El colículo superior juega un papel importante en la atención visual y en el control del movimiento de los ojos (más importante en otras especies como peces y pájaros); mientras que el núcleo geniculado lateral se encarga de recibir la información visual desde las células ganglionares de la retina y transmitirla a la corteza visual. El núcleo geniculado medial transmite la información auditiva desde el colículo inferior a la corteza auditiva. Forma parte del mantenimiento de la atención.

El núcleo rafe es el centro serotoninérgico del cerebro a partir del cual la serotonina llega a la parte anterior del cerebro. Está formado por un conjunto de núcleos que se proyectan craneal y caudalmente. Dado el papel de la serotonina en el apetito, ciclos de vigilia/sueño o ansiedad, se ha convertido en un centro diana de muchos fármacos de ensayo en humanos[12].

La sustancia nigra que, pese a su nombre, no contiene neuromelanina en roedores ocupa la parte más ventral de este nivel. Está formada principalmente por neuronas dopaminérgicas, que son las alteradas en enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Huntington), al igual que forma parte de los comportamientos adictivos. Ventralmente a la sustancia nigra están los pedúnculos cerebrales que transmiten la información motora desde el tálamo al cerebelo y la médula.

Nivel 4

En el nivel 4 (ver Figura 5) encontramos dorsalmente el cerebelo, anatómicamente compuesto por diferentes lóbulos (vermis, lóbulos ansiformes y parafloculares entre otros). Histológicamente, cada uno de sus lóbulos está formado por 3 capas celulares: la capa molecular (con poca densidad celular), la capa de células de Purkinje (con su gran soma triangular y árbol dendrítico dirigido hacia la capa molecular) y la capa granular (de neuronas pequeñas) que es la más profunda (ver inserto en Figura 5C). La principal función del cerebelo es la motora y su lesión produce síntomas en este sentido; pero también, cambios en su estructura se han asociado en humanos a desórdenes de atención e hiperactividad[13] y, en ratas, a comportamientos de hiperactividad[14].

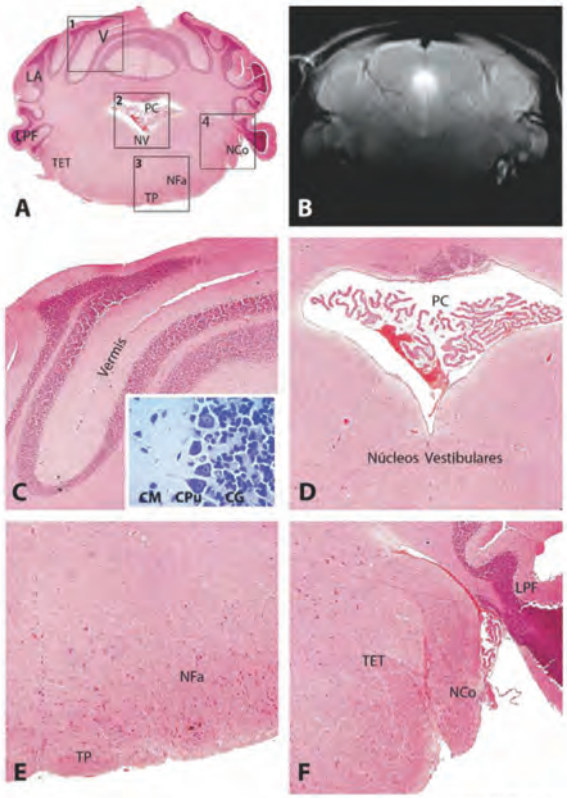

Imagen suministrada por la autoría

Figura 5.- Principales estructuras anatómicas del nivel 4 del cerebro murino adulto. **A.** Mosaico obtenido por yuxtaposición de varias imágenes microscópicas con objetivo de 4x. Se muestran las siglas de las principales estructuras anatómicas visibles en la sección histológica (vid infra). **B.** Imagen equivalente obtenida por resonancia magnética nuclear en un ratón anestesiado. **C-F.** Detalles de los recuadros 1-4, respectivamente, en A (4x). Inserto en C, detalle de las capas celulares del cerebelo (40x) en una sección teñida con azul de toluidina. Siglas utilizadas: V, vermis del cerebelo; LA, lóbulo ansiforme del cerebelo; LPF, lóbulo paraflocular; CM, capa molecular; CPu, capa de células de Purkinje; CG, capa granular; NV, núcleos vestibulares; PC, plexos coroideos; NCo, núcleo coclear; TET, tracto espinal del nervio trigémino; NFa, núcleo facial; y TP, tractos piramidales.

Debajo del cerebelo se encuentra el complejo vestibular formado por varios núcleos y cuya principal función es el mantenimiento del equilibrio. Los núcleos cocleares localizados dorsolateralmente a la médula oblongata son el primer punto de entrada del nervio auditivo en el sistema nervioso. A su vez, el núcleo facial está compuesto por nervios motores que controlan los músculos superficiales de la cabeza y cuello. Por último, el tracto espinal del nervio trigémino conduce las terminaciones aferentes de la región oftálmica, mandibular y maxilar.

CONCLUSIONES

El uso de diferentes técnicas de imagen para el reconocimiento de lesiones neurológicas es cada día más necesario. La imagen por resonancia magnética nos permite hacer un seguimiento de la enfermedad y de la eficacia de los tratamientos sin necesidad de sacrificar a los animales; pero es imprescindible tener un conocimiento de la anatomía y la histología de los modelos usados, para poder luego asociar un cambio en la imagen de resonancia con dicha lesión. Este artículo quiere aportar su granito de arena al reconocimiento de diferentes estructuras en el SNC comparando la imagen de RMN con la histología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snyder J.M. and col. *Nervous System*. Comparative Anatomy and Histology: A mouse and human atlas. Elsevier. Capítulo 20, pag. 403-44. 2018.

2. Bolon B., Garman R.H., Pardo I.D., *et al. STP Position paper: Recommended practices for sampling and processing the nervous system (brain, spinal cord, nerve and eye) during nonclinical general toxicology studies.* Toxicol. Pathol. 2013;41:1028-48.

3. Fix D.S. and Garman R.H. *Practical aspects of neuropathology: A technical guide for working with nervous system.* Toxicol. Pathol. 2000;28:122-31.

4. Rao D.B., Little P.B., and Sills R.C. *Subsite awareness in neuropathology evaluation of national toxicology program (NTP) studies: A review of select neuroanatomical structures with their functional significance in rodents.* Toxicol. Pathol. 2014;42(3):487-509.

5. Morawietz G., Ruehl-Fehlert C., Kittel B., *et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice* - Part 3. Exp. Toxicol. Pathol. 2004;55(6):433-49.

6. Brown M.A. and Semelka R.C. *MRI: Basic Principles and Apliccations.* In: Wiley-Liss, New Jersey. 2003.

7. Skaper S.D. and Giusti P. *Transgenic mouse models of Parkinson's disease and Huntington's disease.* CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2010;9(4):455-70.

8. Yu D., Yuan K., Zhao L., *et al. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: A tract-based spatial statistics study.* NMR in Biomedicine. 2013;26:1103-12.

9. Cosgrave A.S., McKay J.S., Morris R., *et al. The effects of nitric oxide inhibition prior to kainic acid treatment on neuro- and gliogenesis in the rat dentate gyrus in vivo and in vitro.* Histol. Histopathol. 2010;25:841-56.

10. Andres K.H., von Düring M., and Veh R.W. *Subnuclear organization of the rat habenular complexes.* J. Comp. Neurol. 1999;407(1):130-50.

11. Rosen J.B. and Donley M.P. *Animal studies of amygdala function in fear and uncertainty: Relevance to human research.* Biol. Psychol. 2006;73(1):49-60.

12. Garattini S., Bizzi A., Caccia S., *et al. Progress in assessing the role of serotonin in the control of food intake.* Clin. Neuropharmacol. 1988;11(S1):S8-32.

13. O'Halloran C.J., Kinsella G.J., Storey E., *et al. The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review.* J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2011;34(1):35-56.

14. Altman J. *Morphological and behavioral markers of environmentally induced retardation of brain development: An animal model.* Environ. Health Perspect. 1987;74:153-68.

En nuestro animalario,
primero
el bienestar
animal.
Foto: Shutterstock
SECAL
sociedad española
para las ciencias
del animal de laboratorio
www.secal.es

Plan Nacional de Biocustodia

Oscar González López
Biólogo, Técnico área NCB-3 Servicios Nucleus, Universidad de Salamanca

Siempre que trabajamos con agentes biológicos tenemos (o deberíamos tener) en cuenta el concepto de bioseguridad; sin embargo, hay otro término muy relacionado que muchas veces se desconoce o no se le da tanta importancia: la biocustodia (o bioprotección). *Grosso modo*, mientras que la bioseguridad trata de proteger a las personas de los agentes biológicos, la biocustodia protege a los agentes biológicos de las personas, es decir, previene su uso malintencionado.

Desde la aparición del ser humano (y muchos homínidos anteriores) se lleva desarrollando la tecnología armamentística y las enfermedades han sido parte de esta batalla desde hace milenios como muestran grabados y escritos de civilizaciones antiguas usando los cadáveres de enfermos para luchar contra sus enemigos mucho antes de conocer la etiología de dichas enfermedades. Como con el resto de las tecnologías armamentísticas, las armas biológicas han sido investigadas y optimizadas hasta haber sido utilizadas como armas de destrucción masiva en numerosas guerras. Sin embargo, debido a su peligrosidad, capacidad de dispersión (más de una vez han causado casi las mismas bajas a quien las utilizan que al enemigo) y la falta de especificidad siendo en muchos casos usadas sobre la población civil, en 1972 se prohibió internacionalmente su uso mediante la Convención sobre la Prohibición del Desarrollo, la Producción y el Almacenamiento de Armas Biológicas y Toxínicas; lo que, en principio, debería limitar su uso a ataques terroristas.

Además de los patógenos o toxinas que pueden ser usados como armas, existen agentes biológicos que pueden ser usados para sabotaje industrial, destrucción de cultivos e incluso contra la economía de un país. Todos recordamos el gran bloqueo a la exportación de productos porcinos que hubo en España durante casi tres décadas, tras la entrada de la Peste Porcina Africana en 1958; imagínense lo que podría provocar el robo de un solo vial de este virus del Centro Europeo de Referencia para el estudio de la Peste Porcina Africana, situado a menos de 50 km del centro de Madrid (CISA-INIA), y su dispersión malintencionada entre la cabaña ganadera.

La biocustodia también consta de otro aspecto quizás menos visible pero igual de peligroso, que es el control del acceso a la información. En 2013, tras una censura inicial y contra la opinión de una parte de la comunidad científica, se publicaron en detalle en la revista *Science* las 5 mutaciones que conferían al virus de la gripe H5N1 (extremadamente mortal en aves) la capacidad de transmitirse entre mamíferos, lo que generó un gran revuelo debido a la facilidad y el bajo coste que supondría realizar esas 5 mutaciones usando las herramientas genéticas actuales. Y es que la información en sí puede ser muy peligrosa si cae en manos de la persona equivocada; en muchos centros, ésta se encuentra en un ordenador controlado por un Windows XP desactualizado y sin más protección que la versión gratuita de *Avast*.

En 2001, una semana después de los atentados de las Torres Gemelas, se produjo otro ataque terrorista en EE. UU. mediante el envío de cartas que contenían esporas de *Bacillus anthracis* (Carbunco/Ántrax) que, como después se supo, pertenecían a una cepa sustraída del laboratorio de máximo Nivel de Contención Biológica (NCB4) Fort Detrick. Este hecho hizo que las políticas de vigilancia y control de patógenos (biocustodia) empezaran a ser tenidas en cuenta de manera más seria, en especial en los laboratorios de alto nivel de contención. Algunos países, preocupados por lo ocurrido, desarrollaron de inmediato leyes que obligaban a los centros, que manejasen agentes biológicos, a llevar a cabo medidas que aseguraran la biocustodia de los mismos.

En España (como vamos un poco a nuestro ritmo y derivado de la Estrategia de Seguridad Nacional de 2013), se ha aprobado en enero de este año el primer Plan Nacional de Biocustodia que, debido a diversas causas, seguramente tardará en adoptarse e imponerse.

¿Debemos entonces preocuparnos por la presencia de patógenos sin una Ley de Biocustodia adecuada? No, desde hace años la legislación española sobre bioseguridad ha quedado escasa y obsoleta (el RD 664/97 ha cumplido ya 22 añitos); sin embargo, las instalaciones en las que se manejan agentes biológicos peligrosos cuentan con profesionales de Bioseguridad que van más allá de la legislación española e implantan, a título particular, las medidas de bioseguridad y biocustodia internacionalmente aceptadas.

El Plan Nacional de Biocustodia pretende asegurar que las instalaciones en las que se trabaja con agentes biológicos relevantes, cuenten con unas medidas de control de stocks que se adecuen al nivel de peligrosidad de dichos agentes biológicos; y para ello, se creará una Comisión Nacional de Biocustodia que será el Organismo Interministerial que lleve a cabo: el seguimiento y control de la adopción del Plan desarrollando la normativa accesoria necesaria, la supervisión del cumplimiento de dicha normativa en las instalaciones, y la verificación de las actividades llevadas a cabo en las mismas con los agentes biológicos.

Para ello, el primer objetivo es crear un inventario a escala nacional. El RD 664/97 hasta ahora obligaba a notificar la utilización por primera vez de agentes biológicos de grupo de riesgo 2, 3 o 4 a la autoridad laboral de cada Comunidad Autónoma, detallando las medidas de bioseguridad adoptadas para trabajar de manera segura con dicho agente; sin embargo, en muchas comunidades la autoridad laboral no está ligada a los servicios de Prevención de Riesgos Laborales y por lo tanto no se lleva a cabo un seguimiento ni una evaluación exhaustiva de estas medidas. La Comisión Nacional de Biocustodia recopilará informes de cualquier agente biológico peligroso para el ser humano, animales o vegetales; detallando su peligrosidad, almacenamiento, cantidad, uso (investigación, diagnóstico…) y las medidas de custodia que se adecuen al nivel de peligrosidad de cada agente biológico, proporcionando o denegando la habilitación de seguridad necesaria para trabajar con estos agentes, y supervisando siempre el cumplimiento de dichas medidas. Como organismo del Sistema de Seguridad Nacional, analizará la información recabada de la Red de Laboratorios de Alerta Biológica (RE-LAB) y colaborará con las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad en la creación de planes de protección física de las instalaciones contra sabotajes, ataques terroristas y en el desarrollo de planes de actuación ante emergencias biológicas. Así mismo, se controlará el acceso restringido del personal a los agentes biológicos relevantes (ya lo exigía el RD 664/97 para los del grupo de riesgo 3 y 4) y supervisará los sistemas de control para prevenir sustracciones o uso indebido del material biológico presente en las instalaciones.

Otro de los puntos donde actuará la Comisión Nacional de Biocustodia será en el transporte de agentes biológicos, haciendo obligatorio declarar dicho transporte cumpliendo con las normativas de transporte de mercancías peligrosas (ADR o IATA), detallando las entidades emisoras y receptoras de éste. También desarrollará una normativa específica para la custodia de muestras durante su transporte; en ella, los transportistas deberán poseer una habilitación de seguridad que otorguen las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad, los cuáles controlarán los itinerarios y planes de contingencia y emergencia que formarán parte del protocolo de transporte.

Como antes mencionamos, la biocustodia también contempla la protección de aspectos intangibles como es la información acerca de los agentes biológicos. Por ello, se exigirá a todas las instalaciones declaradas informes periódicos sobre los resultados parciales de las investigaciones, con el fin de detectar un potencial "doble uso", experimentos de "ganancia de función" o cualquier otra actividad peligrosa, y se establecerán códigos de conducta y confidencialidad para el personal con acceso a agentes biológicos relevantes.

Por último, y aunque no lo parezca, una de las funciones más importantes que tendrá la Comisión Nacional de Biocustodia será desarrollar actividades de concienciación, educación, movilización y formación de los actores implicados en la biocustodia. Para llevar a cabo esta tarea, estoy seguro de que muchos profesionales de la Asociación Española de Bioseguridad (AEBioS) estarán encantados de aportar su experiencia, ya que la misión principal de nuestra asociación es difundir los conocimientos sobre la bioseguridad.

Con la aplicación del Plan Nacional de Biocustodia, parece que por fin daremos un gran paso hacia la regulación de la tenencia de agentes biológicos y se dificultará su uso con fines de terrorismo o sabotaje, cumpliendo así lo firmado en la Convención sobre la Prohibición del Desarrollo, la Producción y el Almacenamiento de Armas Biológicas y Toxínicas. El gran punto a favor de la correcta aplicación del plan es la creación y dotación con suficientes medios a un organismo de expertos que sea responsable del seguimiento a nivel nacional. Sin embargo, hasta que no se empiece a aplicar no sabremos lo estricta que será la normativa que se desarrolle y si harán un férreo seguimiento de las actividades llevadas a cabo en nuestras instalaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Orden PCI/168/2019, de 22 de febrero, por la que se publica el Plan Nacional de Biocustodia, aprobado por el Consejo de Seguridad Nacional.
- Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.