

**EL DESAFÍO DE ENSEÑAR INVESTIGACIÓN EN LA UNIVERSIDAD:
EXPERIENCIAS EDUCATIVAS EN EL BIOTERIO DE LA UNIVERSIDAD DE
CIENCIAS EMPRESARIALES Y SOCIALES (UCES)¹.**

Adriana Pietrelli, PhD²
(apietrelli@uces.edu.ar)

Fecha de Recepción: 5 de Febrero de 2020

Fecha de Aceptación: 28 de Febrero de 2020

RESUMEN

Enseñar a investigar en la Universidad plantea un enorme desafío para investigadores, docentes, alumnos y autoridades. Pensamos que el compromiso sostenido de todos los actores permitirá desarrollar la tan deseada “cultura de investigación” en el ámbito académico de grado y posgrado. Con el propósito de realizar nuestro aporte a la progresiva construcción de este camino, diseñamos un programa de enseñanza de investigación básica con contenidos y actividades propias de los estudios experimentales. La creación y desarrollo del mismo nos demandó una reflexión previa sobre qué tipo de

¹ Artículo revisado y aprobado para su publicación el día 28 de Febrero de 2020.

² Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad de Buenos Aires; Especialista en Estadística para Ciencias de la Salud por Universidad de Buenos Aires; Doctora en Neurociencias por la Universidad de Buenos Aires. Directora del Bioterio (Departamento de Investigación – Departamento de Posgrados) de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales. Docente investigadora de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales; Docente en la Universidad Nacional de Tres de Febrero; Docente en la Universidad de Morón. Investigadora del Laboratorio de Neuroplasticidad, Neuroreparación y Neuroregeneración del Instituto de Biología Celular y Neurociencias “Dr. E. De Robertis” (IBCN), Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

investigación deberíamos enseñarles a los alumnos de carreras relacionadas con las Biociencias. También, cómo podríamos generar escenarios motivadores y creativos en las aulas y laboratorios para: 1) facilitar la transferencia de conocimiento nuevo aportado por la investigación hacia los contenidos de los programas de estudio, 2) generar mayor conciencia y valoración del propio proceso de aprendizaje, y 3) estimular a los estudiantes a que diseñen sus propios proyectos de investigación o que participen en proyectos institucionales. Presentamos algunas definiciones contextuales necesarias para comprender la elección del tipo de investigación que propusimos a alumnos de grado de la Carrera de Medicina de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES), así como describimos y explicamos el uso bioético y científico de modelos animales para investigación básica y los procedimientos elementales que aplicamos en estas experiencias educativas realizadas en el Bioterio de la Institución durante el año 2019. Nuestra perspectiva futura es poder continuar incorporando cada vez más alumnos de diversas carreras relacionadas con las Biociencias, promoviendo un mejor acceso y articulación a partir del inicio de la formación académica de grado.

Palabras clave: investigación básica, investigación clínica, investigación traslacional, biociencias, educación científica.

ABSTRACT

Teaching research techniques at the University is a huge challenge for researchers, professors, students and authorities. We think that the continuous effort of all the professionals involved will contribute to the development of the “research formation” in the academic environment before and after graduation. In order to accomplish this purpose, we have designed a teaching program about basic research with adequate contents and activities about experimental studies. We had to think carefully about the kind of research we should develop for the students devoted to the Biosciences. Furthermore, we should develop the adequate creative and attractive places in the classrooms and laboratories

devoted to teaching in order to: 1) facilitate the transference of new knowledge from our own investigation to the one the students already had in their programs, 2) generate greater conscience of the learning process and 3) stimulate the students to generate their own research projects or to participate on the ongoing institutional projects. We present some of the definitions needed to understand the selected type of research we offered to Medicine students of the UCES and at the same time we describe and explain the bioethics and scientific of animal basic research models and the employed procedures used in these research observations performed in the Animal Facilities of this institution during 2019. Our future Project is to continue incorporating more students of different careers related to Biosciences in order to improve the knowledge of research procedures in academic formation, starting from the beginning.

Palabras clave: basic investigation, clinical research, translational research, biosciences, scientific education.

RESUMO

Ensinar a pesquisar na Universidade propõe um enorme desafio para investigadores, professores, estudantes e autoridades. Pensamos que o compromisso contínuo de todos os atores permitirá desenvolver a tão desejada “cultura de pesquisa” no âmbito acadêmico de graduação e pós-graduação. Com o propósito de realizar nosso aporte à progressiva construção deste caminho, desenhamos um programa de estudos de investigação básica com conteúdos e atividades próprias dos estudos experimentais. A criação e desenvolvimento do mesmo nos demandou uma reflexão prévia sobre que tipo de investigação deveríamos ensinar aos alunos de cursos relacionados com as Biociências. Como também, de que maneira poderíamos gerar cenários motivadores e criativos nas aulas e laboratórios para: 1) facilitar a transferência do novo conhecimento abordado pela investigação aos conteúdos dos programas de estudo; 2) gerar maior consciência e valorização do próprio processo de aprendizagem; e 3) estimular os estudantes a que

desenvolvam seus próprios projetos de pesquisa ou que participem de projetos institucionais. Apresentamos algumas definições contextuais necessárias para compreender a escolha do tipo de investigação que foi proposto aos alunos do curso de Medicina da UCES. Assim, detalhamos e explicamos o uso bioético e científico de modelos animais para a investigação básica e os procedimentos necessários que aplicamos nestas experiências educativas realizadas no Biotério da Instituição durante o ano de 2019. Nossa perspectiva futura é poder continuar incorporando cada vez mais estudantes de diversos cursos promovendo um melhor acesso e conexão a partir do início da formação acadêmica.

Palavras-chave: pesquisa básica, pesquisa clínica, pesquisa translacional, biociências, educação científica.

INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más difíciles de abordar en la educación universitaria es cómo enseñar a hacer “Ciencia” y pensar de manera “científica”, y cómo desarrollar e implementar estrategias eficientes para que los estudiantes universitarios de disciplinas afines con las Biociencias aprendan a valorar la investigación y se sientan parte de una verdadera “cultura de investigación” en su Universidad.

Si, además, lográramos que el pensamiento científico vaya acompañado por la motivación, la curiosidad y el compromiso profundo con esta nueva y diferente mirada del alumno hacia sus propias carreras, y quizás, hacia su futuro profesional, entonces, los docentes, habremos alcanzado un objetivo académico trascendente.

Actualmente existen muchas iniciativas para tratar de cambiar el enfoque tradicional sobre la generación de conocimiento nuevo a partir de la investigación científica. Estas iniciativas abarcan un rango muy amplio que van desde poner el foco en el trabajo individual del investigador y su producción intelectual, juzgada y guiada por científicos, hasta perspectivas ampliadas para la producción de conocimiento que sea distribuido socialmente, orientado a la aplicación, transdisciplinario y sujeto a múltiples responsabilidades. Esta nueva mirada implica la intervención de un conjunto más amplio de

actores y de abordajes (Dobrow y cols., 2017). En paralelo, la educación superior también está experimentando un cambio significativo en los contenidos disciplinares y en la práctica docente, incorporando actividades de investigación.

Investigar implica la puesta en marcha de un proceso metódico y controlado intelectualmente que conduce a avances en el conocimiento mediante el descubrimiento y la codificación de nueva información o el desarrollo de una mayor comprensión sobre ella y su aplicación real o potencial. En cambio, la enseñanza es una actividad multidimensional que busca transmitir el conocimiento promoviendo un aprendizaje de calidad (Rohayati y Zubaidah, 2010). ¿Podemos establecer bases sólidas para desarrollar un continuo en la transferencia pertinente y oportuna entre ambos procesos? ¿Podemos pensar en una “didáctica de la investigación”?

Según Jenkins (2004) la naturaleza de la relación entre investigación y docencia, sea directa o indirecta, es compleja y solo parcialmente conocida, y puede ser modelada en función, entre otros factores, de la disciplina específica, de su impacto sobre la práctica docente y por el proceso de aprendizaje en sí mismo.

Una forma de hacer explícita esta relación, es estimular la formación en investigación de los profesores y alentarlos a salir de su zona de confort para aprender contenidos y técnicas nuevas en el aula que le permitan satisfacer más y mejor las necesidades de aprendizaje de sus alumnos. Los profesores deben participar de su propio proceso educativo. Si consideramos que aprender deliberadamente también es investigar, entonces podremos comprender que la práctica de "investigación de acción" para muchos docentes y estudiantes, es volver a familiarizarse con ciertas partes de sus cerebros; una recuperación de los "secretos" de la investigación con la que nacieron (Campbell, 2013).

Indudablemente, el impacto de la incorporación de la investigación en los programas de estudio y en el aula tiene un efecto beneficioso y duradero sobre los profesores y sus alumnos. Un estudio de Rohayati y Zubaidah (2010) sobre la conciencia, las experiencias y las percepciones de los estudiantes sobre el nexo enseñanza-investigación en el ámbito universitario demostró que cuanto más visible es el vínculo entre la investigación y la docencia, así como cuanto más accesible son las oportunidades de incorporarse a actividades de investigación, mayor es su conciencia sobre el aprendizaje de

contenidos, su resignificación y su capacidad metacognitiva. También les permite a los alumnos valorar de manera diferente a aquellos docentes que investigan y les ofrecen perspectivas de sus propias experiencias (Feller, 2018).

El propósito de este trabajo está dirigido a: reflexionar sobre el vínculo entre la docencia y la investigación y destacar su importancia; contextualizar la incorporación de la enseñanza de la investigación básica en alumnos de Ciencias de la Salud, y finalmente, presentar una propuesta de investigación básica para favorecer la formación de pregrado y facilitar la transferencia de conocimientos generados por este proceso.

El recorrido del artículo comenzará describiendo los distintos tipos de investigación y caracterizando particularmente la investigación básica y el uso bioético de animales de laboratorio como análogos necesarios en este proceso. Continuará con una reflexión sobre cómo podríamos diseñar y organizar programas de capacitación para estudiantes de pregrado y, en la última parte, se presentarán los contenidos y actividades propuestas en investigación básica para alumnos de pregrado de Biociencias y/o carreras relacionadas.

¿INVESTIGACIÓN BÁSICA O APLICADA? ¿BÁSICA O CLÍNICA? Tendiendo puentes...

El extenso campo de la investigación presenta diversas fascetas que, aun hoy resultan controvertidas inclusive para los mismos investigadores, y sobre las que vale la pena reflexionar. Muchas veces nos preguntamos qué perfil profesional es el más apto para investigar, y si los hallazgos científicos deberían o no, tener necesariamente una aplicación práctica. Si así fuera, la relevancia y el impacto de una investigación estarían dadas de manera excluyente, por su grado de aplicación... ¿Qué interés tendría para las Universidades, Institutos, Empresas e Instituciones, financiar otras iniciativas? (Dobrow y cols., 2017). Entonces, ¿qué tipo de investigación deberíamos fomentar en el ámbito científico y en el universitario? ¿Investigación Básica o Aplicada? Podríamos intentar algunas respuestas a esta aparente dicotomía...

Según la *National Science Foundation* (NSF, USA), la investigación básica tiene por objetivo principal la búsqueda de conocimientos generales y esenciales que permitan comprender el mundo natural y sus leyes, sin pensar en fines utilitarios. Este conocimiento proporciona los medios para responder a una gran cantidad de problemas prácticos importantes, aunque puede no dar una respuesta específica total a ninguno de ellos. Contrariamente, la función de la investigación aplicada es proporcionar estas respuestas de manera concreta y completa (Mc Gartland Rubio y cols., 2010)

La misma pregunta puede aplicarse cuando queremos desarrollar e integrar programas de capacitación multidisciplinarios en el campo de las Biociencias: ¿Investigación Básica o Investigación Clínica? Un artículo de Butler (2008) utiliza una frase muy elocuente para referirse a la distancia incomprensible que separa estos dos enfoques: “cruzando el valle de la muerte” (“*crossing the valley of death*”) ... Según el autor, en los últimos 30 años, los ecosistemas de investigación básica y clínica han divergido y existe una percepción creciente de que, pese al enorme caudal de recursos destinados a la investigación biomédica y a los grandes avances hechos en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad, no se están obteniendo ganancias proporcionales en nuevos tratamientos, diagnósticos y prevención.

A menudo vemos la brecha que existe entre biólogos y médicos como producto del desconocimiento del investigador básico de cuestiones regulatorias, aspectos legales y las limitaciones y posibilidades concretas que tienen los médicos de aplicar en la práctica clínica sus hallazgos. Por otra parte, los profesionales de la salud desconocen en gran medida, la complejidad de la ciencia básica, el diseño experimental y su metodología características. Tampoco les resulta fácil y claro su acceso y las mejores formas de transferir sus resultados al ejercicio de una medicina basada en la evidencia.

En 1997, el *National Institute of Health* (NIH, USA) planteó una definición de “Investigación Clínica” que involucra tres aspectos importantes:

1. Es la investigación orientada al paciente. Está realizada con sujetos humanos (o sobre material de origen humano, como tejidos, muestras y fenómenos cognitivos) para los cuales un investigador interactúa directamente con sujetos humanos. Se excluyen de esta

definición los estudios *in vitro* que utilizan tejidos humanos que no pueden vincularse a un individuo vivo. La investigación orientada al paciente incluye: (a) mecanismos de enfermedad humana, (b) intervenciones terapéuticas, (c) ensayos clínicos, o (d) desarrollo de nuevas tecnologías.

2. Estudios epidemiológicos y conductuales.

3. Investigación de resultados e investigación en servicios de salud.

Esta definición ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica internacional y ha facilitado los esfuerzos para coordinar distintos programas de capacitación en investigación, y para identificar las competencias básicas, las mejores prácticas y los resultados significativos que tienen relevancia e impacto en todo el amplio espectro de la capacitación en investigación clínica.

Para tender un puente entre la investigación básica y la investigación clínica, nos referiremos a la Investigación Traslacional. La definición de “Investigación Traslacional” es relativamente reciente y menos clara que las definiciones de investigación básica y clínica. Podemos considerarla como una etapa intermedia del proceso metodológico de la investigación, un fin en sí mismo o una forma de vincular distintas etapas que fluyen en un sentido, desde la investigación básica hacia la aplicada. Además, teniendo en cuenta que la investigación básica y la investigación clínica implican conjuntos de conocimientos y metodologías diferentes, la investigación traslacional multidisciplinaria también puede ocurrir en la interfaz entre la ciencia básica y clínica (Mc Gartland Rubio y cols., 2010).

LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL: desde la “mesada del laboratorio al consultorio y a la comunidad”

Desde un punto de vista funcional, la investigación traslacional fomenta la integración multidireccional de la investigación básica, la investigación orientada al paciente y la investigación basada en la población, con el objetivo a largo plazo de mejorar la salud pública.

El NIH la definió en función de dos áreas de traducción que se suceden en un continuo unidireccional que va desde los hallazgos obtenidos en el laboratorio del investigador, y en estudios pre clínicos con modelos animales, hasta su aplicación en el paciente y finalmente, en la comunidad (“moving from bench to bedside”). En la primera etapa de este continuo (T1) se transfiere el conocimiento de la investigación básica a la investigación clínica, mientras que, en la segunda etapa (T2), se transfieren los hallazgos de los estudios clínicos o ensayos clínicos a la práctica en entornos y comunidades donde los resultados mejoran la salud y calidad de vida de las personas.

En su trabajo, Mc Gartland Rubio y colegas (2010) plantean un modelo circular que representa un ciclo continuo de tres etapas (T1, T2, T3) entre las que existe una interacción dinámica. Ejemplos de investigación de T1 son el desarrollo de fármacos, la farmacogenómica y algunos estudios de mecanismos de enfermedades e investigación en nuevas áreas como la genética, la genómica y la proteómica. Ejemplos de T2 son la epidemiología clínica, la investigación de los servicios de salud (resultados) y la nueva metodología de investigación participativa basada en la comunidad. Ejemplos de T3 son disciplinas emergentes como la epidemiología molecular y genética, que investigan a nivel poblacional, y pueden generar nuevas hipótesis que, a su vez, se pueden testear con investigación básica en laboratorios y con modelos animales que permitan traducirse en mejoras en la salud pública.

Desde este punto de vista, podemos decir que los distintos tipos de investigación pueden interactuar multidireccionalmente vinculando los resultados de una con los objetivos de la otra; o los hallazgos de una en nuevas aplicaciones en otra. Más aún, podrían compartir etapas o procedimientos, haciendo que biólogos y médicos puedan tener una mirada menos prejuiciosa uno del otro... Esta forma de trabajar involucra una actitud de colaboración entre profesores y científicos de distintas disciplinas y facilita la aparición de un pensamiento innovador... ¿seremos capaces de reinventarnos en un nuevo tipo de investigador-docente que sea capaz de interactuar en equipos multidisciplinarios con un lenguaje común?

PROGRAMAS DE CAPACITACIÓN ¿Qué tipo de investigación es mejor enseñar?

Existen muchos modelos posibles de capacitación que pueden proporcionar el camino académico adecuado para que el alumno aprenda a investigar y a pensar de manera “científica”. Desde luego, es vital que las autoridades y las Instituciones apoyen el desarrollo curricular y las iniciativas tendientes a fomentar la participación activa de estudiantes, profesores y personal académico en la cultura de la investigación en sus Facultades y Departamentos. Este camino académico al que nos referimos, debería incluir: estrategias institucionales para generar programas de desarrollo académico; capacitación docente para la exploración e implementación de una pedagogía apropiada y efectiva para integrar la investigación en el aula; programas de evaluación permanente que permitan la retroalimentación y ajustes oportunos; programas que estimulen y refuercen el aprendizaje más allá del aula, proporcionando oportunidades de investigación para estudiantes o pasantías de investigación con grupos comunitarios, gobierno o industria (Rohayati y Zubaidah, 2010).

Es muy deseable que los programas de capacitación para alumnos universitarios, promuevan el desarrollo de las competencias necesarias para prosperar en un equipo colaborativo multidisciplinario. Estas competencias incluyen: 1) habilidades para aplicar los fundamentos de la metodología de la investigación: saber plantear objetivos, el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis estadístico, la ética y la integridad de la investigación, la protección de los sujetos humanos; 2) habilidades de redacción, comunicación y negociación, así como actitudes éticas y humanitarias, y 3) tener habilidades de pensamiento crítico y conocimiento práctico sobre cómo trabajar en colaboración y administrar equipos.

Dada la diversidad de antecedentes educativos, intereses de investigación y combinación de habilidades necesarias que debe manejar el alumno, sería beneficioso trabajar de manera personalizada o en grupos muy reducidos, con la guía de un comité asesor centrado en el alumno, que incluya tutores/mentores con antecedentes distintos y complementarios en la práctica clínica y la investigación básica. También, incluir en el programa la práctica en ámbitos externos a la Universidad que involucre metas a cumplir.

Por ejemplo, un alumno interesado en investigación clínica podría asistir a un laboratorio de investigación básica, así como un estudiante de ciencias básicas podría tener una experiencia en ámbitos de investigación clínica o traslacional, hospitalario o comunitario. La evaluación del programa debería ser flexible y adaptarse razonablemente a las necesidades institucionales y las del alumno. No obstante, debería ser lo suficientemente rigurosa para documentar que el programa cumple con sus objetivos a corto, mediano y largo plazo.

Actualmente, se está intentando incorporar las ciencias básicas y la investigación básica en los programas de estudio de carreras de Ciencias de la Salud. A esta novedad en la formación de pregrado, se agregan los programas de doctorado en disciplinas como las Ciencias Biomédicas en general, que han delimitado muy bien el campo de la Ciencia Básica y sus competencias (Feller, 2018; Walkington, 2015).

Desde nuestra perspectiva personal, consideramos que un buen comienzo sería generar numerosos y diversos entornos que promuevan la curiosidad y creatividad y faciliten la transferencia de los saberes a los procedimientos y competencias y entre ellos, de una manera multidireccional. Esta forma de trabajar implicaría que: 1) los profesores también se arriesguen a intentar un cambio de modelos y paradigmas y, en muchos casos, a deconstruir lo aprendido en el pasado, 2) que los programas de estudio se articulen siguiendo un orden de dificultad y complejidad a partir de una base sólida en ciencias básicas, 3) que los programas de estudio estimulen la transferencia multidireccional de contenidos ya aprendidos y por aprender, y 4) la investigación básica y clínica debe incorporarse progresivamente a los programas del primer año. Además, deberíamos replantearnos cómo autoevaluarnos y cómo evaluar los resultados de dicho proceso en las carreras, en Facultades, en el nivel de posgrado y en la Institución. Entre los diversos entornos, por ejemplo, el Curso de Ingreso para las carreras relacionadas con las Biociencias podría ser una buena oportunidad para iniciar el desarrollo y la concientización de una “cultura de investigación” y del pensamiento analítico-crítico característico del pensamiento científico.

HACIA UNA DIDÁCTICA DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA. EXPERIENCIAS EN EL BIOTERIO DE LA UCES. ¿Por dónde empezamos?

Tomando las ideas de Jenkins (2003, 2005, 2007), cuando reflexionamos en el contexto de nuestra cotidianeidad institucional, comprobamos cuán difícil es trabajar sobre el vínculo y la articulación entre docencia e investigación. Cada día nos preguntamos ¿cómo podemos empezar y por dónde? ¿Cuáles serían los escenarios más estimulantes para promover una cultura de investigación en las carreras, los Departamentos y la Institución? ¿Qué investigación deberíamos incorporar a nuestros programas de Biociencias? ¿Cuál sería la más apropiada y formativa en el nivel de grado? ¿Básica, Clínica o Traslacional... o las tres? ¿En algunas materias incorporaríamos elementos de investigación básica y en otras, de investigación clínica, o ambas a la vez, según el tema o unidad programática?

La mayoría de los protocolos en investigación básica y muchos estudios de fase pre-clínica de ensayos clínico-farmacológicos/toxicológicos, incluyen el uso de animales. Teniendo en cuenta la responsabilidad y el compromiso que significa trabajar con sistemas “*in vivo*”, nos pareció fundamental que los alumnos comprendan la importancia de utilizarlos como análogos, no como simples “reactivos biológicos”, conocer sus ventajas y limitaciones para modelar enfermedades humanas, y los criterios básicos para seleccionar la especie adecuada para trabajar. En todos los casos, sean sistemas “*in vivo*”, “*ex vivo*” o “*in vitro*”, se necesita una buena dosis de capacitación previa a la que no siempre pueden acceder los alumnos por ser recursos destinados a ámbitos especiales de investigación.

En el caso particular de los modelos animales, existen aspectos bioéticos y legales que condicionan la posibilidad de manipularlos con fines educativos. Si bien en nuestro país aún no existe una legislación en este sentido, es necesario enseñar y difundir los principios éticos que deben regular el uso de animales de experimentación para la investigación básica. Dichos principios éticos se basan en la aplicación de “las tres R”: *Reducción, Reemplazo y Refinamiento* (Conn, 2008; Wood y Hart, 2007). El mensaje a los estudiantes deber ser: utilizar animales solamente cuando no sea posible plantear otros modelos alternativos que sean capaces de brindarnos la misma o mayor información sobre nuestra pregunta de investigación e hipótesis a testear acerca de un determinado problema.

Además, limitar su uso al número mínimo necesario para poder obtener resultados estadísticamente robustos, reproducibles, válidos y confiables.

EL USO DE ANIMALES PARA MODELAR LA ENFERMEDAD HUMANA EN INVESTIGACIÓN BÁSICA, PRE-CLÍNICA Y TRASLACIONAL

¿Es necesario estudiar la salud humana con animales, sabiendo las dificultades que tiene un investigador en extrapolar las respuestas a drogas a la clínica humana y predecir sus resultados? ¿Son buenos predictores? Es importante tener en cuenta que ciertos modelos animales de enfermedades humanas tienen sus limitaciones, y que hay ejemplos en los que los tratamientos que son efectivos en modelos animales no tienen el mismo efecto en los humanos (Barré-Sinoussi y Montagutelli, 2015). Por ejemplo, la Penicilina protege a los ratones y a los humanos de las infecciones por *Stafilococos*. En contraste, los corticoides son teratogénicos para los animales, pero no para los humanos, y la talidomida es teratogénica para los humanos, pero no para la mayoría de los animales (Kehinde, 2013; Perlman, 2016; Wood y Hart, 2007).

Prácticamente todos los logros médicos del siglo pasado han dependido directa o indirectamente de la investigación con animales.... El uso de animales en la investigación científica siempre ha generado un intenso debate público y, en principio, sigue siendo inaceptable para algunas organizaciones “defensoras de los derechos de los animales”, y también para algunos científicos por muchas razones (Barré-Sinoussi y Montagutelli, 2015; Kehinde, 2013).

Sin embargo, la mayoría de los investigadores y miembros de la comunidad están de acuerdo en que se debe permitir la investigación con animales siempre que se lleve a cabo por una buena razón, utilizando un criterio bioético, humanitario y responsable en aquellos casos en donde no haya alternativas factibles y bajo una regulación estricta (Andersen y Winter, 2019).

Los estudios animales serán predictores válidos de la respuesta humana a la exposición y tratamientos en la medida de que, tanto los métodos científicos como el

conocimiento sobre modelos animales, evolucione y mejore cada día. Pero, ésto demandará que médicos, biólogos, bioquímicos, investigadores básicos y clínicos, tengan una actitud positiva hacia los programas de capacitación en esta área (Wood y Hart, 2007).

Una razón por la que los experimentos con animales a menudo no permiten traducir sus resultados en los humanos radica en las fallas a la hora de diseñar los experimentos, realizarlos y analizarlos. Otra razón, es el escaso conocimiento e interpretación de las evidencias. Son numerosos los errores que se han cometido (y que siguen ocurriendo por falta de capacitación) (Greek y Menache, 2013):

- Especies y cepas animales dispares, con una variedad de vías metabólicas y de metabolitos de drogas, conduciendo a la variación en los estudios de eficacia y toxicidad característicos de esta etapa.
- El uso de diferentes modelos para inducir enfermedad o lesión que presentan un grado de similitud variable con la condición humana.
- Variaciones en los horarios de aplicación del régimen de dosificación de drogas y medicamentos que no necesariamente es relevante para la condición humana en estudio.
- Variabilidad en los animales que se utilizan para el estudio, en los métodos de aleatorización, en la elección de la terapia de comparación (ninguno, placebo, vehículo).
- Grupos de animales demasiado pequeños con pobre potencia estadística y análisis estadísticos demasiado simples que no dan cuenta de los factores de confusión e incumplen los principios de la intención por tratar.
- Errores (no reconocidos o reportados) en la aleatorización y cegamiento que pueden distorsionar los resultados.
- Mala elección de variables subrogadas o precursores de la enfermedad que son irrelevantes para la clínica humana.
- Duración variable del seguimiento, que no necesariamente tiene correspondencia con la latencia de la enfermedad en los humanos.

Es probable que estas ideas mejoren la comprensión de las similitudes y diferencias en los procesos de enfermedades en humanos y animales, lo que puede contribuir a

aumentar el conocimiento sobre el desarrollo de preventivos y curas, especialmente para enfermedades complejas multisistémicas como el VIH / SIDA y el cáncer (Kehinde, 2013). Además, son útiles para explorar la patogénesis de enfermedades, para validar y probar nuevos objetivos para la investigación de medicamentos y para proporcionar información sobre su toxicidad e interacciones.

Cuando se trata de seleccionar una especie con fines educativos, la primera opción es pensar en el reemplazo por un modelo de simulación suficientemente representativo (si lo hubiera). Si ésto no fuera posible, es imprescindible enseñarles a los alumnos qué criterios se deben adoptar para el buen uso de un animal de experimentación.

En “*Sourcebook of Models for Biomedical Research*” (Conn, 2008), se propone la siguiente guía de trabajo que aborda puntos esenciales para diseñar protocolos en investigación básica, investigación de fase pre-clínica farmacológica o toxicológica, o en medicina traslacional que requiera animales:

- 1) ¿Cuál es el área general de estudio? ¿genómica, cardiología, toxicología, neurociencias, oncología, metabolismo lipídico, osteología, etc.?
- 2) ¿Cuál es el tipo de protocolo? ¿Investigación básica, fase pre-clínica de ensayos clínico-farmacológicos (seguridad y toxicidad), testeo, etc? ¿Enseñanza de grado y posgrado?
- 3) ¿Cuáles son los objetivos y punto final del protocolo?
- 4) ¿Qué especie animal se propone? ¿ciclo vital, sexo, cepa?
- 5) ¿Cómo son las características genéticas, anátomo-fisiológicas, dietarias, status microbiológico y condiciones de alojamiento de la especie propuesta?
- 6) ¿Se realizó una lista completa de las drogas, compuestos, dispositivos, equipos, reactivos necesarios para el/los procedimientos que se aplicarán?
- 7) ¿Identificó las bases de datos apropiadas para buscar información pertinente?

Tomando en cuenta estas ideas, consideramos que los experimentos que involucran el uso de animales tienen un gran potencial para aumentar el conocimiento humano y contribuir a encontrar soluciones a cuestiones biológicas y biomédicas, facilitar la innovación, desarrollar tecnologías de punta y, muy a menudo, proporcionar un vínculo con

los ensayos clínicos farmacológicos. Este conocimiento deberá guiar las acciones futuras de los alumnos cuando formen parte de equipos de trabajo insertos en la comunidad científica.

PROYECTO DE ENSEÑANZA DE INVESTIGACIÓN BÁSICA EN EL BIOTERIO DE UCES.

A continuación, describiremos el proyecto de enseñanza de investigación básica que se concretó en esta primera edición, con alumnos de pregrado de la Carrera de Medicina de UCES, durante el año 2019. El programa consistió en la enseñanza de contenidos y procedimientos elementales característicos de la metodología de la investigación básica, con animales de laboratorio. En el Bioterio de la Universidad trabajamos con ratas Wistar convencionales que, además de utilizarse para diversos protocolos de investigación básica, también son destinadas a un uso educativo-formativo respetando los tres principios fundamentales que deben guiar el trabajo de investigadores, profesores y alumnos: *Reducción, Reemplazo y Refinamiento*.

El cronograma de trabajo se desarrolló en 10 semanas con grupos reducidos de alumnos (3 a 5). En cada encuentro semanal, se planteó una experiencia diferente. Estas experiencias educativas se organizaron según un orden creciente de complejidad en relación con el nivel de conocimiento y la técnica empleada. Los procedimientos fueron realizados en el contexto de un “mini-proyecto de investigación” que se planteó como un estudio correlacional sencillo y que se describirá en un próximo artículo como “PARTE II”.

Todas las actividades fueron documentadas para que el personal del Bioterio, alumnos, profesores y autoridades, tuvieran un registro detallado del trabajo realizado.

Como se mencionó en párrafos anteriores, si bien en esta oportunidad intervinieron solamente alumnos de Medicina, esperamos que durante el presente año y sucesivos, se incorporen estudiantes de otras disciplinas como: Ciencias veterinarias, Ciencias de la salud (Medicina, Nutrición, Kinesiología, Enfermería, Musicoterapia), Ciencias humanísticas (Psicología, Sociología), Ciencias agronómicas, Ciencias ambientales.

Título del Proyecto: “Experiencias educativas en el Bioterio”

Actividades propuestas para promover la transferencia y generación de conocimientos a partir de los resultados obtenidos en proyectos de investigación (terminados o en curso) y de actividades especialmente programadas para introducir a los estudiantes en la investigación biomédica. Se trabajará sobre los principales componentes de un estudio experimental con animales de laboratorio: muestreo e identificación, asignación de tratamientos, diseño y análisis de los resultados en el contexto teórico pertinente.

Directora: Dra. Adriana Pietrelli

Colaboradores:

- Medica Veterinaria Nora Paglia
- Técnico Bioterista Ricardo Orzuza

Lugar de trabajo:

Todas las experiencias se realizaron en el Bioterio de la UCES, sito en la calle Paraguay 1239, piso 12 (Edificio de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UCES).

Presentación y Descripción del Sector.

El Bioterio de UCES pertenece al Sistema Nacional de Bioterios [(SNB) por resolución del MinCyT N° 061/14, del 19 de Setiembre de 2014, (ID 997-77)]. Forma parte del Departamento de Investigación de la Universidad, y está dedicado al alojamiento, cuidado y experimentación con animales de laboratorio. El personal del Bioterio es un staff profesional especializado en temáticas como: investigación biomédica, animales de laboratorio y gestión de Bioterios. Las autoridades responsables del área legal y técnica son: el Rector de la UCES, Dr. Gastón O'Donnell, y la Dra. Adriana Pietrelli, respectivamente.

Instalaciones generales y sectores de experimentación del Bioterio (Fig. 1):

- Salas de alojamiento (2)
- Salas experimentales (2)
- Sala de cirugía experimental (1)
- Lavadero (1)

- Depósitos limpios (2) y sucios (2)
- Baños (2)
- Vestidor con ducha (1)
- Locker para 6 personas (1)
- Zapatero (1)
- Sala de trabajo general con 2 CPUs

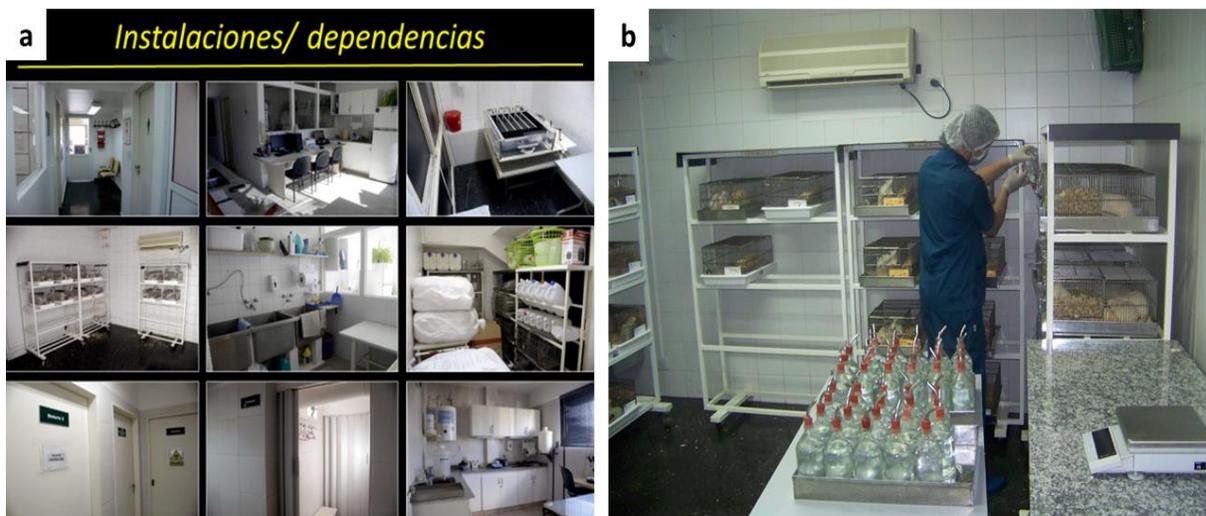


Figura 1. El Bioterio. El Bioterio de UCES cuenta con espacios especializados para el alojamiento, mantenimiento y experimentación con ratas Wistar. (a) salas de trabajo, lavadero, depósitos, baños y vestidor, salas de alojamiento, experimentales y de comportamiento; (b) Sala de alojamiento con ciclos automatizados de luz-oscuridad, ventilación, humidificación y circulación de ozono.

Los alumnos recibieron una charla introductoria antes de comenzar con las actividades experimentales, sobre la estructura y dinámica propia del sector. Se hizo especial mención al buen uso de las dependencias, de la ropa y el calzado de calle y de trabajo, de las formas de protección que deben tenerse en cuenta y el tratamiento de residuos patogénicos, para comprender la necesidad de cumplir con las normas de bioseguridad que se aplicarían a todas sus tareas e intervenciones. Particularmente, el tema de “Bioseguridad” fue reiterado en cada encuentro.

Algunas consideraciones que se tendrán en cuenta para la selección de estudiantes:

La incorporación de estudiantes se realizó a través de una convocatoria amplia en cada Facultad conjuntamente con el Departamento de Investigación. Para ediciones futuras, se consideró la posibilidad de organizar un sistema de promoción regular cuatrimestral para que los alumnos y los profesores reciban información sobre el Bioterio y el programa de capacitación. Además, se les solicitó a los interesados:

- Tener conocimientos básicos de Anatomía, Bioquímica y Fisiología (no excluyente).
- Tener disponibilidad de tiempo: al menos 4 horas/semana por un período mínimo de dos meses.
- Tener una actitud de responsabilidad y compromiso teniendo en cuenta que es una actividad experimental con animales vivos y que las experiencias programadas demandan tiempo, esfuerzo y recursos.
- Los alumnos que demuestren mayor nivel de capacitación serán invitados a participar en proyectos de investigación básica del Dto. de Investigación u otros presentados por profesores de UCES y que demanden colaboración.

Objetivos generales:

La actividad se orientó a que el alumno:

- Participe de la producción de conocimiento a partir de ciencias experimentales siguiendo un método ordenado y sistemático que permita contestar las preguntas de investigación.
- Desarrolle el pensamiento crítico propio del trabajo científico.
- Enriquezca su formación de grado y sea capaz de aplicar los nuevos saberes y procedimientos en las distintas materias que cursa, así como en la elaboración y desarrollo de sus propios proyectos de investigación.
- Comprenda la importancia del uso bioético y humanitario de modelos animales para estudiar la salud humana y animal.

Objetivos específicos:

Adquirir competencias propias de la metodología de la investigación básica como las que se describen a continuación:

- Aprendizaje de técnicas de manipulación de animales vivos.
- Aprendizaje de diseños experimentales básicos.
- Saber obtener muestras biológicas para su posterior procesamiento y análisis.
- Aprendizaje de protocolos de seguridad en el Bioterio.
- Aprender a realizar búsquedas bibliográficas en temáticas afines con las experiencias propuestas.
- Aprender a comunicar los resultados de las experiencias en los formatos adecuados (artículos, presentaciones orales o posters).

Contenidos:

- Uso bioético y humanitario de los animales de laboratorio.
- Bioseguridad en Bioterios.
- Cómo modelar la salud humana a través del uso correcto de animales de laboratorio.
- Modelos animales de laboratorio. Aplicaciones, características y criterios de selección y Principio de las tres “R” (reemplazo, reducción y refinamiento). Especie, sexo, cepa y edad.
- Elementos básicos de diseño experimental y toma de muestras biológicas (líquidas y sólidas, frescas y fijadas).
- Especies de uso frecuente en investigación biomédica. Características anatómo-fisiológicas y conductuales.
- Formas de manipulación, alojamiento e identificación.
- Vías de inoculación de drogas y reactivos.
- Elementos básicos de cirugía experimental de pequeños roedores.
- El procesamiento de la muestra y los criterios de punto final. Necropsia y eutanasia

Materiales a utilizar para todos los trabajos prácticos:

- Los animales, reactivos, instrumental quirúrgico, equipamiento y dispositivos fueron provistos por el personal del Bioterio.
- El alumno recibió las instrucciones necesarias para ingresar al Bioterio con ambo y/o guardapolvo personal. Los descartables (cofias, guantes, cubrecalzados, anteojos) fueron entregados por el bioterista al ingresar al sector.

Descripción de los experimentos propuestos y cronograma aproximado:

SOBRE LA METODOLOGÍA: Las técnicas empleadas en este programa fueron extraídas y adaptadas de Pietrelli y cols. (2011, 2012, 2018). También se utilizaron guías internacionales de uso rutinario en el diseño de protocolos de investigación básica, y que entendimos necesario explicarles a los alumnos para introducirlos en cada tema:

Handbook of Laboratory Animal Sciences. Essential, principles and practices, 2003. Vol I, 2nd. Ed. Edited by Hau, J. and Van Hoosier, G.L. CRC Press. Washington, D.C., USA.

Kregel, K., Allen, D., Booth, F., Fleshner, M., Henriksen, E., Musch, T., Leary, D., Parks, C., Poole, D., Ra'anan, A., Sheriff, D., Sturek, M., Toth, L., 2006. Resource Book for the design of animal exercise protocols 1st. ed. American Physiological Society, Bethesda, USA.

NIH (2011) Guide for the care and use of laboratory animals, 8th Ed. Washington, DC: The National Academies Press.

Van Sluyters, R., Ballinger, M., Bayne, K., Cunningham, C., Degryse, A.D., Dubner, R., Evans, H., Gdowski, Knight, R., Mench, J., Nelson, R., Parks, C., Stein, B., Toth, L., Zola, S., 2003. Guidelines for Care and Use of mammals in Neuroscience and Behavioral Research, 1st. Ed. The National Academies Press, Washington, D.C, p. 20001.

SEMANA 1:

- ✓ Charla introductoria sobre Bioseguridad y Bioética con animales de laboratorio.
- ✓ Características anátomo-funcionales, nutricionales, comportamentales de la rata.
- ✓ Condiciones de “housing” (alojamiento)

SEMANA 2 (Fig.2):

- ✓ Aprendizaje del código de identificación para ratas Wistar.
- ✓ Técnicas de manipulación.
- ✓ Aleatorización (asignación a grupos experimentales y controles)

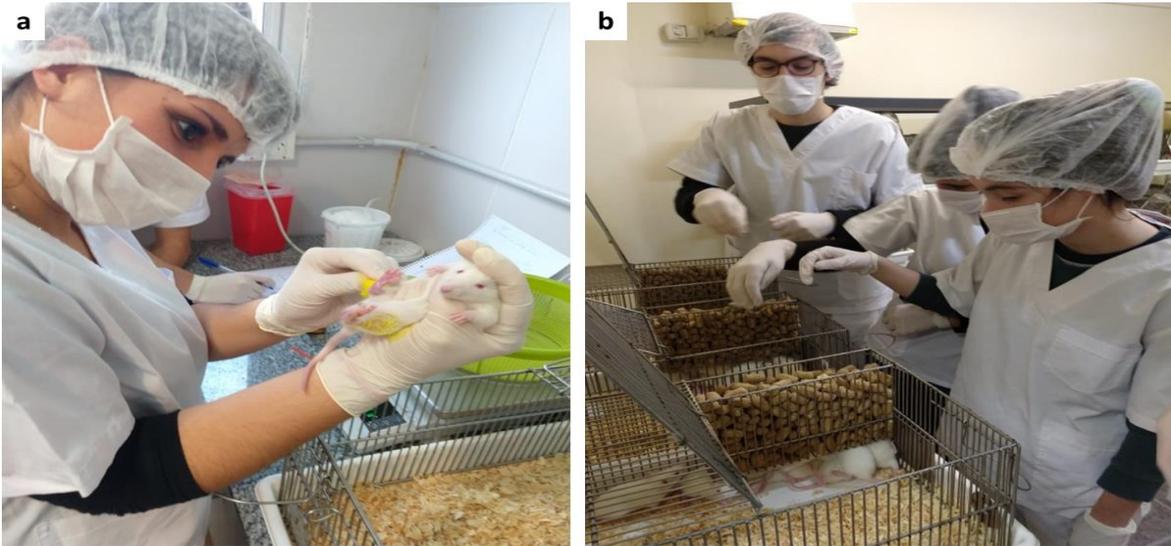


Figura 2. Técnicas de manipulación, identificación y asignación aleatoria de tratamientos. *Los estudios “in vivo” demandan una exhaustiva manipulación de los animales para disminuir los niveles de stress y facilitarle al operador el desarrollo de las experiencias. (a) inmovilización e identificación aplicando distintas técnicas para la marcación: perforación de las orejas con un código o marcación corporal con ácido pícrico; (b) aleatorización al grupo experimental y control.*

SEMANA 3 (Fig. 3):

- ✓ Protocolos de mantenimiento de sala y de desinfección de sectores de alojamiento y de experimentación.
- ✓ Formas de registrar parámetros morfo-funcionales y físicos: comida, bebida, peso corporal y morfometría.



Figura 3. Registro de parámetros morfo-funcionales e indicadores de crecimiento. (a y b) Registro semanal del peso, largo de la cola, consumo de comida y bebida.

SEMANA 4 (Fig. 4):

- ✓ Ciclo reproductivo y sexado.
- ✓ Control del housing para machos y hembras.
- ✓ Nociones básicas de producción. Cepa, sexo y edad. ¿Cuál elegir?



Figura 4. Sexado y housing de machos y hembras. (a y b) *Aprendizaje guiado del sexado y aplicación de los conocimientos adquiridos sobre el ciclo reproductivo de la rata y condiciones de apareamiento.*

SEMANA 5 (Fig. 5): Obtención de muestras líquidas (orina) y sólidas (materia fecal) de 24 horas:

- ✓ Armado y desarmado de jaulas metabólicas.
- ✓ Habitación previa al alojamiento en la jaula
- ✓ Preparación de la jaula para colocar al animal (comida y bebida)
- ✓ Obtención de orina y materia fecal. Registro de peso y volumen. Determinación de pH y otras variables bioquímicas con el uso de tiras reactivas. Observación de la materia fecal.



Figura 5. Obtención de muestras líquidas y sólidas de 24 horas con la jaula metabólica. (a y b) *Armado y desarmado de la jaula metabólica. Usos y aplicaciones en los diseños experimentales.*

SEMANA 6 (Fig. 6): Cirugía experimental: se realizará el sacrificio de un animal (utilización de técnicas de punto final). Vías de inoculación. Identificación de tejidos y órganos. Obtención de muestras para histología y análisis bioquímico.

- ✓ Aplicación de dosis IP de anestesia (Pentobarbital sódico en exceso).
- ✓ Reconocimiento y extracción de órganos para su análisis: morfometría y pesado.
- ✓ Técnicas de obtención de muestras sólidas, frescas y fijadas.
- ✓ Preparación de solución fisiológica y de PBS.
- ✓ Observación al MO.



Figura 6. Vías de inoculación, cirugía experimental y obtención de muestras de tejidos. (a) *Cirugía experimental para la identificación de tejidos y órganos siguiendo el protocolo de punto final;* (b) *extracción de muestras sólidas y observación bajo la lupa.*

SEMANA 7 (Fig. 7): (preferiblemente en día viernes). Obtención de muestras líquidas.

- ✓ Extracción de sangre de la vena caudal de la rata.
- ✓ Recolección en eppendorf para suero y plasma, y en tubos con EDTA para refrigerar y hacer posterior frotis.
- ✓ Preparación de suero en microcentrífuga.
- ✓ Formas de almacenamiento: freezar suero (-20°C) o refrigerar sangre anticoagulada (4°C).

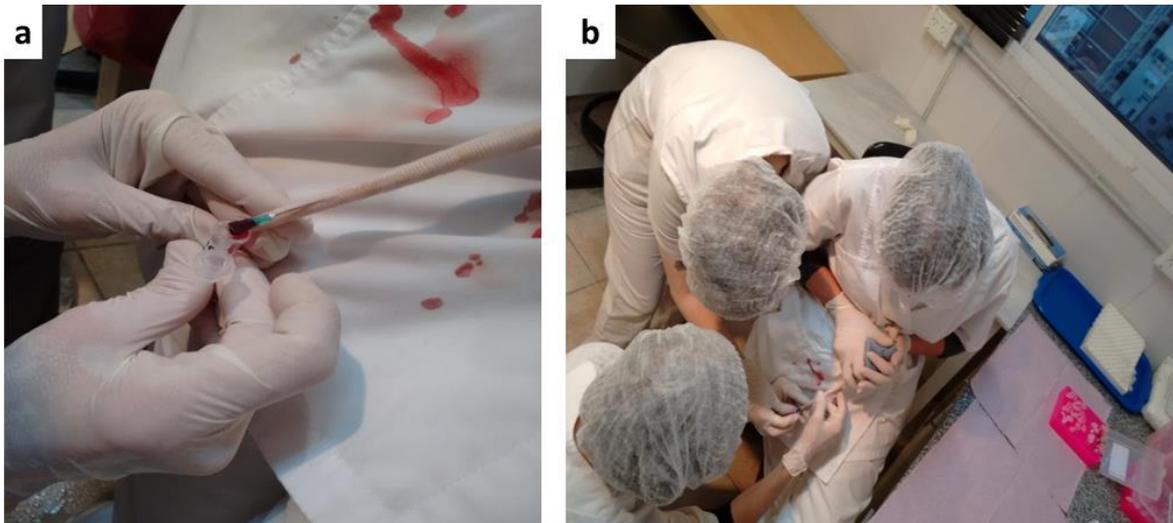


Figura 7. Extracción de sangre venosa y preparación de suero y de frotis sanguíneo. (a) *Extracción de sangre de la vena caudal de la rata realizada por la veterinaria;* (b) *formas de inmovilización para la extracción guiada por los profesores.*

SEMANA 8 (Fig. 8): (se continúa el lunes...). Frotis sanguíneo.

La preparación y tinción de un frotis de sangre de alta calidad, es una técnica importante para cualquier laboratorio de diagnóstico. Los frotis se utilizan para evaluar los glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas (trombocitos), y para detectar parásitos, entre otros. Se utilizará una pequeña gota de la sangre obtenida luego de la extracción del día viernes.

- ✓ Preparación de frotis de sangre sobre un portaobjetos con las muestras preparadas con EDTA.
- ✓ Charla introductoria sobre las características básicas de las células sanguíneas que observarán en el frotis. Video sugerido:
<http://www.vivo.colostate.edu/hatosano/topics/bloodsmear.html>
- ✓ Uso del portaobjetos y micropipeta o pipeta Pasteur para colocar gota de sangre (20 uL). Extendido y tinción con (metanol seguido de GIEMSA diluído 1:10).
- ✓ Observación al MO.
- ✓ Evaluación de la calidad del frotis.

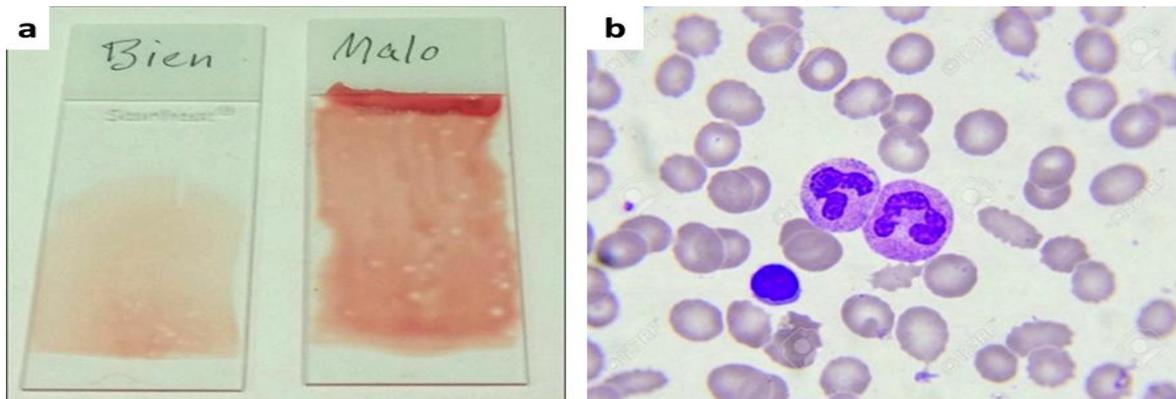


Figura 8: Frotis sanguíneo de sangre venosa. (a) detectando la calidad de un frotis; (b) imagen de un campo obtenido del tercio medio del portaobjetos para identificar elementos formes de la sangre. Imágenes obtenidas de la página “HATO SANO” (Technoserve): <http://www.vivo.colostate.edu/hatosano/topics/smears.jpg>

SEMANA 9 (Fig. 9):

Una de las áreas de investigación que se está desarrollando actualmente en UCES es en Neurociencias (desde 2009 y continúa). La línea de trabajo es “Neurobiología del Ejercicio y Envejecimiento” (investigación básica y traslacional). Los proyectos en dicha línea utilizan como equipamiento principal un treadmill conectado a un software de adquisición de datos especialmente diseñado para la especie que se seleccionó como modelo, la rata Wistar. Como parte de las actividades, se enseñó el uso de este aparato para invitar a los alumnos que demuestren mejor desempeño y compromiso a incorporarse a estos proyectos.

- ✓ Aprendizaje del uso del treadmill-running para protocolos de ejercicio forzado con ratas.
- ✓ Charla introductoria sobre fisiología del ejercicio aplicada al uso del treadmill.

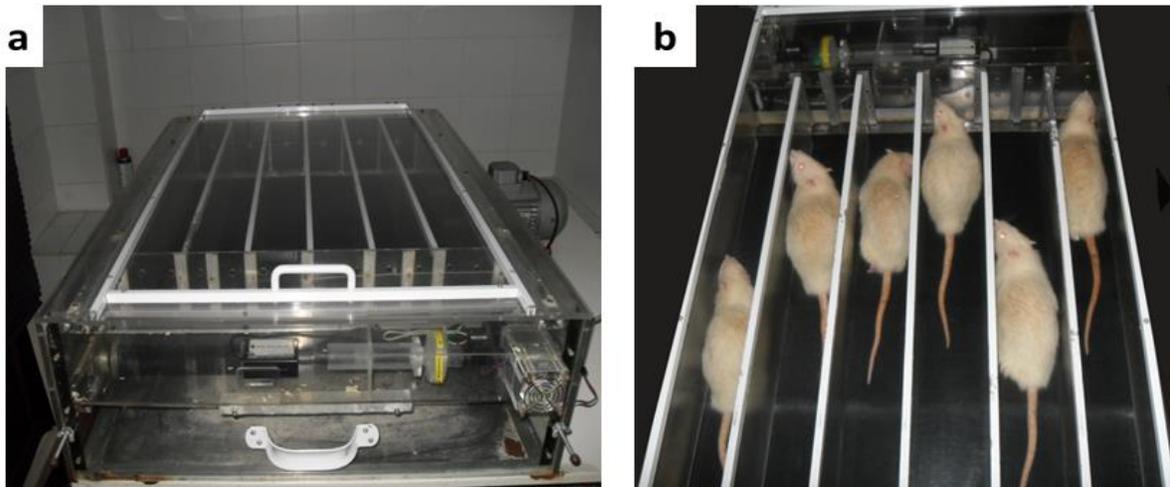


Figura 9. El treadmill-running. (a) Vista del equipo; (b) Muestra del uso del treadmill en protocolos de ejercicio forzado con seis ratas adultas. Aplicación de conocimientos elementales de fisiología del ejercicio para el diseño de distintos modelos de ejercicio.

SEMANA 10 (Fig. 10):

Creemos que esta actividad puede ser de mayor interés para estudiantes de Psicología que deseen trabajar con Psicología experimental o estudiantes de Marketing que quieran experimentar en el campo del Neuromarketing.

- ✓ Charla introductoria sobre neurobiología del comportamiento.
- ✓ Descripción de los equipos utilizados para estudiar la conducta y la cognición de ratas, y la aplicación de los test más utilizados y validados en ensayos de comportamiento de roedores.

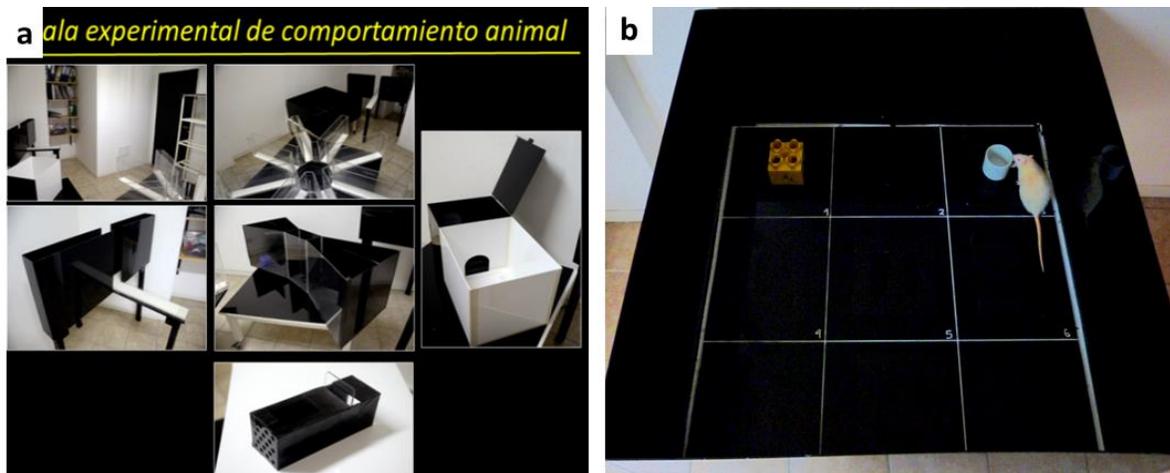


Figura 10. Equipos de comportamiento conductual y cognitivo para ratas. (a) *Muestra de laberintos, caja de luz-oscuridad, fijadores para stress;* (b) *Muestra del uso del campo abierto (open field) para realizar tests cognitivos (memoria de reconocimiento de objetos). Explicación de su uso y sus limitaciones para evaluar los sistemas de memoria y el aprendizaje.*

CONCLUSIONES

El propósito de este trabajo fue: reflexionar sobre el vínculo entre la docencia y la investigación y destacar su importancia; contextualizar la incorporación de la enseñanza de la investigación básica en alumnos de Ciencias de la Salud, y finalmente, presentar una propuesta de investigación básica que enriquezca la formación de pregrado y facilite la transferencia de conocimientos. Consideramos que, en el laborioso camino académico hacia una cultura de investigación, debemos tener un pensamiento innovador que fortalezca los procesos de enseñanza-aprendizaje de la investigación y genere conciencia de la importancia y necesidad de articular programas y actividades multidisciplinarias y multidireccionales dirigidas a plasmar estas metas. Esperamos y deseamos que este proyecto que se concretó en el año 2019, en el Bioterio del Departamento de Investigación de la Universidad con alumnos de primer año de la carrera de Medicina, pueda continuar y extenderse a todos los estudiantes de carreras biomédicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andersen, M.L. and Winter, L.M., 2019. Animal models in biological and biomedical research. Experimental and ethical concerns. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 91 (Suppl. 1): e20170238.
- Barré-Sinoussi, F. and Montagutelli, X., 2015. Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. *Future Sci*. OA 1(4), FSO63
- Butler, D., 2008. Translational Research: Crossing the Death Valley. *Nature* 453, 840–842, <https://doi.org/10.1038/453840a>.
- Campbell, H.K., 2013. A Call to Action: Why We Need More Practitioner Research. *Democracy & Education*, 21(2). Article 3. <http://democracyeducationjournal.org/home/vol21/Iss2/3> .
- Conn, M., 2008. Sourcebook of Models for Biomedical Research. Humana Press Inc., Totowa, NJ, USA. <http://www.springer.com/978-1-58829-933-8>.
- Dobrow, M. J., Miller, F. A., Frank, C., Brown, A. D., 2017. Understanding relevance of health research: considerations in the context of research impact assessment. *Health Research Policy and Systems* 15:3. DOI 10.1186/s12961-017-0188-6.
- Feller, M.B., 2018. The Value of Undergraduate Teaching for Research Scientists. *Neuron* 99, September 19, 1113-1115. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.005>
- Greek, R. and Menache, A., 2013. Systematic Reviews of Animal Models: Methodology versus Epistemology. *Int. J. Med. Sci.* 10 (3): 206-221. DOI: 10.7150/ijms.5529

Handbook of Laboratory Animal Sciences. Essential, principles and practices, 2003. Vol I, 2nd. Ed. Edited by Hau, J. and Van Hoosier, G.L. CRC Press. Washington, D.C., USA.

Jenkins, A., Breen, R., Lindsay R., 2003. Re-shaping Higher Education: Linking Teaching and Research SEDA: Routledge Falmer. <http://www.tandf.co.uk/books>.

Jenkins, A., 2005. A Guide to the Research Evidence on Teaching-Research Relations ISSN, 1479-7860. Bioscience Education. G. Scott, Higher Education Academy. Linking Teaching and Research in the Disciplines. <http://www.tandfonline.com/loi/rhep19>.

Jenkins, A., Healey, M., Zetter, R., 2007. Linking teaching and research in disciplines and departments. *The Higher Education Academy in the UK*. <https://www.researchgate.net/publication/301381183>

Kehinde, E.O, 2013. They see a rat, we seek a cure for diseases: The Current Status of Animal Experimentation in Medical Practice. *Med Princ Prac*, 22 (suppl 1): 52–61. <http://dx.doi.org/10.1159%2F000355504>.

Kregel, K., Allen, D., Booth, F., Fleshner, M., Henriksen, E., Musch, T., Leary, D., Parks, C., Poole, D., Ra'anan, A., Sheriff, D., Sturek, M., Toth, L., 2006. Resource Book for the design of animal exercise protocols 1st. ed. American Physiological Society, Bethesda, USA.

Mc Gartland Rubio, D., Schoenbaum, A., Lee, L. S., Schteingart, D. E., Marantz, P. R., Anderson, K. E., Dewey Platt, L., Baez, A., Esposito, K., 2010. Defining Translational Research: Implications for Training. *Acad Med*. 85 (3): 470–475, DOI:10.1097/ACM.0b013e3181ccd618.

NIH (2011) Guide for the care and use of laboratory animals, 8th ed. Washington, DC: The National Academies Press.

Perlman, R.L., 2016. Mouse models of human Disease. An evolutionary perspective. *Evolution, Medicine, and Public Health*, pp. 170–176, doi:10.1093/emph/eow014.

Pietrelli, A., López-Costa, J.J., Goñi, R., López, M.E., Brusco, A., Basso, N., 2011. Effects of moderate and chronic exercise on the nitrergic system and behavioral parameters in rats. *Brain Research* 1389, 71–82.

Pietrelli, A., López-Costa, J.J., Goñi, R., Brusco, A., Basso, N., 2012. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle- aged and old rats. *Neuroscience* 202, 252–266.

Pietrelli, A., Di Nardo, M., Masucci, A., Brusco, A., Basso, N., Matkovic, L., 2018. Lifelong aerobic exercise reduces the stress response in rats. *Neuroscience* 376, 94–107.

Pietrelli, A., Matkovic, L., Vacotto, M, Basso, N., Brusco, A., 2018. Effects of aerobic exercise and aging on BDNF-Serotonin systems and cognitive function in rats. *Neurobiol Learn Mem* Vol.155, p.528-542.

Rohayati, J. and Zubaidah, Z. A., 2012. The Teaching-Research Nexus: A Study on the Students' Awareness, Experiences and Perceptions of Research. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* VOL. 38, 141 – 148.

Sears, H. J. and Wood, E. J., 2005. Linking Teaching and Research in the Biosciences. *Bioscience Education*, 5:1, 1-20, DOI: 10.3108/beej.2005.05000005. The Laboratory Rat, 2000. Edited by Krinke, G.J. Academic Press. Switzerland.

Van Sluyters, R., Ballinger, M., Bayne, K., Cunningham, C., Degryse, A.D., Dubner, R., Evans, H., Gdowski, Knight, R., Mench, J., Nelson, R., Parks, C., Stein, B., Toth,

L., Zola, S., 2003. Guidelines for Care and Use of mammals in Neuroscience and Behavioral Research, 1st. Ed. The National Academies Press, Washington, D.C, p. 20001.

Walkington, H., 2015. Students as researchers: Supporting undergraduate research in the disciplines in higher education. The Higher Education Academy, York, USA.

https://www.heacademy.ac.uk/system/files/resources/Students%20as%20researchers_1.pdf

Wood, M.W., Hart, L.A., 2007. Selecting appropriate animal models and strains: making the best use of research, information and outreach. AATEX 14, Special Issue, 303-306. Proc. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences. August 21-25, 2007, Tokyo, Japan.