

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
LICENCIATURA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL

INFORME FINAL

REPRODUCCIÓN DE RATONES BALB/c EN UPEAL- BIOTERIO

PRESTADORA DE SERVICIO SOCIAL: Karla Elizabeth Muñoz Ugalde

MATRICULA: 2172028421

ASESORES INTERNOS:



Dra. Ivonne Michelle Heuze de Icaza

Número económico: 11261



Mtra. Nora Rojas Serranía

Número económico: 13315

Lugar de realización:

Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio-Bioterio
(UPEAL-Bioterio), UAM-Xochimilco

Fecha de inicio y término:

1 de marzo del 2023 – 1 de septiembre del 2023

INDICE

1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 Comportamiento	1
1.2 Ambiente físico	3
1.3 Producción y mantenimiento	4
1.4 Reproducción	5
1.5 Contaminación genética y los controles de calidad	6
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	8
4. ACTIVIDADES REALIZADAS	11
5. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS	11
6. RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIONES	11
7. RECOMENDACIONES	14
BIBLIOGRAFIA	15

INTRODUCCION

El proyecto de servicio social fue realizado en la Unidad de Producción y Experimental de animales de Laboratorio (UPEAL-Bioterio) de la UAM-Xochimilco, durante el periodo del 1 de marzo de 2023 al 1 de septiembre del mismo año. Durante la realización de este proyecto se utilizó la línea genética de ratones BALB/c, la cual es usada para investigaciones biomédicas, además de ser un modelo general multipropósito, se emplea también para el desarrollo de hibridomas, producción de anticuerpos monoclonales e investigación de enfermedades infecciosas. Los animales de laboratorio son necesarios para el avance científico, pero es imprescindible que el uso y manejo de estos sea con fines debidamente justificados, los cuales son evaluados y autorizados por un Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio conocido como CICUAL, el cual cumple con la NOM-062-ZOO-1999 “Especificaciones Técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio” con el propósito de garantizar el bienestar animal. Es importante el papel del médico veterinario en este campo, ya que es el responsable de garantizar las 5 libertades del bienestar animal a través de la aplicación de conocimientos, principalmente en zootecnia y salud animal en la producción, cuidado y uso con fines de investigación y docencia de los animales de laboratorio. Durante este periodo de tiempo la producción total fue de 20,725 ratones, con 10,079 machos y 10,646 hembras, presentándose una producción alta en julio con 3,683 animales y la producción baja se presentó en abril con 3,225 animales. El beneficio social de este proyecto es la producción de la línea genética de ratones BALB/c para fines de investigación y docencia, de acuerdo con las especificaciones solicitadas con relación al peso y edad de los animales definidas en los protocolos aprobados por el CICUAL-UAMX-UAML de la UPEAL-Bioterio, con el objetivo de obtener resultados confiables en la investigación científica.

1. MARCO TEÓRICO

La línea de ratones BALB/c tienen su origen en Nueva York, 1920, desarrollada por H.J. Bagg; son albinos con ojos rosados. Los genotipos de color del pelaje son A/A, b/b y c/c (indica albinismo). La nomenclatura proviene de B: Bagg y ALB: albino. Esta línea es endogámica y se utiliza para investigación, particularmente en inmunología e investigación de enfermedades infecciosas. Este ratón es utilizado como modelo para identificar genes que determinan la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y neoplásicas. Son, en general, sensibles a la luz y poseen susceptibilidad a la ansiedad y al estrés. La mayoría de las subcepas de BALB/c tienen una larga vida reproductiva, lo que resulta en un buen desempeño reproductivo y son relativamente resistentes a la arteriosclerosis inducida por la dieta, característica que les da la utilidad de ser usados como modelo en investigación cardiovascular (Nakamura,2013).

1.1 Comportamiento

En general, el ratón domestico no es agresivo, prefiere intentar evadir en lugar de confrontar, pero, entre líneas hay marcadas diferencias de comportamiento y esto es importante porque en caso de que se presente un cambio de comportamiento anormal puede ser usado como indicador a una enfermedad subyacente (Bothe *et al.*, 2005). Es una especie social, por lo tanto, prefiere estar en grupos, pero a pesar de tener este tipo de comportamiento mantienen una jerarquía (se observa principalmente en los ratones macho de BALB/c), la cual se define a través de peleas en donde se puede ver la perdida de pelo y vibrisas, en donde se puede determinar al ratón dominante por presencia de alopecia regional y perdida de vibrisas (Pritchett-Corning, *et al.* 2015; Heuze, 2022; River, 2023).

El acicalamiento es parte de su comportamiento normal y se toman la mayor parte del tiempo en realizar esta conducta tanto para sí mismos como a otros miembros, pero esta práctica puede llegar a tomarse como una estereotipia causando dermatitis ulcerosa o el arrancamiento de bigotes debido al estrés, dominancia, maternidad (aunque es menos probable en esta), y el afeitado de los bigotes, al ser órganos sensoriales táctiles activos, pueden producir fenotipos neuroconductuales anormales (Berridge, *et al*, 1987; Fentress, 1988; Garner *et al*, 2004; Nicholson, *et al*, 2009; Kalueff, *et al*, 2006; Heuze, 2022; River, 2023).

Los ratones son animales nocturnos, pero también se ha observado que tienen actividad durante el día, aunque es prominente en la noche. Tienen un comportamiento de cría y anidación por lo tanto es imprescindible que tengan abundante material de cama para hacer su nido y fomentar esta conducta, cabe mencionar que esto les ayuda a mantener su temperatura corporal ya que ellos no pueden sudar (Brewer y Cruise, 2000), razón por la cual son más activos en la noche y menos durante el día, debido a que tienen que evitar la hipertermia y para ello también se ayudan de su cola, usada para el intercambio de calor. A los ratones no les gusta los espacios abiertos ya que para ellos es desagradable porque los hace sentir vulnerables debido a que son una especie tipo presa y además pequeña (Pritchett-Corning, *et al*. 2015).

Durante la etapa de reproducción, tienen la capacidad de elegir a sus parejas a través del olor y el comportamiento, se ha visto que los ratones en donde se les da la capacidad de elegir a su pareja tienen un mayor éxito de reproducción (Drickamer, *et al*. 2003; Yamazaki y Beauchamp, 2007). También durante la etapa de amamantamiento las hembras hacen un nido común para colocar a todas sus crías y este comportamiento las hace buenas madres, ya que pueden alimentar a cachorros que no sean de las mismas, tienen preferencia por cuidar crías con las que están relacionadas genéticamente, pero eso no significa que no puedan hacerlo con cachorros con los que no están relacionados (Hayes, 2000; Manning, *et al*. 1995; Dean *et al*. 2006; Benavides, 2023).

1.2 Ambiente físico

Para mantener un desempeño óptimo de los ratones en investigación, docencia y pruebas es necesario prestar atención a todos los aspectos del macro-ambiente (habitación donde se resguardan las jaulas) y el micro-ambiente (la jaula), sanidad, nutrición y el transporte de los animales dentro y fuera de la instalación. Se debe de considerar los siguientes aspectos para el ambiente:

- a) Temperatura y humedad: Estas 2 variables trabajan en conjunto para mantener la temperatura del ratón, la cual para esta línea se considera una temperatura de 21°C +/- 2°C. Humedad relativa entre 55 +/- 10 %, (Heuze,2005)
- b) Ventilación: Debe ser adecuada para mantener un nivel razonable en concentración de oxígeno, minimizar los niveles de contaminantes gaseosos como dióxido de carbono y amoníaco, así como disipar el calor generado por ratones y equipos. Una ventilación entre 10 y 15 recambios de aire por hora (Heuze,2005).
- c) Iluminación: La intensidad de la luz en la habitación durante las horas de trabajo debe ser suficiente para que los humanos operen con seguridad e inspeccionen los ratones, pero no demasiado intensa, ya que niveles más altos pueden causar daño a la retina en animales albinos (La Vail *et al.*, 1987). Un fotoperiodo uniforme luz/oscuridad de 12/12 horas (Heuze,2005).
- d) Ruido por debajo de los 85 decibeles (Heuze, 2005; NOM-062-ZOO-1999)

Las jaulas para ratones de laboratorio deben tener esquinas no redondeadas y estar hechas de un material no poroso y fácil de desinfectar, resistente al impacto y que pueda soportar la exposición frecuente al agua caliente y al detergente durante su paso por el túnel de lavado. Es preferible utilizar jaulas con las medidas adecuadas para almacenar cierto número de ratones, peso y etapa fisiológica, además de no ser opacas, ya que permiten una visualización razonable de los animales, alimento, ropa de cama y agua sin necesidad de abrir la jaula para reducir la manipulación y por lo tanto el estrés (NRC,2011).

El material de nido debe absorber la humedad, libre de astillas y polvo excesivo; mejora el rendimiento reproductivo, proporciona cierto grado de enriquecimiento ambiental para los ratones y puede reducir significativamente los olores y contaminantes para el microambiente como el amoníaco (NRC, 2011).

1.3 Producción y mantenimiento

Es importante una infraestructura adecuada para su manejo y producción, así como ejecutar un programa de controles microbiológicos periódicos, esto debido a que tienen una condición inmunodeficiente, por lo tanto, se tienen que mantener en ambientes donde exista un sistema de barreras sanitarias absolutas. La condición microbiológica de los animales libres de patógenos (SPF, por sus siglas en inglés) indica que tienen un microbiota intestinal propia de su especie y además están libres de patógenos específicos (Maschi, *et al.*, 2011). El mantenimiento de las líneas consanguíneas como lo es BALB/c, se usa un sistema basado en un núcleo reproductor (formado normalmente por 10-20 parejas monogámicas), y una o más colonias de multiplicación o expansión. Al ser consanguínea, se necesita el uso de un sistema de cría en donde esta sea alta y es imprescindible realizar estrictos cruces de hermano con hermana durante 20 generaciones con el fin de mantenerla (Benavides y Guénet, 2003).

Las crías se destetan a los 21 días de edad, pero al tener la capacidad los ratones de amamantar cachorros de otras hembras, se puede optar por separar a las crías jóvenes y dejarlas con las hembras para que terminen su etapa de lactancia y se consiga un adecuado desarrollo, pero procurando que los machos no alcancen la madurez sexual para evitar el apareamiento entre madres e hijos, y no ocasionar un descontrol en la producción de los animales (Pritchett-Corning *et al.* 2015).

1.4 Reproducción

Para mantener producciones programadas se produce el efecto Whitten, el cual consiste en sincronizar el ciclo estral de las hembras al ponerlas en contacto con un macho o bien su olor/orina, permitiendo que la mayoría se encuentre receptiva para el macho a partir del tercer día, después el día del armado de los apareos se colocan las hembras y el macho en una caja aparte permitiendo la reproducción y el mayor éxito de esta para mantener la producción (Benavides y Guénet, 2003).

Es importante mencionar que la producción, calidad espermática, recuperación de la libido (puede ocurrir en 2-4 hrs) son relevantes para una reproducción exitosa y varía entre líneas. La producción espermática no se relaciona con la recuperación de la libido, en las líneas consanguíneas se recomienda mantener a los machos con las hembras durante 7 días para tener un mayor éxito en la reproducción (Dean y Nachman, 2006; Szabo *et al*, 1969).

La forma de saber si se presentó el apareo y eyaculación (esto no indica una gestación), se observa la presencia de un tapón vaginal, el cual tiene una coloración amarilla o blanca y es producido por las secreciones de la glándula de coagulación, vesículas seminales y próstata. Normalmente llena la vagina y proporciona una barrera mecánica pero no lo suficiente para que no ocurra el apareamiento por otro macho. En los ratones se retiene más tiempo este tapón (Dean *et al*, 2006; Szabo *et al*, 1969).

Antes de que se dé el proceso de parto, las hembras tienen comportamiento de anidación, estos nidos son complejos y son diferentes de los que usualmente se construyen (Weber y Olsson, 2008). Frecuentemente los partos se dan en la noche y los cachorros nacen en pocos minutos de diferencia entre unos y otros, dando lugar a que una camada completa se de en el transcurso de 1-3.5 horas (Berry, 1970; Bennett y Vickery, 1970; Fuller *et al*. 1976).

Es necesario indicar lo significativo de la etapa de lactancia en este apartado, ya que esta fase es un factor de estrés fisiológico para los animales dando como consecuencia la supresión del estro o bien prevenir la implantación de blastocitos. Pero durante este periodo, también se puede aprovechar para evaluar el estrés en los roedores, se puede observar que las hembras al amamantar en una posición donde cubra a todos los cachorros pueden indicar que se encuentran temerosas o perturbadas (estrés), en cambio para aquellos animales en donde su posición para amantar puede ser de distintas formas como: parados, sentados o semi-sentados, significa que no se encuentran estresados (Weber y Olsson, 2008; Shoji y Kato, 2006).

1.5 Contaminación genética y los controles de calidad

Para la prevención de la contaminación genética causada por cruza indeseadas, se pueden utilizar las siguientes medidas:

- a) Separación física de las colonias reproductoras. Principalmente de los núcleos de fundación mediante aisladores o en cuartos separados.
- b) Implementar un sistema de cría en donde se minimice el movimiento de animales entre cajas y cuartos.

Los animales utilizados en investigación tienen que ser genéticamente auténticos, para que los resultados sean reproducibles además de obtener la validez científica de los mismos. Esto se logra con un conjunto de técnicas que permite verificar si los roedores a utilizar conservan aún las características genéticas originales de la línea a la que pertenecen o si pasaron por algún cambio debido a cruza accidentales, produciendo contaminación genética (Benavides y Guénet, 2003).

Benavides y Guénet (2003), mencionan que en los Bioterios se deben de realizar controles tipo II periódicamente para animales consanguíneos, este tipo de control consiste en analizar un grupo mínimo de *loci* seleccionados especialmente para

discriminar entre varias líneas, sobre todo se debería de implementar en bioterios donde se reproducen simultáneamente diferentes líneas albinas. Las técnicas de control genético se pueden agrupar de la siguiente manera:

- a) Las que controlan *loci* individuales y
- b) Las que influyen sobre varios *loci* simultáneamente

En la primera clasificación se encuentran las siguientes técnicas: marcadores bioquímicos, inmunológicos, análisis de color de pelaje y la tipificación de microsatélites de ADN. La segunda clasificación contiene las técnicas de los injertos de piel, estudios morfológicos, comportamiento reproductivo y el *fingerprinting* de ADN (Benavides, 2024; Benavides *et al*, 2019).

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

Reproducir ratones BALB/c en la cantidad y características solicitadas, procurando el bienestar animal a través de las buenas prácticas del cuidado y manejo de animales de laboratorio basadas en la NOM-062-ZOO-1999.

Objetivos particulares:

- Capacitación para los protocolos a seguir en el bioterio
- Definir los criterios de selección óptimos para ratones BALB/c en la reproducción

3. METODOLOGÍA

Se recibió la capacitación del médico veterinario encargado de la cría de animales transgénicos y SPF de la línea genética BALB/c que es producida en el cuarto 6 por el MVZ Andrés Mendiola García y MVZ Edgar Juárez, con la asesoría y supervisión de la Dra. Ivonne Michelle Heuze de Icaza. Gradualmente se realizó un cambio entre la alumna del servicio social anterior con el actual, duro un mes para la adaptación y capacitación, su propósito fue que los animales se aclimaten con el nuevo personal y además se me dio la capacitación y asesoría de las rutinas diarias, el manejo de los animales, protocolos a seguir en el bioterio, así como las actividades necesarias para lograr los objetivos del proyecto.

El desarrollo del proyecto consistió en la selección de pie de cría, control de los apareos, partos, y población existente a través de los registros de cada lote de la colonia de ratones BALB/c, mantenida en el cuarto 6 del área de banco genético. El área del banco genético está en la planta baja de la UPEAL-Bioterio, para acceder a ella se utiliza un lector de rostro para registro biométrico digital. Este registra las entradas y salidas del personal y el tiempo que permanece en las diferentes áreas de la UPEAL-Bioterio. Una vez autorizado el acceso se pasa por un sistema de control de acceso que empieza desde las puertas de acceso principal, las cuales cuentan con un sistema de cortinas de aire que funcionan como una primera barrera para evitar la entrada de insectos o agentes contaminantes al interior de las instalaciones. Las puertas de tipo exclusiva que se encuentran en un área restringida para el personal del Bioterio y alumnos de servicio social dan acceso a la recepción, área administrativa, área de baños, bodegas, autoclaves y cuarto de máquinas. Una vez que el personal pasó esta puerta con la autorización de su rostro, se dirige a la zona de baños para realizar el cambio de ropa y portar la indumentaria esterilizada requerida, que consta de overol, escafandra y botas con suela de hule anti-derrapante. Dichas prendas están diseñadas y manufacturadas con tela Chemstat 969 Z Plus de acuerdo con las recomendaciones de “The Institute of Environmental

Science and Technology en “IEST-RP-CC003-2” las cuales pueden ser usadas en Clase ISO4 (clase 10) de bioseguridad y la fábrica entrega certificado de estas.

Una vez que el personal viste el uniforme correctamente, se pisa un tapete biosanitario adhesivo que se encuentra antes de acceder a la regadera de aire, este tapete tiene la función de retener impurezas, suciedad y bacterias de las botas, y se cambia todos los días. Se procede a pasar en la regadera de aire filtrado por filtros HEPA (*High Efficiency Particle Arrestance*) los cuales tienen una eficacia de 99.99%, no permiten el paso de partículas mayores de 0.03 μ . Dicha ducha de aire funciona automáticamente al cerrarse las puertas 30 segundos y no permite la salida hasta que no concluya el proceso de desinfección y solo podrá ingresar al interior de la Unidad de Producción, ya que las demás puertas que dan acceso a la regadera están cerradas. En estas áreas no se permite llevar maquillaje, cadenas ni accesorios de ningún tipo, no se pueden utilizar equipos que produzcan ruidos o timbres que perturben a los animales (radios, teléfonos celulares, radio-localizadores). Posterior a la ducha y ya en el interior del área, se desinfectaron las manos con espuma sanitizante que contiene cloruro de benzalconio al 0.1% marca Nobact de Pharmacal Research Lab, logrando su acción a los 15 segundos.

El sistema de reproducción se llevó en forma monogámica intensiva, siendo esta el acoplamiento sistemático e ininterrumpido entre hermanos y hermanas por más de 20 generaciones. El número de parejas se determinó dependiendo de la demanda de animales, así como su sexo, edad y peso. El destete se realizó entre los 21– 25 días de edad e inmediatamente se efectuó el sexado.

Se escogió el pie de cría hermano-hermano, conforme a los estándares de la especie, después estos animales son alojados en microaisladores estáticos con cajas individualmente ventiladas marca Allentown y LabProducts que tienen un sistema de filtrado HEPA independiente por jaula y 70 cambios de aire por hora, estas jaulas del microaislador son jaulas de polisulfonato de medidas estándar para reproducción con bebedero automático. Se esterilizó cada jaula incluyendo:

encamado de viruta de madera importado beta-chip (marca NEPCO), comedero con alimento para roedor esterilizable y filtro. El alimento a proveer en los roedores fue marca LabDiet 5001, el cual sirve para etapa de mantenimiento.

Formación de los apareos:

1. Selección de animales óptimos para el pie de cría.
2. Colocación de un macho y 3 hembras (sistema de cría harem) por jaula.
3. Se registro todos los eventos conforme a los registros preestablecidos en la UPEAL-Bioterio
4. Todas las jaulas, viruta y bebederos se cambiaron una vez a la semana por material higienizado y estéril para garantizar el bienestar animal.

Los cuartos del banco genético cuentan con pintura epóxica con productos biocidas para evitar contaminaciones por el subsuelo, además se desinfectan pisos, paredes y techos, estos contienen filtros HEPA terminales para purificación del aire. Se cuenta con un sistema automatizado integral de ventilación, aire acondicionado y calefacción (SVAAC) el cual es monitoreado las 24 horas del día. La temperatura se debe de mantener a 21°C +/- 3 con una humedad de 40 a 60%, estos parámetros se imprimen en registros semanales para la certificación. El fotoperiodo de los animales debe de ser 12 horas luz y 12 horas oscuridad controlado en forma automática por timers digitales programados, conforme a las especificaciones de la NOM-062-ZOO-1999. El agua proporcionada es filtrada y purificada con ozono para evitar que los animales se contaminen con agentes infecciosos, ésta se monitorea cada tres meses y se desinfectan las tuberías cada mes con aumento de la cantidad de ozono.

4. ACTIVIDADES REALIZADAS

Durante el mes de febrero y marzo se realizó la recopilación bibliográfica. En el mes de marzo se recibió la capacitación por parte del personal para los protocolos a seguir en el bioterio. Durante el periodo de marzo a septiembre se aplicó lo aprendido en la capacitación; manejo en la reproducción, crianza, destete y eutanasia de animales que terminaban su ciclo zootécnico, así como de aquellos con presencia de alguna malformación o cualquier cambio que se observara en su comportamiento. Siempre se procuró el bienestar animal de los roedores durante toda su etapa reproductiva.

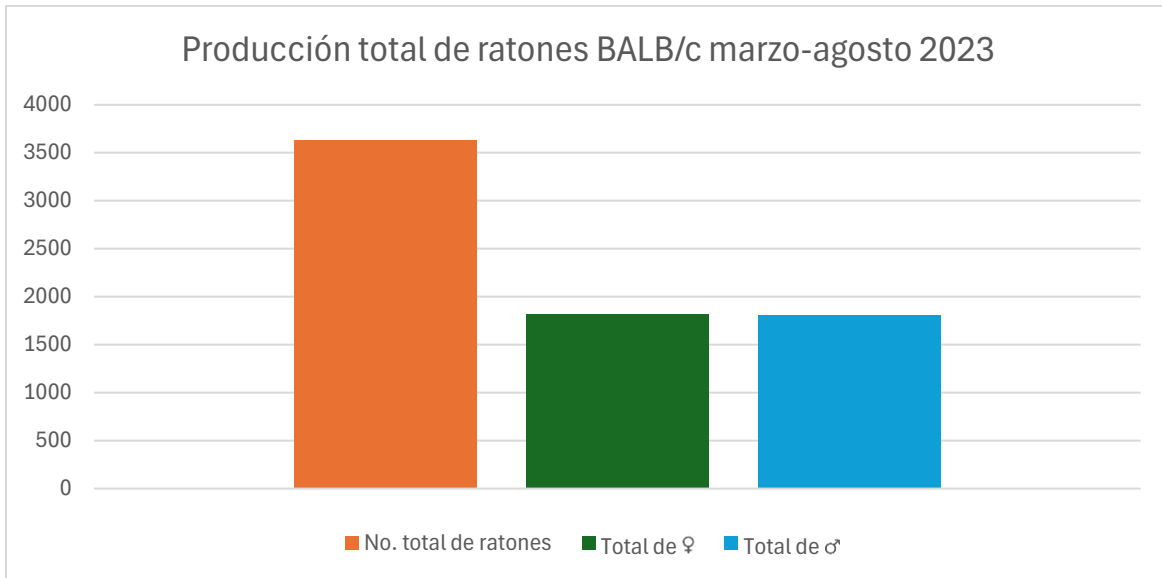
La desinfección del cuarto 6 se llevó a cabo durante el mes de julio y el examen coproparasitológico se efectuó en los meses de agosto y septiembre para monitorear la calidad microbiológica de los animales.

5. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

Se cumplió con los objetivos específicos al realizarse los apareos de la línea genética del ratón BALB/c, para posteriormente elaborar las fichas de registros por lote para llevar el registro del total de la producción con lo cual se cumple el objetivo general y la meta, lo que garantizó la producción de ratones BALB/c y se cubrió al 100% la demanda para su aportación a la investigación científica, generando resultados confiables en la experimentación, pruebas o su uso en la docencia.

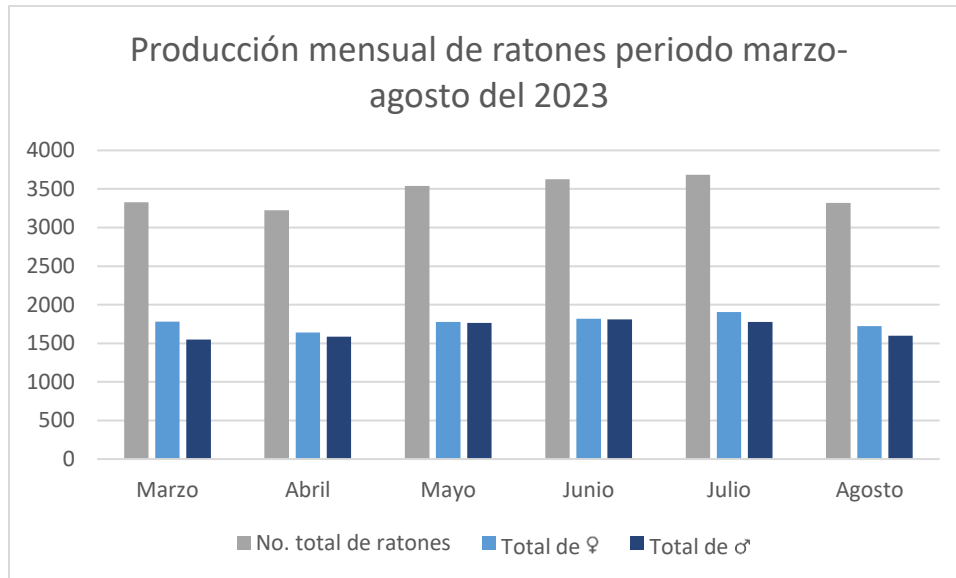
6. RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIONES

En la gráfica 1 se muestra la producción durante el periodo de marzo-agosto, con una producción total de 20,725 animales de los cuales fueron destetados 10,079 machos y 10,646 hembras.



Gráfica 1. Producción total de ratones BALB/c durante el periodo de marzo-agosto 2023.

Se observa mayor número de hembras destetadas con 10,646 animales. Se presento una producción muy alta en el mes de julio con 3,683 animales, y la producción más baja fue en abril con 3,225 animales, esto se debió a un evento social que se presentó en la UAM-X en donde no se permitía la entrada a las instalaciones por lo tanto se tuvo que reducir la producción para optimizar el tiempo y procurar el bienestar animal de los animales existentes en el área de banco genético (gráfica 2).



Gráfica 2. Producción mensual periodo marzo-agosto del 2023. Se observa una producción más alta durante el mes de julio con 3,683 ratones y la más baja en abril con 3,225 ratones.

En el transcurso de la realización de este proyecto se observó la alta incidencia de peleas por parte de los machos al colocarlos en cajas luego de su separación con las hembras para su reproducción, este tema puede dar lugar a futuras investigaciones en la búsqueda de estrategias para disminuirlas, y así evitar la pérdida de machos potenciales para la reproducción y procurar el bienestar animal, si bien es común que es parte del comportamiento de los ratones no se puede descartar la oportunidad de indagar sobre estrategias de hacer una mejora en estos ámbitos se implementó el uso de talco aplicado en el encamado, papel toalla y conos de cartón, lo que ayudó a disminuir estas agresiones.

De acuerdo con los objetivos y metas desempeñadas se infiere que la producción realizada en la UPEAL - Bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco es la apropiada al efectuar con todas sus entregas de ratones BALB/c para la investigación científica y así facilitar a la ciencia el conocimiento en las distintas experimentaciones, que posteriormente mejoran la calidad de vida del hombre y de los animales.

Se concluye que la UPEAL-Bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, tiene protocolos, equipo, instalaciones y personal capacitado para la reproducción y mantenimiento de BALB/c, siguen la NOM-062-ZOO-1999 “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”, consiguiendo que hasta la fecha sea un Bioterio autorizado por SADER - SENASICA, el cual proporciona, en este caso, roedores de la línea genética de BALB/c con altos estándares de calidad nacional e internacional.

7. RECOMENDACIONES

- Tener un plan de producción para casos como huelgas, paros, etc., eventos de causa mayor que impidan la entrada a las instalaciones, así como la entrega de animales.
- Tener mayor cantidad de material, con respecto a cajas, rejillas y filtros
- Organización por parte del personal para el empleo de viruta y alimento.
- Organización o implementación de un registro para el uso de área de lavado y la autoclave
- Uso de programas de software para llevar un mejor control en la producción, ya que se manejan cantidades muy altas debido a su alta demanda de esta línea genética.
- Implementación de más estrategias para disminuir la agresión entre machos al separarlos de las hembras para la reproducción.

BIBLIOGRAFIA

1. Benavides F., (2024) Memorias de ExpoBioterio 2024 Costa Rica. ACTUALIZACIÓN EN EL USO DE LA NOMENCLATURA ESTÁNDAR EN RATAS Y RATONES.
2. Benavides F., Guénet J.L (2003) Manual de genética de roedores de laboratorio, principios básicos y aplicaciones. Universidad de Alcalá. SECAL. Edit. Universidad de Alcalá de Henares. pp. 66, 68, 69, 115 – 125.
3. Benavides F., Rüllicke T., Prins J., Bussell J., Scavizzi F., Cinelli P., Herault Y., Wedekind D. (2019). Aseguramiento de la calidad genética y seguimiento de ratones y ratas de laboratorio: Informe del Grupo de Trabajo FELASA. *Animales de laboratorio*, 54(2), pp.135-148.
4. Benavides Fernando. Memorias Congreso ExpoBioterio Hybrid 2023. “Roedores anónimos: no sólo del ratón vive la ciencia”. México 14 – 16 junio 2023 <https://www.expobioteriosvirtual.com/>
5. Bennett, J. P. & Vickery, B. H. (1970). *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals* (ed E. S. E. Hafez) pp. 299-315
6. Berridge, K. C., Fentress, J. C. & Parr, H. (1987). *Natural syntax rules control action sequence of rats*. *Behav Brain Res* Vol 23, pp. 59-68
7. Berry, R. J. (1970). *The natural history of the house mouse*. *Field Studies* 3, pp.219-262
8. Bothe, G. W. M., Bolivar, V. J., Vedder, M. J., and Geistfeld, J. G., (2005) *Behavioral differences among fourteen inbred mouse strains commonly used as disease models*, *Comp. Med.*, pp. 55, 326.
9. Brewer, N. R., and Cruise, L. J., (2000) *Mammalian thermoregulation: species differences*, *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.*, 39, p. 23.
10. Dean, M. D., Ardlie, K. G. & Nachman, M. W. (2006) *The frequency of multiple paternity suggests that sperm competition is common in house mice (Mus domesticus)*. *Mol Ecol* 15, p. 4141-4151.
11. Drickamer, L. C., Gowaty, P. A. & Wagner, D. M. (2003) *Free mutual mate preferences in house mice affect reproductive success and offspring performance*. *Animal Behaviour* 65, pp. 105-114

12. Fentress, J. C. (1988). *Expressive contexts, fine structure, and central mediation of rodent grooming*. Ann N Y Acad Sci 525, pp. 18-26
13. Fuller, G. B., McGee, G. E., Nelson, J. C., Willis, D. C. & Culpepper, R. D. (1976) *Birth sequence in mice*. Lab Anim Sci 26, pp.198-200
14. Garner, J. P., Dufour, B., Gregg, L. E., Weisker, S. M. & Mench, J. A. (2004). *Social and husbandry factors affecting the prevalence and severity of barbering ('whisker trimming') by laboratory mice*. Applied Animal Behaviour Science 89, pp. 263-282
15. Hayes, L. D. (2000) *To nest communally or not to nest communally: a review of rodent communal nesting and nursing*. Anim Behav 59, pp. 677-688
16. Heuze, I. (2005) Manual de procedimientos de la Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio. UPEAL-BIOTERIO, UAM-X. México, D.F. p. 5-6
17. Heuze, I. (2022) Procedimiento operacional de trabajo. UPEAL-BIOTERIO, UAM-X. México, D.F. p.7
18. Heuze, I. (2022) Memorias de ExpoBioterio 2022. Sistema Vibrisal en roedores. Medellín Colombia.
19. Kalueff, A. V., Minasyan, A., Keisala, T., Shah, Z. H. & Tuohimaa, P. (2006). *Hair barbering in mice: implications for neurobehavioural research*. Behav Processes 71, pp. 8-15
20. La Vail, M. M., Gorrin, G. M., and Repaci, M., (1987) *Strain differences in sensitivity to light-induced photoreceptor degeneration in albino mice*, Curr. Eye Res.,16, p. 825.
21. Manning, C. J., Dewsbury, D. A., Wakeland, E. K. & Potts, W. K. (1995). *Communal nesting and communal nursing in house mice, Mus musculus domesticus*. Animal Behaviour 50, pp. 741-751
22. Maschi, F., Principi, G., Rogers, E., Ayala, M., Cagliada, P., Carbone, C. (2011). *Modelo de inmunodeficiencia: el ratón BALB/c. Cg-Fox1nu*. Revista Química Viva, (1), 214-218. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86322531007>. E-ISSN: 1666-7948

23. Nakamura, H. (2013). *BALB/c mouse*. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 1, pp.290–291. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374984-0.00133-9>
24. Nicholson, A., Malcolm, R. D., Russ, P. L., Cough, K., Touma, C., Palme, R., & Wiles, M. V. (2009). *The response of C57BL/6J and BALB/cJ mice to increased housing density*. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, 48(6), pp. 740–753.
25. NOM-062-ZOO-1999 (2001). Norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial.
26. Pritchett-Corning, K. R., Chou, S. T., Conour, L. A., & Elder, B. J. (2015). *Guidebook on mouse and rat colony management*. Charles River Laboratories. pp. 8-13, 47-50 Acceso en: mayo 15, 2024, <https://p.widencdn.net/ptsr7n/RM-Mouse-and-Rat-Colony-Management-web>
27. River, C. (2023). *Research Models & Services Catalog 2023*, Vol. 6, p. 35. https://criver.widen.net/s/kxshfwsbkx/rms23uscatalog?gl=1*18bikzz*_ga*MjE5ODg3NzYyLjE2OTcxMzE4OTQ.*_ga_KV8JBCLFQ1*MTY5NzEzMTg5My4xLjEuMTY5NzEzMjY3NS4wLjAuMA.
28. River, C. *BALB/C Mice*. Charles River. <https://www.criver.com/products-services/find-model/balbc-mouse?region=3616> Acceso en: 18 de agosto, 2023
29. Shoji, H. & Kato, K. (2006) *Maternal behavior of primiparous females in inbred strains of mice: a detailed descriptive analysis*. *Physiol Behav* 89, pp. 320-328
30. Szabo, K. T., Free, S. M., Birkhead, H. A. & Gay, P. E. (1969) *Predictability of pregnancy from various signs of mating in mice and rats*. *Lab Anim Care* 19, pp. 822-825
31. Weber, E. M. & Olsson, I. A. S. (2008). *Maternal behaviour in Mus musculus sp.: An ethological review*. *Applied Animal Behaviour Science* pp. 114, 1-22
32. Yamazaki, K. & Beauchamp, G. K. (2007). *Genetic basis for MHC-dependent mate choice*. *Adv Genet* Vol.59, pp.129-145