



CENTRO DE ALTOS
ESTUDIOS UNIVERSITARIOS
CENTRO DE ALTOS
ESTUDOS UNIVERSITÁRIOS



Agencia Española
de Cooperación
Internacional
para el Desarrollo

Proyecto Iberoamericano de Divulgación Científica
Comunidad de Educadores Iberoamericanos para la Cultura Científica

UNA PROBETA CON BIGOTES



REFERENCIA: 7MMG05

Otros temas de cultura científica

Ciencias

Una probeta con bigotes



El ratón de laboratorio cumple un siglo // Cada año se utilizan unos 30 millones en todo el mundo para la investigación científica // Comparte el 99% de los genes con los humanos

Reportaje

NUÑO DOMÍNGUEZ
BOSTON

Era marrón y diminuto, pero estaba destinado a hacer historia. Se trata del primer ratón de laboratorio, que nació hace cien años en la Universidad de Harvard. Su criador fue el estudiante de zoología Clarence Little, cuyo profesor, William Castle, había deslizado unos años antes un ratón sobre la mesa y le había ordenado que averiguase todo lo que pudiera sobre esa criatura. Lo que no sabía Castle es que su discípulo haría del ratón el ser perfecto para la investigación científica.

“El ratón de laboratorio es para la biomedicina lo que Mickey Mouse es para Disneylandia”, dice el zoólogo de la Universidad Estatal de Carolina del Norte John Vandenberg. Este roedor es como un espejo en el que el hombre se estudia a sí mismo y ensaya tratamientos para sus enfermedades. Además, es manejable, barato de mantener, dócil y extremadamente prolífico.

Estos animales no sólo permiten realizar experimentos que serían una aberración si se hicieran con humanos, como inocularles enfermedades o privarles de defensas. También facilitan experimentos que serían imposibles en organismos más sencillos. “Los ratones son clave para estudiar muchos procesos complejos, como el funcionamiento del sistema inmune o el comportamiento”, señala Colin Fletcher, director del Knockout Mouse Project (KOMP), la parte estadounidense de un proyecto internacional para crear un enorme almacén

de ratones de laboratorio. “Si quieres un modelo para estudiar la esquizofrenia no puedes usar una probeta, necesitas un ratón”, destaca.

La decodificación del genoma del ratón y del hombre, a principios de este siglo, demostró que ambos comparten el 99% de los genes. Esto ha permitido identificar multitud de genes relacionados con el cáncer, la obesidad, la diabetes y muchas otras dolencias en ambas especies. Por ejemplo, Fletcher detectó un gen en ratones que estaba relacionado con la epilepsia y otros trastornos cerebrales. Casi al mismo tiempo y de forma independiente, un grupo de investigadores en Holanda desveló que un grupo de pacientes con epilepsia tenía una mutación en ese mismo gen. “Estas coincidencias ocurren continuamente”, señala el investigador.

Cada año se utilizan unos 30 millones de ratones para la investigación en todo el mundo y muchos de ellos aún proceden del Jackson Laboratory, en el estado de Maine. Durante décadas, este instituto de investigación, situado en la localidad costera de Bar Harbor, ha sido el centro neurálgico del estudio y producción de nuevas líneas de ratones. Su fundador fue Clarence Little, aquel estudiante de Harvard al que algunos apodaban “el hombre ratón”.

Linajes endogámicos

En Harvard, Little pasó horas criando una camada tras otra. Quería estudiar cómo heredan los ratones el color del pelaje. El investigador cruzó a hermanos con hermanas durante muchas generaciones creando un árbol genealógico endogámico. Pero, al igual que sucede con los humanos, los linajes endogámicos no eran estables. Muchos ratones morían y otros eran estériles, señala la historia-

dora Karen Rader, autora de *Making Mice*, un libro sobre el ratón de laboratorio. “En aquellos tiempos todo el mundo pensaba que Little estaba loco”, destaca.

Pero en 1909, tras varios intentos fallidos, nació el DBA, el primer ratón endogámico idóneo para la investigación. Su nombre respondía a sus características físicas: marrón claro y no agutí (una especie de roedor), *Dilute Brown Non-Aguti*, en inglés. Otros investigadores habían usado ya ratones para sus experimentos y la cría de estos roedores se remonta varios siglos atrás. Lo que hacía únicos a los ratones de Little era que, tras 20 generaciones de endogamia, sus genes eran prácticamente idénticos. Por primera vez en la Historia sería posible realizar experimentos sin miedo a que las diferencias genéticas entre individuos invalidaran los resultados.

Little se dio cuenta muy pronto de que sus ratones eran idóneos para estudiar el cáncer. Compaginando su pasión por la ciencia y sus dotes como recaudador de fondos, el investigador convenció a dos magnates del automóvil para que financiaran la apertura del Jackson Laboratory en 1929. También reclutó a investigadores de primera fila cuyos experimentos pronto dieron importantes frutos.

En 1933, Little y el resto de su equipo publicaron en *Science* un estudio sobre cómo las hembras de ratón transmiten el cáncer a sus hijos a través de la leche, lo que daría lugar al descubrimiento del primer oncovirus en mamíferos. En 1948, George Snell, otro investigador del Jackson, crió ratones que sólo se diferenciaban en una región muy concreta de sus genes. Snell estaba buscando los factores que determinan que un individuo acepte o rechace un trasplante. El trabajo de Snell y otros investiga-

«El ratón de laboratorio es para la biomedicina lo que Mickey Mouse para Disneylandia»

Es un espejo para el hombre y, además, es manejable, barato, dócil y prolífico

Por primera vez fue posible hacer experimentos sin temer las diferencias genéticas

A Clarence Little lo llamaban «el hombre ratón». Pensaban que estaba loco

dores desvelaría el complejo principal de histocompatibilidad, una familia de genes claves para el funcionamiento del sistema inmunológico. Snell recibió el Nobel de Medicina por ese trabajo en 1980.

La crisis del 29

Pero los ratones criados por Little no sólo hicieron historia en el laboratorio de Maine. Poco después de fundar el Jackson, Little se vio obligado a venderlos a otros investigadores para hacer frente a la crisis económica ocasionada por el crack del 29. Así comenzó una carrera hacia la cría masiva que convertiría al laboratorio en el principal proveedor mundial de ratones.

La tecnología no se diferenciaba mucho de la que usó Little en sus tiempos de estudiante. Una caja, comida, agua y unos cuantos ratones apareándose, señala Ken Paigen, quien dirigió el Jackson durante 13 años. La única diferencia era que ahora había una infinidad de cajas en las que los ratones se reproducían sin descanso bajo la supervisión del personal del laboratorio. En 1941 se vendían unos 120.000 ratones. En sólo tres años ese número se triplicó. Hoy se venden unos 2,5 millones al año.

Actualmente, grandes multinacionales como Charles River han desbancado al Jackson como principal productor. Sin embargo, el laboratorio sigue siendo un epicentro mundial de la genética del ratón. La institución tiene en catálogo más de 4.000 variedades y el número no deja de crecer. Equipos científicos de todo el mundo envían unas 400 variedades nuevas cada año. Los ejemplares se almacenan vivos o como embriones congelados y se envían a cualquier parte del globo.



Polémica herencia



Clarence Little.

Little fue un personaje polémico debido a su defensa de la eutanasia, el control del embarazo y la eugenesia. También fue director de la American Cancer Society durante casi diez años, pero a mediados de 1950 aceptó un puesto como asesor científico de un instituto financiado por las compañías tabacaleras. Mientras se acumulaban las pruebas de que el tabaco provoca cáncer, Little miró a otro lado y argumentó que desde su nuevo puesto podría seguir fomentando el estudio sobre el cáncer con ratones. “Su reputación ha sufrido desde entonces”, señala Rader. El investigador murió en 1971, fiel a su fama de personaje polémico. “Es un legado ambivalente, pero es su legado”, sentencia Rader.

EN EQUIPO

Clarence Little, sus colaboradores y sus ratones.

JACKSON LABORATORY

SUPERRATONES

Obesos



El Jackson Laboratory de EEUU cría cada año dos millones de ratones ‘tubby’ y los destina a estudios genéticos de problemas relacionados con el sobrepeso. Los ‘tubby’ no están modificados genéticamente: proceden de mutaciones naturales.

Con una oreja en el lomo



En 1997, el médico Charles Vacanti sembró células de cartilago de vaca en el lomo de un ratón y controló su desarrollo a través de un molde con forma de oreja humana. El método permitía la fabricación de estructuras para trasplantes en humanos.

Clones

El primer ratón clonado era una hembra y se llamaba ‘Cumulina’. Nació en 1998 en un laboratorio de la Universidad de Hawai, EEUU, y vivió dos años y siete meses, el equivalente a unos 95 años humanos, según sus creadores.

Fluorescentes



La ciencia ha conseguido modificar genéticamente ratones para que sus células tumorales produzcan la llamada ‘proteína verde fluorescente’, lo que permite vigilar la evolución de un tumor tratado sin tener que operar a los roedores en el laboratorio.

Sin defensas



El Jackson Laboratory también es responsable de la creación de una cepa de ratones modificados genéticamente, conocida como ‘rhino’, que presenta una grave depresión del sistema inmune. Son fundamentales para el estudio del sida.

Con supermemoria

En 1999 nació ‘Doogie’, un ratón con copias extra de genes relacionados con la memoria y el aprendizaje. ‘Doogie’ demostró una capacidad superior con respecto a otros ratones para recordar objetos y estímulos en diferentes experimentos.

“Es como una enciclopedia del ratón de laboratorio”, señala Rader. Hay ratones con propensión al cáncer, la diabetes, enfermedades cardiovasculares u obesidad. Otros son ideales para estudiar la adicción a las drogas o la pérdida de audición. También existe un ratón cuyo sistema inmune ha sido anulado, por lo que es ideal para desarrollar tejidos humanos, señala Paigen. Dice que los precios de cada ejemplar varían según la demanda y la dificultad de criarlos. Los más baratos cuestan unos 20 dólares y los más caros, unos 400.

Nueva criatura

A finales de los años ochenta del siglo pasado, otro ratón salido del Jackson revolucionaría de nuevo el mundo de la genética y la biología. Unos años antes, las técnicas de manipulación genética permitieron criar ratones con genes ajenos a su organismo. Había ratones que producían hemoglobina usando un gen prestado del conejo y otros que crecían mucho más que sus hermanos gracias a un gen de rata. Pero serían los investigadores Mario Capecchi, Oliver Smithies y Martin Evans los que dieron la campanada con su nueva criatura: el ratón KO, o *knockout*. La técnica desarrollada por estos tres investigadores permitía *noquear* genes específicos, es decir, apagarlos a voluntad como si fueran un interruptor y observar los efectos. Capecchi, Evans y Smithies, que usaron ratones del Jackson en sus experimentos, ganaron el Nobel de Medicina en 2007 por este trabajo.

Tras el hallazgo de los tres Nobel, muchos equipos comenzaron a desarrollar *knockouts* para estudiar el gen en el que estaban interesados. En el caso del ratón había una lista con unos 22.000 genes responsables de generar proteínas. Pero esta nueva herramienta también ocasionó

Little se vio obligado a vender sus animales para hacer frente a la crisis económica del 29

El ‘knockout’, criatura salida del Jackson Laboratory, revolucionó la investigación

La institución tiene en catálogo más de 4.000 variedades, y el número no deja de crecer

«Seguirá siendo el animal más usado durante los próximos 100 años»

cierto desorden, ya que diferentes equipos a lo largo y ancho del planeta trabajaban sin saberlo en crear el mismo ratón KO. El siguiente paso estaba claro.

En 2007, EEUU, la Unión Europea y Canadá crearon el Consorcio Internacional del Knockout, una especie de grandes almacenes del ratón *noqueado*. La idea es producir un ratón KO por cada gen, almacenar los ejemplares y enviarlos a aquellos investigadores que los necesiten. En lugar de mandar un ratón vivo, se envían células madre embrionarias que los investigadores usan para criar el ratón en una hembra.

Por ahora, el KOMP y sus socios europeos han creado unos 3.000 *knockouts* para tantos otros genes, señala Fletcher. “Vamos a hacer llegar ratones *noqueados* a gente que antes no se los podía permitir”, señala Fletcher, quien asegura que el ratón seguirá siendo el animal más usado durante los próximos 100 años. Dice que, a pesar del avance de la manipulación genética, el tipo de ratones criados por Little con técnicas tradicionales serán la base de nuevos linajes que, tras una compleja red de cruces, se asemejarán más a las poblaciones humanas.

Varios edificios en EEUU llevan hoy el nombre de Little. No puede decirse lo mismo de su compañero inseparable, cuya contribución al avance de la ciencia queda en segundo plano, según algunos injustamente. “Los ratones nos han aportado muchísima información”, señala John Vandenbergh. “Tenemos una deuda de gratitud con ellos”. *

Más información

LA ACTIVIDAD DEL JACKSON LABORATORY
www.jax.org



CENTRO DE ALTOS
ESTUDIOS UNIVERSITARIOS
CENTRO DE ALTOS
ESTUDIOS UNIVERSITÁRIOS



Agencia Española
de Cooperación
Internacional
para el Desarrollo

Proyecto Iberoamericano de Divulgación Científica
Comunidad de Educadores Iberoamericanos para la Cultura Científica

Ficha de catalogación

Título:	Una probeta con bigotes	
Autor:	Nuño Domínguez	
Fuente:	Público (España)	
Resumen:	Mickey Mouse tiene más de ochenta años pero aún es más anciano el ratón de laboratorio que ha cumplido un siglo. Si el primero es un pilar fundamental de la industria Disney, el segundo ocupa un lugar destacado en la ciencia. Este reportaje repasa las razones de su importancia para la investigación en medicina y algunos de los hitos más destacados en esos cien años que lleva en los laboratorios.	
Fecha de publicación:	08/03/09	
Formato	☐	Noticia
	☒	Reportaje
	☐	Entrevista
	☐	Artículo de opinión
Contenedor:	☐	1. Los retos de la salud y la alimentación
	☐	2. Los desafíos ambientales
	☐	3. Las nuevas fronteras de la materia y la energía
	☐	4. La conquista del espacio
	☐	5. El hábitat humano
	☐	6. La sociedad digital
	☒	7. Otros temas de cultura científica
Referencia:	7MMG05	



Proyecto Iberoamericano de Divulgación Científica
Comunidad de Educadores Iberoamericanos para la Cultura Científica

Propuesta didáctica
Actividades para el alumnado

1. Señala cuáles de las siguientes afirmaciones son verdaderas y cuáles falsas teniendo en cuenta lo que se dice en el reportaje sobre los ratones de laboratorio:

1. El primer ratón de laboratorio idóneo para la investigación nació en la Universidad de Harvard en 1909. Su aparición se debe a los trabajos de Clarence Little.	V	F
2. Los ratones de laboratorio no se han utilizado para investigar el comportamiento.	V	F
3. El ratón y el hombre sólo comparten un 9 % de sus genes.	V	F
4. Little conseguía ratones con genes prácticamente idénticos tras veinte generaciones de endogamia.	V	F
5. La homogeneidad genética de los ratones permite realizar experimentos en los que las variables que se estudian no se vean afectadas por posibles diferencias individuales.	V	F
6. Los estudios sobre histocompatibilidad hechos con ratones permitieron a Snell recibir el Nobel de Medicina en 1980.	V	F
7. Actualmente todos los ratones de laboratorio que se usan en el mundo son genéticamente idénticos.	V	F
8. El ratón KO fue un logro de Capecchi, Smithies y Evans que consiguieron desactivar genes específicos para observar sus efectos. Por este trabajo ganaron el Nobel en 2007.	V	F
9. El Knockout Mouse Project (KOMP) crea ratones noqueados para cada gen que pueden ser usados por los investigadores.	V	F
10. Seguramente Stuart Little es más famoso que Clarence Little, pero no más importante.	V	F

2. ¿Qué ventajas tienen los ratones para la investigación científica?

3. ¿Por qué se ha titulado de ese modo a ese reportaje? Comenta también la siguiente frase que aparece en él: "Este roedor es un espejo en el que el hombre se estudia a sí mismo y ensaya tratamientos para sus enfermedades".

4. Identifica algunos hitos significativos en la historia de los ratones de laboratorio y señala la relación que han tenido con el avance en distintos ámbitos de las ciencias biomédicas (estudio del cáncer, trasplantes, clonación, ingeniería genética...)

5. ¿Plantea dilemas éticos la investigación con animales?

6. Sobre cada frase de la siguiente quiniela señala tu postura de acuerdo, desacuerdo o duda. Selecciona dos o tres frases de la quiniela que te parezcan destacables (estés o no de acuerdo con lo que dicen) y redacta un comentario sobre ellas.

Quiniela sobre los ratones de laboratorio			
1. Los ratones de laboratorio no habrían podido aparecer hace dos siglos. Sin las aportaciones de Darwin sobre la selección natural y artificial y los estudios de Mendel no se entendería la importancia de reducir la variabilidad individual.	1	X	2
2. Los procedimientos iniciales de selección de los ratones de laboratorio no eran muy distintos a los que utilizan los ganaderos y agricultores para mejorar las razas que más	1	X	2

les interesan.			
3. No hacen falta muchos ratones en las investigaciones, es suficiente con uno para cada experimento.	1	X	2
4. Los ratones de laboratorio se reproducen con gran facilidad, así que deberían ser todos muy baratos.	1	X	2
5. Si los ratones de laboratorio son tan importantes en la investigación, deberían producirse por organismos públicos para que todos los investigadores pudieran disponer de ellos de forma gratuita	1	X	2
6. Seguramente en pocos años dejaran de utilizarse ratones en las investigaciones de laboratorio	1	X	2
7. Los ratones de laboratorio no son casi animales. En cierto sentido son seres artificiales creados por los seres humanos para determinados fines.	1	X	2
8. No todo lo que se puede hacer se debe hacer en la investigación con animales.	1	X	2
9. Los animales de laboratorio tienen también derechos y, aunque son muy importantes para investigar sobre enfermedades humanas, conviene respetar algunas reglas y tratar de evitarles dolores y sufrimientos innecesarios.	1	X	2
10. No sólo hay que recibir los resultados de la investigación científica, también es muy interesante saber la forma en que se desarrolla	1	X	2

1: De acuerdo; **X:** En duda; **2:** En desacuerdo



CENTRO DE ALTOS
ESTUDIOS UNIVERSITARIOS
CENTRO DE ALTOS
ESTUDOS UNIVERSITÁRIOS



Agencia Española
de Cooperación
Internacional
para el Desarrollo

Proyecto Iberoamericano de Divulgación Científica
Comunidad de Educadores Iberoamericanos para la Cultura Científica

Propuesta didáctica
Sugerencias para el profesorado

- De entre las actividades propuestas conviene elegir cuáles se adaptan mejor al grupo y a sus intereses. En todo caso, antes de proponer la realización de las actividades se recomienda una lectura atenta del texto.
- La actividad 1 está centrada únicamente en la comprensión del contenido del texto. Su corrección permitirá aclarar, por tanto, posibles dudas sobre él. Las actividades 2, 3 y 4 abordan algunos de los aspectos del texto más significativos en relación con la investigación biomédica y el papel que en ella tienen los modelos animales. La actividad 5 tiene un carácter muy abierto y plantea cuestiones valorativas que no tratan en el texto pero que resultan importantes en relación con la investigación con animales, sean ratones u otras especies. La actividad 6 es, de algún modo, simétrica a la 1, pero no se centra sólo en el texto ni en los aspectos conceptuales, sino que plantea cuestiones valorativas que pueden ser controvertidas y que en algunos casos van más allá del contenido del texto.
- Aunque las actividades propuestas están redactadas para ser realizadas individualmente, varias de ellas son especialmente propicias para ser desarrolladas en equipo o incluso en debate abierto con toda la clase. Es especialmente interesante en este sentido, compartir y discutir las respuestas a la actividad 5 así como las opiniones sobre las frases de la actividad 6.
- Podría ser oportuno registrar las respuestas que los alumnos dan a la quiniela de la sexta actividad (incluso podría sugerirse que utilicen algunas de esas frases para hacer una encuesta más amplia en su entorno de amigos o familia). Esas respuestas pueden ser interesantes como diagnóstico de algunos aspectos de la imagen de la ciencia entre los jóvenes.