juntas.

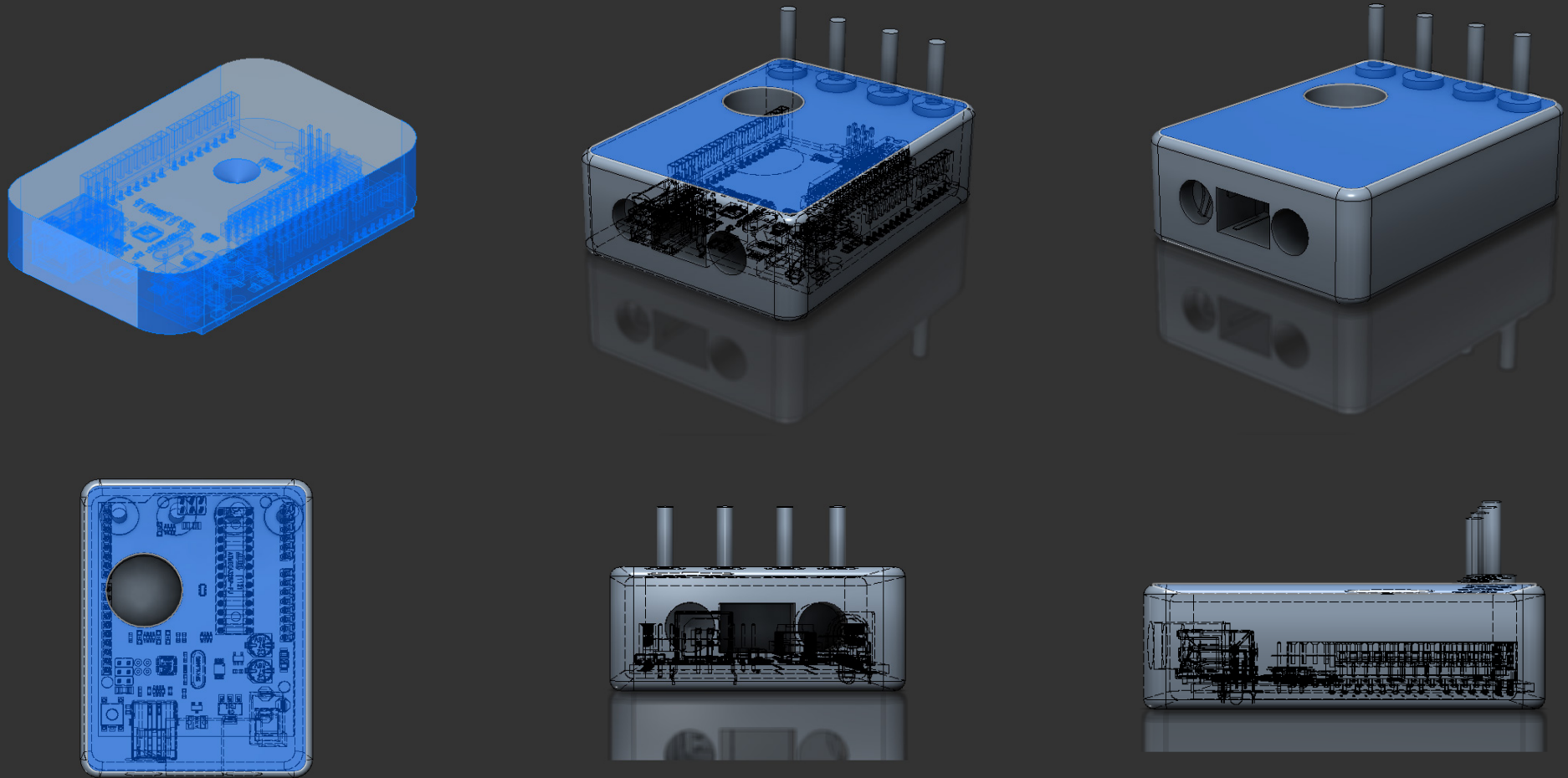
Este sistema ya ampliado y ajustado queda a prueba dentro del laboratorio de Neurobiología junto con el equipo de investigación en donde se utilizaría un ratón implantado para testear el prototipo.

PROTOTIPO FINAL

PROTOTIPO FINAL

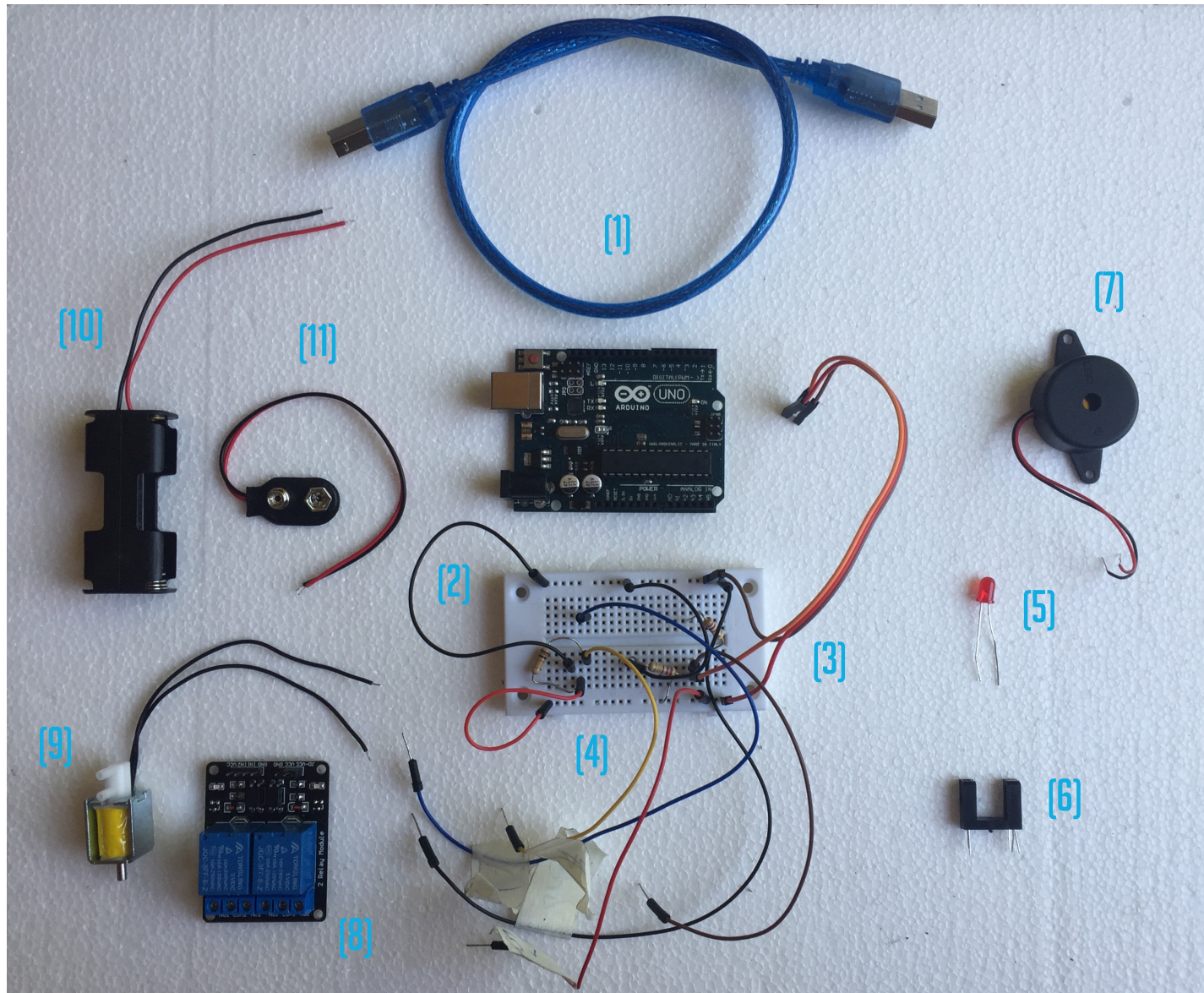


En vista de todo lo anterior, y las posteriores pruebas y validaciones de los prototipos, se llegó a la conclusión de realizar una versión final del prototipo en el que se maximiza el espacio, por lo tanto para esto se realizaría un modelo a pedido de la placa PCB, con los respectivos circuitos de los elementos del sistema del producto, a tiendas electrónicas especializadas. Esta placa consideraría dimensiones similares a la placa de arduino, por lo que se procede a diseñar un contenedor para ambas placas juntas con una salida para cada modo de respuesta las que se activarían con switches.



Diseño 3D del producto, las conclusiones de las pruebas de todos los modelos anteriores llevan a la necesidad de facilidad y mayor comodidad de uso para los investigadores al momento de experimentar con ratones. El punto crítico es la disposición del producto al ratón bajo experimentación y es por esto que se decide diseñar este contenedor para ambas placas de Arduino y PCB Shield una encima de otra. El detalle figura las salidas a puertos de la barrera infrarroja, la luz LED y la corriente de aire, evitando exceso de cables. El buzzer estaría ubicado al interior del contenedor con un orificio en la parte superior.

COMPONENTES PRINCIPALES DE ARDUINO DEL PRODUCTO



(1) Placa Arduino Uno + Cable USB (2) Protoboard (3) Cables macho-macho (4) Resistores (5) Luz Led Roja (6) Sensor barrera infrarroja (7) Buzzer (8) Relé Dual (9) Solenoide (10) Porta pilas AA (11) Porta Baterías 9V.

* Nota: El sistema de porta pilas AA y batería 9V puede ser reemplazado por un sistema de corriente eléctrica domiciliaria, para el desarrollo de este prototipo se utilizó esta vía para pruebas.

MODELO DE NEGOCIOS



El modelo de negocios considera la participación en fondos concursables de diferentes programas, provenientes del Ministerio de Educación, la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica, CONICYT, tales como:

Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT):

Tiene por objetivo estimular y promover el desarrollo de investigación científica y tecnológica básica, y es el principal fondo de este tipo en el país.

Presupuesto 2017: \$130.026.922

Línea de Acción:

Apoyo financiero a la investigación individual en todas las áreas del conocimiento y en distintos períodos de la carrera de un investigador.

Fondo al Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDEF):

Su propósito es contribuir al aumento de la competitividad de la economía nacional y al mejoramiento de la calidad de vida de los chilenos, promoviendo la vinculación entre instituciones de investigación, empresas y otras entidades en la realización de proyectos de investigación aplicada y de desarrollo tecnológico de interés para el sector productivo u orientados al interés público:

Presupuesto 2016: \$20.271.928

Líneas de Acción:

Apoyo a proyectos de I+D aplicada, con alto contenido científico, orientados a generar impactos económicos y/o sociales. Estos proyectos son ejecutados por instituciones de investigación vinculadas con empresas u otras entidades que les otorgan pertinencia.

Apoyo a la generación de capacidades de emprendimiento basado en investigaciones innovadoras desarrolladas por estudiantes egresados de las universidades chilenas, a través del financiamiento de proyectos basados en resultados de sus tesis de grado o posgrado.

El Programa de Equipamiento Científico y Tecnológico (FONDEQUIP):

Entrega financiamiento a través de un sistema de concursos para la adquisición, actualización y/o acceso a equipamiento científico y tecnológico mediano y mayor para actividades de investigación.

Presupuesto 2017: Hasta \$220.000.000

Línea de Acción:

Estimular y promover el desarrollo de la investigación en el país, apoyando a la comunidad científica mediante el acceso a equipamiento científico y tecnológico necesario para realizar investigación de frontera y avanzar hacia una sociedad y una economía basadas en el conocimiento.

Es importante destacar que, la participación en los distintos y programas de financiamiento gubernamentales tiene en consideración la participación de parte de las diferentes universidades y organismos científicos tanto públicos como privados.

Este financiamiento es la etapa previa al desarrollo formal de los productos en donde se comercialicen de forma privada.

- Cardozo de Martinez, C. and Rodriguez Yunta, E. (2017). Experimentación Con Animales Aspectos Éticos. [ebook] Available at: https://umshare.miami.edu/web/wda/ethics/PABI_Agendas/peru/Modules/LabAnimals.pdf [Acceso 12 de Mayo 2017].
- Transparencia.redsalud.gov.cl. (2017). Gobierno Transparente - Índice de actos y documentos calificados como secretos o reservados. [online] Disponible en: <http://transparencia.redsalud.gov.cl/transparencia/public/isp/secretoreserva.html> [Acceso 13 de Mayo 2017].
- Hidalgo, U. (2017). ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN. [online] Uaeh.edu.mx. Disponible en: https://www.uaeh.edu.mx/bioterio/animales_expe.html [Acceso 13 de Mayo 2017].
- Carbajal, A. (2016). Ratones y ratas de laboratorio. [online] Labome.es. Disponible en: <http://www.labome.es/method/Laboratory-Mice-and-Rats.html> [Acceso 25 de Mayo 2017].
- Ajika K, Kalra SP, Fawcett CP, Krulich L & McCann SM (1972) The effect of stress and nembutal on plasma levels of gonadotropins and prolactin in ovariectomised rats. *Endocrinology* 90, 707-715.
- Extracción de Sangre en los Mamíferos y Aves de Laboratorio. (1993). [ebook] *Laboratory Animals*, pp.27, 1-22. Disponible en: <http://sea.umh.es/files/2011/07/Refinamiento-extracción-sangre.pdf> [Acceso 2 de Junio 2017].
- Baldwin, A., Feldstein, M., Varoufakis, Y., Roach, S. and Patten, C. (2007). La estresante vida de los animales de laboratorio. [online] Project Syndicate. Disponible en: <https://www.project-syndicate.org/commentary/the-stressful-life-of-laboratory-animals/spanish> [Acceso 2 de Junio 2017].
- Gutiérrez, G. and Cruz, J. (2005). AVANCES EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO. 1st ed. [ebook] p.38. Disponible en: http://www.academia.edu/629895/Problemas_de_comportamiento_en_animales_de_laboratorio [Acceso 9 de Junio 2017].
- SMITH, J.; BOYD, K. *Lives in the Balance: The Ethics of Using Animals in Biomedical Research*. Oxford University Press, Oxford, 1991.
- Rushen, J. and Mason, G. (n.d.). COMPORTAMIENTO ANIMAL ESTEREOTIPADO: FUNDAMENTOS Y APLICACIONES PARA EL BIENESTAR ANIMAL. 2da ed. [ebook] p.9. Disponible en: http://www.aps.uoguelph.ca/~gmason/StereotypicAnimalBehaviour/PDF/chapter_summaries_spanish.pdf [Acceso 4 de Junio 2017].
- MARTÍN ZÚÑIGA, J.; NORA MILOCCO, S.; *Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal*, McGraw Hill-Interamericana de España S.A., 1a ed., 2000. GIRÁLDEZ DÁVILA, A.; MARTÍN ZÚÑIGA, J. Capítulo 1: La ciencia del animal de laboratorio y el procedimiento experimental. FINA MUNTANER, C.; GIRÁLDEZ DÁVILA, A. Capítulo 11: Principios éticos de la experimentación animal
- <https://www.aaalac.org>

- Refinamiento de la estabulación de roedores: El ratón. [1998]. [ebook] Laboratory Animals, pp.QPD 233-259. Available at: <http://secal.es/wp-content/uploads/2014/11/Refinamiento-estabulacion-raton.pdf> [Acceso 15 de Junio 2017].
- <https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2011/june/minimizing-mouse-handling-stress-how-would-you-like-being-picked-up-by-your>
- http://vin.unitru.edu.pe/images/etica/regla/animales/etica_animal_4.pdf
- <http://www.filosofia.org/cod/c1977ani.htm>
- <https://www.cioms.ch/index.php/12-newsflash/326-cioms-and-iclas-release-the-new-international-guiding-principles-for-biomedical-research-involving-animals>
- http://bvs.minsa.gob.pe/local/ins/962_ins68.pdf
- Beermann F, Orlow S, Lamoreux M. The Tyr (albino) locus of the laboratory mouse. *Mamm Genome*. 2004;15:749-58
- Bryant C, Zhang N, Sokoloff G, Fanselow M, Ennes H, Palmer A, et al. Behavioral differences among C57BL/6 substrains: implications for transgenic and knockout studies. *J Neurogenet*. 2008;22:315-31
- Antebi Y, Reich-Zeliger S, Hart Y, Mayo A, Eizenberg I, Rimer J, et al. Mapping differentiation under mixed culture conditions reveals a tunable continuum of T cell fates. *PLoS Biol*. 2013;11:e1001616
- Chia R, Achilli F, Festing M, Fisher E. The origins and uses of mouse outbred stocks. *Nat Genet*. 2005;37:1181-6
- Eaton G, Johnson F, Custer R, Crane A. The Icr:Ha(ICR) mouse: a current account of breeding, mutations, diseases and mortality. *Lab Anim*. 1980;14:17-24
- Adams B, Fitch T, Chaney S, Gerlai R. Altered performance characteristics in cognitive tasks: comparison of the albino ICR and CD1 mouse strains. *Behav Brain Res*. 2002;133:351-61
- <http://web.uchile.cl/archivos/uchile/bioetica/doc/libroanim.pdf>
- https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2011/80084/la_experimentacion_animal.pdf
- Skinner, B.F. Drive and reflex strength: I. *J. Gen. Psychol.*, 1932, 6, 22-37

- Bain News Service, P. [ca. 1915] Japan - Injecting pest bacillus into rats. , ca. 1915. [entre 1920] [Fotografía] Extraída de la Biblioteca del Congreso, <https://www.loc.gov/item/ggb2005021269/>.
- Kang, S. K., Murphy, R. K. J., Hwang, S. W., Lee, S. M., Harburg, D. V., Krueger, N. A., ... Rogers, J. A. (2016). Bioresorbable silicon electronic sensors for the brain. *Nature*, 530(7588), 71-76. DOI: 10.1038/nature16492
- Cárdenas, J. and Navarro, J. (2002). Modelos animales de ansiedad incondicionada (II). 1st ed. [ebook] Málaga: Área de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga., pp.9:18-32. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-modelos-animales-ansiedad-incondicionada-i--13028119> [Acceso 2 de Noviembre 2017].
- Wilson, J. J., Harding, E., Fortier, M., James, B., Donnett, M., Kerslake, A., ... Jeffery, K. (2015). Spatial learning by mice in three dimensions. *Behavioural Brain Research*, 289, 125-132. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.035>.
- Hurst J, West R. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods*. 2010;7:825-6.
- Braun, A.A., Skelton, M.R., Vorhees, C.V., and Williams, M.T. (2011). Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague dawley rats: effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacol. Biochem.Behav.* 97, 406-415.doi:10.1016/j.pbb.2010.09.013.
- Hånell, A. and Marklund, N. (2014). Structured evaluation of rodent behavioral tests used in drug discovery research. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8:252. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00252.
- Sorge, R.E., Martin, L.J., Isbester, K.A., Sotocinal, S.G., Rosen, S., Tuttle, A.H., et al. (2014). Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nat. Methods* 11, 629-632.doi:10.1038/nmeth.2935.
- Porsolt RD, Chermat R, Lenègre A, Avril Y, Janvier S, Stèru L. Use of the automated tail suspension test for the primary screening of psychotropic agents. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987;288:11-30.
- Stèru L, Chermat R, Thierry B, Mico JA, Lenègre A, Stèru Met al. The automated tail suspension test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiat* 1987;11:659-71.
- Rochford J, Beaulieu S, Rouse Y, Glowa JR, Barden N. Behavioral reactivity to aversive stimuli in a transgenic mouse model of impaired glucocorticoid (type II) receptor function: effects of diazepam and FG 7142. *Psychopharmacology* 1997;132:145-52.

ANEXOS



Arduino es una plataforma de prototipos electrónica de código abierto (Open-Source) basada en hardware y software flexibles. Está pensado para crear objetos o entornos interactivos.

Arduino puede sentir el entorno mediante la recepción de entradas desde una variedad de sensores y puede afectar a su alrededor mediante el control de luces, motores y otros artefactos. El microcontrolador de la placa se programa usando el Arduino Programming Language (basado en Wiring) y el Arduino Development Environment (basado en Processing). Los proyectos de Arduino pueden ser autónomos o se pueden comunicar con software en ejecución en un computador (por ejemplo con Flash, Processing, MaxMSP, etc.).

Las placas se pueden ensamblar a mano o encargarse preensambladas; el software se puede descargar gratuitamente. Los diseños de referencia del hardware (archivos CAD) están disponibles bajo licencia open-source.

¿Por qué Arduino?

Costos

Una de las principales características de Arduino es su bajo costo. La marca Arduino diseña sus propias placas, los Arduino originales, manufacturados en Italia y recientemente en Estados Unidos. Los modelos americanos se conocen como Arduino, mientras que los modelos italianos son llamados Genuino.

Tanto en Los Estados Unidos como en Asia (específicamente China, Japón y Taiwán) existen compañías dedicadas a la fabricación de placas genéricas que presentan el mismo aspecto visual y las mismas características que un Arduino original.

Disponibilidad

Tanto los diferentes modelos de Arduino, como las placas de expansión y sensores utilizados con Arduino pueden ser adquiridos a bajos costos en los portales de compra/venta en Internet.

Poco a poco, a medida que pasa el tiempo se ha incrementado la presencia de tiendas especializadas en la venta de productos Arduino o relacionados a esta plataforma, en los países de América Latina. Algunos comercios que tradicionalmente se han dedicado a la venta de productos electrónicos, están incluyendo a Arduino entre los productos que ofrecen a sus clientes, dada la creciente demanda actual.

Flexibilidad

Los diferentes modelos de Arduino disponibles en el mercado comparten una característica. Todos son placas pequeñas, compactas y con gran capacidad para llevar a cabo múltiples tareas. El reducido tamaño de algunos modelos, como el Arduino Micro o el Arduino Nano permite que puedan ser insertados en una placa electrónica, tal cual circuito integrado.

CÓDIGO DE ARDUINO UTILIZADO EN EL PRODUCTO

```
int val;
void setup() {
  pinMode(2,OUTPUT);
  pinMode(3,OUTPUT);
  Serial.begin(9600);
}
void loop() {
  val = analogRead(A0);
  Serial.println(val);
  if (val<=200)
  {
    digitalWrite(2,HIGH);
    digitalWrite(3,LOW);
    tone(9,6000,100);
    delay(99);
    tone(9,4000,100);
    delay(99);
  }else
  {
    digitalWrite(2,LOW);
    digitalWrite(3,HIGH);
  }
  delay(5);
}
```

*Código luz LED, buzzer, solenoide, detección infrarrojo.

AGRADECIMIENTOS:

A todas las personas del laboratorio del CIM UC que permitieron el desarrollo de este Proyecto de título.

Al profesor Luis Andueza por su excelente disposición.

A Jose Luis Morales por toda la paciencia para enseñar de electrónica.

Y a todos los que me han apoyado a lo largo de este extenso proceso.