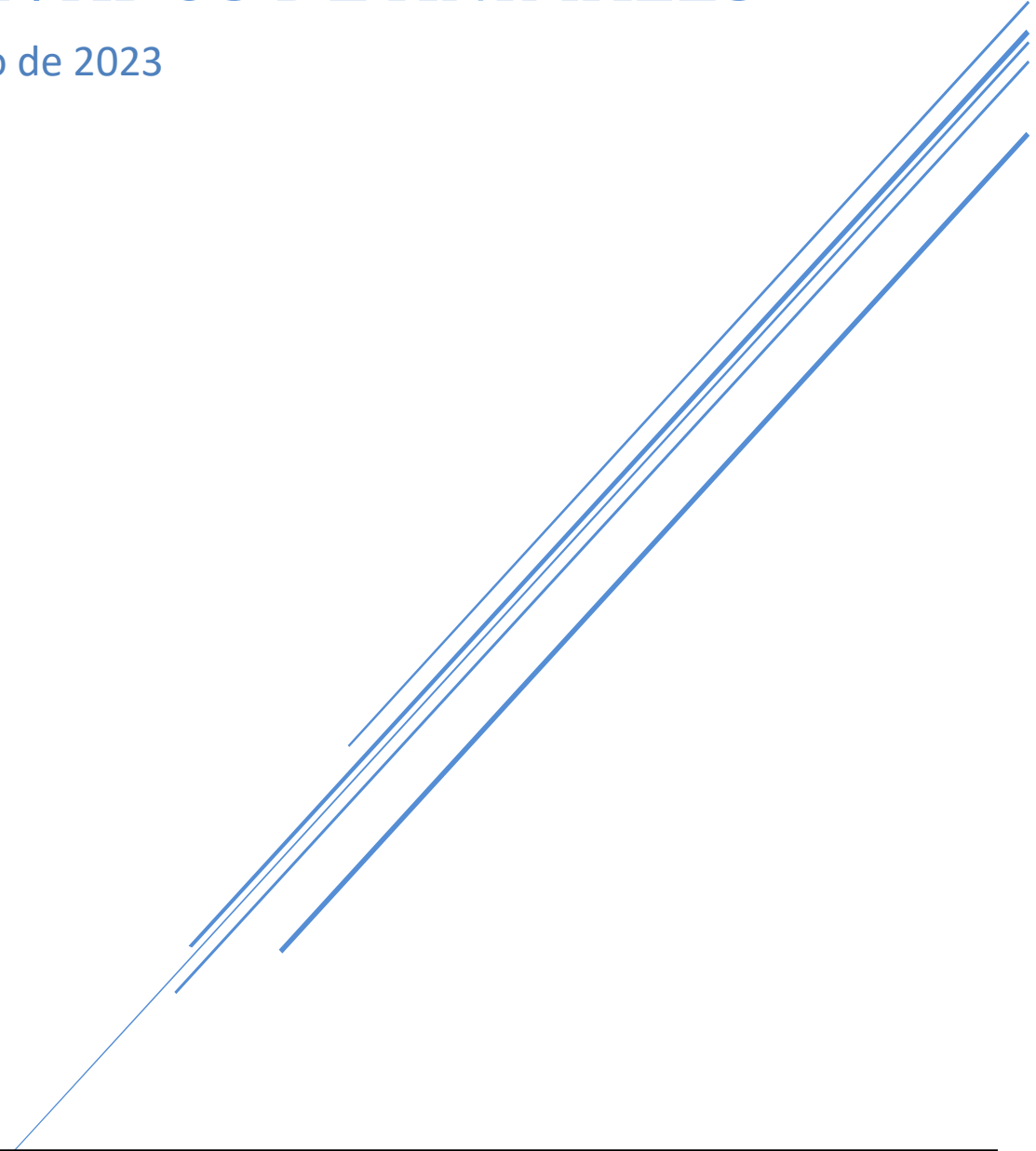


# OPINIÓN DEL SUBGRUPO DE COMITÉS NACIONALES SOBRE LA RECOMENDACIÓN DEL EURL ECVAM SOBRE ANTICUERPOS NO DERIVADOS DE ANIMALES

7 de julio de 2023



Este documento ha sido traducido del documento original en inglés “Opinion of the National Committee Subgroup on the EURL ECVAM recommendation on non-animal-derived antibodies”

**Cláusula de exención**

Este documento pretende servir de orientación para las autoridades competentes sobre la aplicación de la normativa vigente, sin que tenga valor jurídico alguno.

Solo los textos legales publicados en el BOE o en el Diario Oficial de la Unión Europea tienen el carácter de auténticos.

Dado que es un documento que se elabora con la normativa vigente en estos momentos, puede estar sujeto a cambios derivados de nueva normativa o interpretaciones posteriores de los órganos de coordinación entre el estado y las comunidades autónomas, o de los Juzgados y Tribunales.

## Recomendación del EURL ECVAM sobre anticuerpos no derivados de animales

La producción de anticuerpos monoclonales y policlonales (AcM y AcP, respectivamente) mediante el uso de animales ha sido recientemente objeto de un amplio debate impulsado tanto por la comunidad científica como por el ámbito político. El debate se desencadenó a raíz de la publicación de la **Recomendación sobre anticuerpos no derivados de animales**<sup>1</sup> del Centro Común de Investigación de la Comisión Europea (EC-JRC, de acuerdo a sus siglas en inglés), publicada en 2020 y basada en el trabajo realizado por el Comité Científico Asesor (ESAC, de acuerdo a sus siglas en inglés) del Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para alternativas a la experimentación con animales (EURL ECVAM, de acuerdo a sus siglas en inglés).

La recomendación del EURL ECVAM instaba a las autoridades gubernamentales, comités éticos, agencias financiadoras y editoriales a que dejaran de utilizarse animales para el desarrollo y la producción de anticuerpos destinados a investigación, y aplicaciones regulatorias, diagnósticas y terapéuticas. A esta recomendación le siguieron artículos de miembros del comité ESAC<sup>2,3</sup> en los que se afirmaba que los anticuerpos no derivados de animales estaban listos para sustituir a los derivados de animales en todos los usos conocidos.

Varias sociedades científicas e investigadores respondieron señalando que tanto la recomendación del EURL ECVAM como los artículos publicados contenían percepciones distorsionadas de las posibilidades actuales de los anticuerpos no derivados de animales<sup>4,5,6</sup>. El “insuficiente desarrollo tecnológico, la eficacia inconsistente según la aplicación y la dificultad de la implementación a escala global” se mencionan como preocupaciones principales que impiden la sustitución de la tecnología de hibridomas por métodos sin animales<sup>4</sup>. También se destacó que algunos miembros del ESAC implicados presentaban conflictos de interés al asesorar al EURL ECVAM sobre el uso de anticuerpos no derivados de animales. Además, esos mismos miembros ad hoc del ESAC llevaron a cabo la “revisión científica independiente por pares” como parte del Grupo de Trabajo del ESAC, lo que cuestiona sus propios estándares científicos.

Es indiscutible que la experimentación con animales debe sustituirse por métodos alternativos siempre que sea posible. Esto no solo constituye un requisito legal en Europa<sup>7</sup>, sino también una buena práctica científica<sup>8</sup>. Aplicándose, por supuesto, también, a la producción de AcM y AcP.

---

<sup>1</sup> Barroso, J., Halder M., and Whelan, M. EURL ECVAM recommendation on non-animal-derived antibodies, EUR 30185 EN  
<sup>2</sup> Gray AC., Bradbury ARM., Knappik A., et al. Animal-derived-antibody generation faces strict reform in accordance with European Union policy on animal use. *Nat Methods* 17, 755–756 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0906-9>

<sup>3</sup> Gray AC., Bradbury A., Dübel S., Knappik A., Plückerthun A., & Borrebaeck CAK. Reproducibility: bypass animals for antibody production. *Nature* 581, 262–263 (2020). <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01474-7>

<sup>4</sup> González-Fernández Á., Bermúdez Silva FJ., López-Hoyos M., et al. Non-animal-derived monoclonal antibodies are not ready to substitute current hybridoma technology. *Nat Methods* 17, 1069–1070 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41592-020-00977-5>

<sup>5</sup> Gorovits B., Hays A., Jani D., Jones C., King C., Lundquist A., Mora J, et al. AAPS Perspective on the EURL Recommendation on the use of Non-Animal-Derived Antibodies. *AAPS J.* 23(2), 34 (2021). doi: 10.1208/s12248-021-00567-z

<sup>6</sup> European Animal Research Association (EARA)/European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) response to EURL ECVAM recommendation on non-animal-derived antibodies, <https://www.efpia.eu/media/580524/eara-efpia-antibody-report.pdf>

<sup>7</sup> Article 4-Directive 2010/63/EU. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>

<sup>8</sup> <https://www.fraunhofer.de/en/press/research-news/2021/january-2021/avoiding-animal-experimentation.html>

## **Comités Nacionales Europeos para la protección de los animales utilizados con fines científicos.**

En Europa, los Comités Nacionales<sup>9</sup> para la protección de los animales utilizados con fines científicos han sido establecidos por cada Estado miembro de conformidad con el artículo 49 de la Directiva 2010/63/UE. Estos Comités Nacionales asesoran a las autoridades competentes y a los órganos de bienestar animal, por ejemplo, sobre el cuidado y el uso de animales de laboratorio, y comparten información sobre la evaluación de proyectos y las mejores prácticas a la luz del objetivo de la Directiva de armonizar la legislación. En este sentido, los Comités Nacionales Europeos se reúnen periódicamente para intercambiar información sobre buenas prácticas. En la tercera reunión informal de la Red Europea de Comités Nacionales, celebrada en línea en 2021, la Recomendación del EURL ECVAM sobre anticuerpos no derivados de animales fue objeto de un intenso debate.

Se planteó que era necesario presentar una visión más amplia sobre el uso de anticuerpos no derivados de animales que la expuesta en la recomendación del EURL ECVAM. Por ello, se decidió formar un subgrupo de Comités Nacionales para dar seguimiento a esta discusión y formular una opinión común sobre cómo abordar la Recomendación del EURL ECVAM sobre anticuerpos no derivados de animales. Este subgrupo contó con el apoyo de varios expertos en el ámbito de la producción y el uso de AcM, AcP y también de anticuerpos recombinantes (AcRec)

El subgrupo planteó que, por un lado, es necesaria una orientación para los investigadores que les permita evaluar si el objetivo de la cuestión a investigar puede abordarse mediante el uso de anticuerpos no derivados de animales o qué otro método sería el más adecuado. Las autoridades competentes también necesitan orientación para evaluar y verificar si el uso de animales está justificado para la finalidad específica del proyecto. Además, es necesario identificar los problemas científicos y estructurales que dificultan el uso generalizado de los anticuerpos no derivados de animales.

### **Uso y la producción de anticuerpos**

En la investigación, los anticuerpos son herramientas importantes para muchas técnicas rutinarias (por ejemplo, citometría de flujo, inmunotransferencia, inmunohistoquímica, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas —ELISA—, inmunoprecipitación asociada a espectrometría de masas, secuenciación por inmunoprecipitación de cromatina)<sup>10</sup> y, por tanto, constituyen una herramienta clave para dar respuesta a planteamientos básicos en investigación.

Los anticuerpos también constituyen una parte fundamental en el diagnóstico para detectar infecciones, alergias, tumores, hormonas u otros muchos marcadores biológicos. Además, gracias a su capacidad de unirse a casi cualquier antígeno diana, los anticuerpos se utilizan como fármacos para tratar diversas enfermedades como, por ejemplo, cáncer, enfermedades respiratorias, infecciones, enfermedades autoinmunes, degeneración macular, etc. También pueden emplearse para activar el sistema inmunitario, y han supuesto una revolución terapéutica en distintos tipos de tumores (por

---

<sup>9</sup> According to Article 49 of the *Directive 2010/63/EU*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&qid=1687163931612>

<sup>10</sup> Koivunen, ME., and Krogsrud, RL. Principles of Immunochemical techniques used in clinical laboratories, *Laboratory Medicine* 37(8), 490–497 (2006). <https://doi.org/10.1309/MV9RM1FDLWAWUWQ3F>

ejemplo, dirigidos contra los inhibidores de los puntos de control inmunitarios), o para la inmunización pasiva (por ejemplo, infección por COVID, prevención del tétanos con inmunoglobulinas antitetánicas, o anticuerpos preventivos/terapéuticos para sustitución en pacientes inmunodeficientes)<sup>11</sup>.

Se utilizan numerosos anticuerpos tanto comerciales como desarrollados internamente para distintos fines, principalmente investigación, diagnóstico, purificación de compuestos y terapia. Como se puso de manifiesto recientemente durante la crisis de la COVID-19, el beneficio médico de los anticuerpos diagnósticos y terapéuticos para los pacientes ha alcanzado en los últimos años tal nivel que la medicina moderna ya no puede concebirse sin ellos. Los anticuerpos pueden obtenerse mediante diferentes métodos, y cada una de estas técnicas presenta sus ventajas y limitaciones.

#### Anticuerpos policlonales (AcP).

La producción de AcP implica el uso de diferentes especies (por ejemplo, conejos, cabras, caballos, gallinas, camélidos, etc.) que han sido expuestas a un antígeno que desencadena la correspondiente respuesta inmunitaria. Los AcP también pueden obtenerse a partir de personas voluntarias que hayan sido inmunizados mediante vacunación o que se estén recuperando de infecciones. Los sueros sanguíneos que contienen AcP presentan propiedades de unión a múltiples epítomos y pueden utilizarse directamente o purificarse posteriormente mediante técnicas de afinidad. En el caso de las gallinas, la inmunoglobulina Y policlonal (IgY) puede purificarse a partir del huevo incluso sin necesidad de usar técnicas invasivas de muestreo sanguíneo<sup>12</sup>.

Los AcP se comercializan para todo tipo de diagnósticos, desde enfermedades autoinmunes hasta infecciosas, y para pruebas rápidas de diagnóstico como para ensayos clínicos. Además, son indispensables para el tratamiento de determinadas afecciones como el tétanos o las mordeduras de serpiente. En el ámbito terapéutico, también pueden utilizarse con diversos fines, entre ellos la prevención de infecciones en pacientes con inmunodeficiencias humorales, el tratamiento de infecciones por Ébola<sup>13</sup> o COVID-19, trastornos autoinmunes y el síndrome de Kawasaki en niños<sup>14</sup>.

Los AcP pueden producirse en un corto período de tiempo y permiten el reconocimiento del antígeno incluso cuando algunos epítomos no son accesibles. Entre sus desventajas se encuentran la elevada variabilidad entre lotes y la mayor probabilidad de reactividad cruzada con otras proteínas<sup>15</sup>. Por ello, se emplean preferentemente como reactivos secundarios en técnicas inmunológicas.

---

<sup>11</sup> Varadé, J., Magadán, S., and González-Fernández, Á. Human immunology and immunotherapy: main achievements and challenges. *Cell Mol Immunol* 18, 805–828 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00530-6>

<sup>12</sup> León-Núñez D., et al. IgY antibodies as biotherapeutics in Biomedicine. *Antibodies* 11(4), 62 (2022). <https://doi.org/10.3390/antib11040062>

<sup>13</sup> Ciencewicz JM., et al. Characterization of an anti-Ebola virus hyperimmune globulin derived from convalescent plasma. *J Infect Dis*, 225 (4), 733–740 (2022), DOI: 10.1093/infdis/jiab432

<sup>14</sup> Perez EE., et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139, S1–S46 (2017). doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.

<sup>15</sup> Translational research solutions. Improving reproducibility: best practices for antibodies. <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/marketing/global/documents/232/918/reproducibility-white-papers-antibodies.pdf>

### Anticuerpos monoclonales (AcM).

Los AcM se dirigen a una región específica del antígeno y pueden obtenerse mediante la tecnología de hibridomas<sup>16</sup>. Esta técnica suele implicar la fusión de células B mortales productoras de anticuerpos procedentes del bazo (o de otras fuentes como ganglios linfáticos) de animales inmunizados, con células de mieloma inmortales. Para producir AcM mediante la técnica de hibridomas se necesita un número limitado de animales. Si la inmunización y la fusión tienen éxito, solo se requiere un animal. En general, se inmunizan y matan entre tres y cinco animales para generar un hibridoma específico frente a un único antígeno.

Los hibridomas que secretan anticuerpos específicos frente al antígeno se seleccionan posteriormente mediante cribado frente al antígeno de interés, que es el relevante para la aplicación deseada. Incluso los AcM humanos pueden obtenerse utilizando hibridomas procedentes de ratones transgénicos humanizados u otros tipos de animales humanizados (por ejemplo, ratones inmunodeficientes que portan células de médula ósea humana). Esto puede resultar particularmente útil cuando no se dispone de células B de donantes humanos inmunizados para la fusión celular. Los hibridomas seleccionados y estables pueden mantenerse en cultivo o congelarse durante largos períodos de tiempo. Estos hibridomas constituyen una fuente a largo plazo de células productoras de anticuerpos sin necesidad de utilizar más animales.

Las ventajas generales de los AcM frente a los AcP incluyen, por ejemplo, su alta homogeneidad, la posibilidad de producir grandes cantidades de anticuerpos idénticos y la alta afinidad por un único epítipo con baja reactividad cruzada<sup>17,18</sup>. Además, los AcM presentan una menor variación entre lotes que los AcP<sup>19</sup> y, por tanto, es más probable que proporcionen una mejor reproducibilidad de la investigación realizada con el anticuerpo correspondiente. Asimismo, pueden someterse a procesos de humanización, lo que permite mejores aplicaciones terapéuticas.

### Anticuerpos recombinantes (AcRec)

Hoy en día, los anticuerpos también pueden producirse de diferentes maneras mediante ingeniería genética. Una de las principales ventajas de los AcRec es que pueden modificarse mediante diversos métodos. Por ejemplo, los anticuerpos derivados de animales pueden humanizarse, pueden generarse fragmentos individuales de anticuerpo (como Fab/Fc, cadena sencilla Fv, etc.), o es posible formar anticuerpos con distinto isotipo o patrón de glicosilación, así como añadir fármacos<sup>20</sup>.

---

<sup>16</sup> Köhler G., and Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256, 495–497 (1975). <https://doi.org/10.1038/256495a0>

<sup>17</sup> Parry HA., et al. Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement, and future perspectives. *Int Immunopharmacol.* Aug;85:106639 (2020). Doi: 10.1016/j.intimp.2020.106639.

<sup>18</sup> Mitra S., Tomar PC. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *J Genet Eng Biotechnol.* 19(1), 159 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>

<sup>19</sup> Lipman NS, Jackson LR, Trudel LJ, Weis-García F. Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources. *ILAR J.* 46(3):258-68 (2005). doi: 10.1093/ilar.46.3.258

<sup>20</sup> Jin S., Sun Y., Liang X., Gu X., Ning J., Xu Y., Chen S., and Pan L. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 7, 39 (2022). doi: 10.1038/s41392-021-00868-x

- *AcRec mediante reclonación a partir de hibridomas.* Las secuencias de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos expresadas por las líneas de hibridoma pueden determinarse. Esta información puede utilizarse para la producción recombinante de AcM en sistemas bien establecidos de expresión de mamíferos<sup>21</sup>. Desde el punto de vista del aseguramiento de la calidad, este enfoque presenta ventajas técnicas frente al uso de AcM producidos por hibridomas. En un determinado porcentaje de casos, pueden estar presentes cadenas ligeras y/o pesadas adicionales en las líneas celulares de hibridoma, lo que podría dar lugar a anticuerpos adicionales producidos por una línea de hibridoma, generando mezclas oligoclonales de anticuerpos, en lugar de AcM de especificidad única<sup>22</sup>.
- *AcRec mediante técnicas de “display” (por ejemplo, phage display)*<sup>23</sup>. Un requisito previo para esta técnica es generar o adquirir bibliotecas que contengan una gran variedad de fragmentos de anticuerpos. Las bibliotecas de anticuerpos en fagos pueden clasificarse como *naïve* (producidas a partir de donantes naturales de anticuerpos, humanos o animales no inmunizados), inmunes (clonación de anticuerpos de animales inmunizados —transgénicos— o de humanos enfermos o vacunados) o como bibliotecas semisintéticas o sintéticas (sin animales). Para la clonación de los fragmentos de anticuerpo, debe aislarse ARNm de hibridomas, bajo o células linfáticas, que posteriormente se convierte en ADNc. Estos fragmentos de anticuerpos se combinan con proteínas de la cubierta de bacteriófagos, de modo que los bacteriófagos muestran los fragmentos de anticuerpo en su superficie. Posteriormente, los fagos se seleccionan sobre una fase sólida para identificar aquellos con mayor afinidad por el antígeno. Los genes de anticuerpos de los bacteriófagos seleccionados se clonan en vectores apropiados para generar un anticuerpo completo u otros tipos de fragmentos de anticuerpo. Los AcM humanos también pueden obtenerse mediante técnicas de *phage display* combinadas por ingeniería genética<sup>24</sup>. Asimismo, es posible producir anticuerpos multiclonales que se unan a diferentes epítomos, lo que puede resultar útil para determinadas aplicaciones.
- *AcRec mediante secuenciación de célula única*<sup>25</sup>. Las técnicas de cribado de células B permiten el aislamiento de anticuerpos específicos frente a antígenos a partir de células B de la sangre obtenidas de humanos inmunizados (ya sea de personas infectadas o vacunadas). Sin embargo, esta metodología no siempre es aplicable debido a la autotolerancia a componentes humanos o a preocupaciones éticas.

A pesar de las diferentes técnicas, es importante que el anticuerpo resultante sea de la más alta calidad y deba validarse exhaustivamente para la aplicación prevista. La falta de validación del anticuerpo para la aplicación deseada conduce a una falta de reproducibilidad de los resultados experimentales y a una

<sup>21</sup> Fliedl L., Grillari J., and Grillari-Voglauer R. Human cell lines for the production of recombinant proteins: on the horizon. *N Biotechnol.* 32(6), 673-679 (2015). doi: 10.1016/j.nbt.2014.11.005.

<sup>22</sup> Bradbury ARM., et al. When monoclonal antibodies are not monospecific: Hybridomas frequently express additional functional variable regions. *MAbs* 10(4):539-546 (2018). doi: 10.1080/19420862.2018.1445456.

<sup>23</sup> Sharon J., Sompuram SR., Yang C-Y., Williams BR. and Sarantopoulos, S. Construction of polyclonal antibody libraries using phage display. In: O'Brien, P.M., Aitken, R. (eds) *Antibody Phage Display. Methods in Molecular Biology™*, vol 178. Humana Press (2002). <https://doi.org/10.1385/1-59259-240-6:101>

<sup>24</sup> Khan FH. Antibodies and their applications. In: *Animal Biotechnology (Second Edition)* Academic Press, Editors: A S Verma, A Singh. Chapter 25, 503-522 (2020), ISBN 9780128117101. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811710-1.00023-9>

<sup>25</sup> Pedrioli A., and Oxenius A. Single B cell technologies for monoclonal antibody discovery. *Trends Immunol.* 42(12):1143- 1158 (2021). doi: 10.1016/j.it.2021.10.008.

calidad de datos subóptima, lo que socava el objetivo original de la investigación.

### Opinión del subgrupo de los Comités Nacionales

Los Comités Nacionales firmantes y los autores de este documento concluyeron que la recomendación de EURL ECVAM no proporciona una información equilibrada sobre las limitaciones de los anticuerpos no derivados de animales. Hasta ahora, faltan evidencias científicas que demuestren que los anticuerpos no derivados de animales puedan sustituir completamente la tecnología de hibridomas y los sueros policlonales animales. Existen limitaciones teóricas y prácticas en todas las técnicas actuales para el desarrollo de AcM y AcP. Por lo tanto, una aplicación acrítica y completa de la recomendación durante el proceso de aprobación de experimentos con animales en Europa podría crear un serio obstáculo para el desarrollo futuro de anticuerpos como herramientas diagnósticas, en investigación, para la purificación de compuestos y como terapéuticos.

Los miembros del consejo del ESAC también reconocieron recientemente que «una restricción en el uso de la inmunización hoy, sin esfuerzos sustanciales para mejorar el acceso general a anticuerpos no derivados de animales, dificultaría significativamente la investigación». Además, propusieron que, especialmente para el desarrollo de fármacos, el mejor y más exitoso enfoque sería el uso simultáneo de diferentes métodos (incluida la inmunización) para lograr mayor éxito. Al mismo tiempo, los autores promueven mejorar el acceso a anticuerpos no derivados de animales. La Comisión Europea también subrayó que la Recomendación EURL ECVAM sobre anticuerpos no derivados de animales no propone una prohibición del uso de animales para el desarrollo y la producción de anticuerpos per se. La Directiva 2010/63/UE requiere un escrutinio caso por caso de las propuestas de proyectos para asegurar que un proyecto solo se autorice cuando exista una justificación sólida y legítima para el uso de animales.<sup>26</sup>

Sin embargo, sigue sin estar claro cómo deben proporcionar esta justificación los investigadores en su campo específico en los casos en que falta información sobre la comparación directa de esfuerzos y resultados utilizando los diferentes enfoques —estrategias recombinantes frente a estrategias clásicas de hibridoma—. Por lo tanto, se debe tener cuidado de no generalizar declaraciones obtenidas sobre antígenos individuales o tipos de anticuerpos, a la amplia gama de antígenos y aplicaciones potenciales.

Dentro del subgrupo hubo un entendimiento común de que, en este momento, todas las tecnologías son complementarias<sup>27</sup>, y los investigadores y las empresas deben elegir el método más adecuado según sus objetivos, analizando sus ventajas y desventajas<sup>28</sup>. Los autores y los Comités Nacionales firmantes de este documento creen firmemente que todas las plataformas actuales de descubrimiento de anticuerpos, incluidas las líneas celulares de hibridoma existentes, el *display* de fagos y las

---

<sup>26</sup> FAQs on the EURL ECVAM Recommendation on non-animal derived antibodies, released in 2022, [https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/eurl-ecvam-faqs/frequently-asked-questions-eurl-ecvam-recommendation-non-animal-derived-antibodies\\_en](https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/eurl-ecvam-faqs/frequently-asked-questions-eurl-ecvam-recommendation-non-animal-derived-antibodies_en)

<sup>27</sup> Rossant CJ. et al. Phage display and hybridoma generation of antibodies to human CXCR2 yields antibodies with distinct mechanisms and epitopes. *MAbs* 6(6), 1425-1438 (2014), DOI: 10.4161/mabs.34376

<sup>28</sup> in accordance with Article 38 paragraph 1 (b) of Directive 2010/63/EU: the purposes of the project justify the use of animals. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>

tecnologías de célula B única<sup>29</sup>, tienen ventajas y deben utilizarse en función de la razón de la investigación, el objetivo de interés y la experiencia del investigador.

No obstante, los autores y los Comités Nacionales firmantes de este documento también defienden que los anticuerpos no derivados de animales deberían considerarse y utilizarse si son adecuados y si se demuestra que son al menos equivalentes o mejores para abordar la investigación específica.

Un compromiso exclusivo con el uso de anticuerpos no derivados de animales es prematuro. Dentro de la UE, esto podría implicar desventajas competitivas en investigación básica, diagnóstico y terapéutica, considerando la continuación de la producción tradicional de AcM basada en hibridomas fuera del ámbito legislativo de la UE, lo que ya está trasladando investigadores a países con estándares menos estrictos en protección animal.

### **Medidas para aumentar la adopción de anticuerpos no derivados de animales**

Los autores y los Comités Nacionales firmantes coinciden con la recomendación de EURL ECVAM de que se deben establecer varias medidas para aumentar la adopción de anticuerpos no derivados de animales. Como primer paso, la infraestructura debería modificarse para apoyar una implementación más amplia de técnicas de generación de anticuerpos sin animales. Se debería facilitar el acceso a cursos de formación para investigadores en diferentes niveles de su carrera, de modo que tomen conciencia de las posibilidades de los anticuerpos no derivados de animales y puedan formarse sobre técnicas de ingeniería genética a bajo costo. Además, un mejor y más accesible acceso a anticuerpos no derivados de animales y a bibliotecas de *display* de fagos podría allanar el camino para una implementación más amplia de AcRec.

Las medidas también deberían incluir la creación de programas de investigación nacionales y a nivel de la UE, así como la implementación de instalaciones académicas centrales para comparar los diferentes enfoques en una amplia variedad de antígenos y aplicaciones. Un instrumento de financiación específico a nivel europeo sería de gran utilidad para reunir a los expertos tanto en tecnologías clásicas de AcM/P como en enfoques AcRec, y para concentrar el conocimiento más relevante presente en ambos campos. Se debería fomentar la investigación que compare directamente la tecnología de AcM con bibliotecas de *display* de fagos frente al mismo antígeno, y los resultados de estas investigaciones deberían estar disponibles públicamente.

Los siguientes puntos deberían ser considerados por responsables políticos, instituciones académicas, instituciones no académicas, financiadores y empresas:

1. Las técnicas *in vivo* e *in vitro* para producir anticuerpos son enfoques complementarios, cada uno con sus ventajas y desventajas, y deben utilizarse según la pregunta de investigación, el objetivo de interés y la experiencia del investigador. Para fines específicos de interés, las instituciones y financiadores podrían apoyar el uso paralelo de técnicas *in vivo* e *in vitro*. De esta manera, se incrementará el conocimiento sobre las ventajas y limitaciones de cada técnica

---

<sup>29</sup> Moraes JZ., et al, Hybridoma technology: is it still useful? Current Res Immunol 2, 32-40 (2021) doi: 10.1016/j.crimmu.2021.03.002

y se podrán identificar campos donde los métodos no derivados de animales producen mejores resultados.

2. La adopción generalizada de anticuerpos no derivados de animales se ve parcialmente limitada por la baja disponibilidad de bibliotecas de *display* de fagos y por el conocimiento científico práctico sobre cómo seleccionar mAbs recombinantes óptimos para un objetivo de investigación específico. Se deberían buscar formas de hacer que bibliotecas de *display* de fagos de alta calidad sean accesibles gratuitamente, especialmente para grupos de investigación pequeños, y de introducir programas de formación sin fines de lucro. Se podrían establecer instalaciones centrales conjuntas que proporcionen a los investigadores de diferentes instituciones, los anticuerpos deseados no derivados de animales.
3. Se debería apoyar a los investigadores en el uso de enfoques in vitro. Por lo tanto, la tecnología de desarrollo de anticuerpos mediante *display* de fagos debería formar parte del currículo académico o implementarse en otros programas de enseñanza. Esto debería incluir el uso de bibliotecas tanto no inmunes como inmunes para obtener resultados científicamente sólidos y de alta calidad. El tiempo y los recursos (personal, consumibles) necesarios para llevar esto adelante deben ser asignados por las instituciones y agencias financiadoras para apoyar estos esfuerzos de manera integral.

## MIEMBROS DE LOS COMITÉS NACIONALES Y EXPERTOS EXTERNOS QUE HAN PARTICIPADO EN LAS REUNIONES Y EN LA ELABORACIÓN DE ESTE DOCUMENTO:

- **ALEMANIA**

- **Dr. Bettina Bert**

- Representante del Comité Nacional Alemán, Instituto Federal Alemán para la Evaluación de Riesgos (BfR), Centro Alemán para la Protección de Animales de Laboratorio (Bf3R), Alemania
    - email: [bettina.bert@bfr.bund.de](mailto:bettina.bert@bfr.bund.de)

- **Prof. Dr. Thomas H. Winkler** (invitado por el Comité Nacional alemán como experto científico)

- Centro Nikolaus-Fiebinger de Medicina Molecular de la Universidad de Erlangen-Núremberg, Alemania
    - email: [thomas.winkler@fau.de](mailto:thomas.winkler@fau.de)

- **Prof. Dr. Manfred B. Lutz** (invitado por el Comité Nacional alemán como experto científico)

- Universidad de Würzburg, Instituto de Virología e Inmunobiología, Alemania
    - email: [manfred.lutz@uni-wuerzburg.de](mailto:manfred.lutz@uni-wuerzburg.de)

- **HUNGRÍA**

- **Prof. Dr. Péter Balogh** (invitado por el Comité Nacional húngaro como experto científico)

- Departamento de Inmunología y Biotecnología, Universidad de Pécs, Hungría
    - email: [balogh.peter@pte.hu](mailto:balogh.peter@pte.hu)

- **DINAMARCA**

- **Dr. Erwin L. Roggen**

- CEO de 3Rs Management and Consulting ApS, Lyngby, Dinamarca, representando al Centro Danés 3R y al Comité Nacional
    - email: [ELRo@3rsmc.onmicrosoft.com](mailto:ELRo@3rsmc.onmicrosoft.com)

- **FRANCIA**

- **Dr. Thomas Bouquin** (invitado por el Comité Nacional francés como experto científico)

- Jefe de la Plataforma Global de Investigación de Anticuerpos, Investigación de Moléculas Grandes, SANOFI
    - email: [Thomas.Bouquin@sanofi.com](mailto:Thomas.Bouquin@sanofi.com)

- **LUXEMBURGO**

- **Vicky Binck**

- Veterinario del Ministerio de Agricultura, Luxemburgo
    - email: [vicky.binck@alva.etat.lu](mailto:vicky.binck@alva.etat.lu)

- **BÉLGICA**

- **Prof. Dr. Alban de Kerchove D'Exaerde** (invitado como experto científico por el Comité Regional de Bruselas para la Experimentación Animal)

- Laboratorio de Neurofisiología, Instituto de Neurociencias ULB, Universidad Libre de Bruselas (ULB), Bélgica
    - email: [alban.de.kerchove@ulb.be](mailto:alban.de.kerchove@ulb.be)

- **ESPAÑA**

- **Prof. Dr. África González Fernández** (invitada por el Comité Nacional español como experta científica. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. España).
  - Universidad de Vigo, CINBIO, Campus Universitario de Vigo, España
  - email: [africa@uvigo.es](mailto:africa@uvigo.es)

## COMITÉS NACIONALES QUE APOYAN ESTE DOCUMENTO

- CROACIA
- DINAMARCA
- FINLANDIA
- FRANCIA
- ALEMANIA
- HUNGRÍA
- LUXEMBURGO
- POLONIA
- RUMANIA
- ESPAÑA

### **Miembros del subgrupo del Comité Nacional que no apoyan el documento**

- Los miembros de NCad (Países Bajos) no apoyan este documento.
- Los miembros del Comité Nacional Sueco no apoyan este documento.

### **Comités Nacionales que no adoptaron una posición sobre este documento**

- El Comité Nacional Belga, es decir, los tres Comités Regionales para la protección de los animales utilizados con fines científicos