

ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE:

(II): APLICACIONES

M^a DE LOS ÁNGELES PEÑARRANDA¹,
FERNANDO RSENSIO²

¹ Doctora en Veterinaria

² Doctor en Veterinaria

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

La biotecnología incluye "cualquier técnica que utilice organismos vivos o parte de esos organismos para fabricar o modificar productos, mejorar plantas o animales o para desarrollar microorganismos para usos específicos" (Rodríguez-Villanueva, 1986).

La aplicación de metodologías de ingeniería genética en biotecnología para la cría y producción de animales tiene como finalidad la obtención de animales modificados genéticamente con características singulares que mejoran, complementan o perfeccionan las condiciones de los ancestros originales, denominados wild-type, de los que parten las líneas transgénicas.

Hay múltiples razones que respaldan la necesidad de criar y producir animales transgénicos, entre ellas podemos destacar:

1. Avanzar en el conocimiento y descifrar el código genético.
2. Estudiar el control genético de los procesos fisiológicos.
3. Construir modelos genéticos de enfermedades.
4. Mejorar la producción animal, enriqueciendo sus rasgos y consiguiendo nuevos productos

Dentro de este contexto general, la biotecnología ha incorporado la modificación genética en animales como una herramienta más, utilizada en:

- a) Ciencia básica
- b) Biomedicina (modelos animales de enfermedades humanas, donación de órganos para xenotrasplantes)
- c) Industria farmacéutica (animales transgénicos como biorreactores para la síntesis de proteínas de alto valor y como biosensores)

d) Zootecnia (mejora de los caracteres productivos; resistencia a enfermedades, etc.)

Desde que aparecieron publicados los primeros trabajos sobre animales transgénicos, hace casi cuarenta años, se han sugerido una gran variedad de aplicaciones. Muchas de estas posibles aplicaciones están todavía pendientes de que los científicos y los empresarios resuelvan los desafíos técnicos y quizá algunas de ellas nunca se llegarán a materializar. Sin embargo, varias líneas de investigación si han tenido éxito y, de hecho, ya se comercializan animales que son producto de la utilización de tecnologías transgénicas.

I. ESTRATEGIAS DE PRODUCCIÓN DE ANIMALES TRANSGÉNICOS

Antes de describir las principales aplicaciones de los organismos modificados genéticamente debemos recordar que hay dos estrategias básicas en la producción de animales transgénicos: las estrategias que persiguen conseguir un animal que tendrá una función que no tenía su predecesor y las que producen animales que han perdido alguna de las funciones propias de los "wild type".

La primera se basa en que el cambio de función se consigue añadiendo un fragmento clonado de ADN al genoma de un animal. La segunda estrategia, consiste en diseñar animales transgénicos a los que se les inducen pérdidas de función, eliminando algún gen en concreto.



Conejo albino transgénico, con un gen de medusa que sintetiza proteína verde fluorescente (GFP).

Ambas tienen objetivos similares:

1. La expresión de productos genéticos que anteriormente no existían
2. La sobre-expresión de genes que sí que se encontraban previamente en el genoma
3. La síntesis de proteínas en células, tejidos u órganos diferentes a los habituales
4. La alteración de la regulación de sistemas enzimáticos o rutas metabólicas determinadas.

Tanto en una estrategia como en la otra, es fundamental asegurar la habilidad para romper las cadenas e introducir, o extraer, los genes en lugares diana específicos ya que la eficacia del procedimiento depende de la posibilidad de reproducir las modificaciones que se persiguen y esto no se podrá conseguir si no somos capaces de garantizar la fiabilidad de la transferencia.

2. APLICACIONES DE LOS ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Con la pretensión de estructurar este artículo de manera didáctica y anticipando que la clasificación que proponemos puede resultar artificiosa, vamos a distribuir las aplicaciones de los OMGs en cuatro grupos:

Aplicaciones orientadas a la investigación en ciencia básica

Aplicaciones con interés en salud humana y biomedicina

Aplicaciones que está desarrollando la industria farmacéutica

Aplicaciones en producción ganadera

2.1. APLICACIONES EN CIENCIA BÁSICA

La producción de organismos transgénicos ha supuesto un gran avance técnico en el estudio de la Biología ya que permite cambiar la composición genética de un animal proporcionando una mutación inmediata, inducida y dirigida, y de esta manera el investigador puede interpretar las funciones específicas de cada gen y conocer la maquinaria celular que interviene en su expresión. La participación de los animales transgénicos en la investigación en biotecnología, está siendo fundamental para entender los mecanismos de regulación genética y la biología del desarrollo. La tecnología transgénica ha proporcionado avances significativos y ofrece enormes posibilidades de futuro en otras áreas: estudio de la función de los genes involucrados en el desarrollo del cáncer (oncogenes) y de los virus oncogénicos, investigación



Terneras clónicas que producen inmunoglobulinas humanas

"Las tecnologías transgénicas han evolucionado desde sus inicios para aumentar en eficacia y eficiencia, mejorando la precisión de sus intervenciones"

de los mecanismos de regulación y de la interacción de las células en el sistema inmunitario y estudio de los mecanismos de control del crecimiento. También son de gran utilidad los animales transgénicos para el avance de la biología del desarrollo, porque permiten conocer las interacciones núcleo-citoplasma y que efecto tiene la ubicación de los genes, dentro del cromosoma, en su expresión.

Se pueden diseñar animales modificados genéticamente para estudiar genes concretos. Esto lo podemos conseguir observando en el animal transgénico las consecuencias "in vivo" de la modificación de su genoma:

- Con la introducción de un nuevo gen, creando un transgénico.
- Con la eliminación de un gen, creando un Knockout.
- Con la regulación de ese gen, ya sea aumentando su expresión, disminuyéndola o, incluso, suprimiéndola, mediante transgénicos, Knockouts y Knockins inducibles.

El estudio de los efectos biológicos derivados de estas manipulaciones genéticas, permite obtener información sobre el papel biológico del gen en el organismo.

En conclusión, la creación de animales modificados genéticamente en ciencia básica permite:

- La identificación de genes, el conocimiento de su estructura, función y regulación.
- La manipulación de la expresión de génica "in vivo".
- El estudio de los procesos involucrados en la síntesis proteica.
- El estudio de procesos fisiológicos específicos.
- El estudio, a nivel molecular, del desarrollo embrionario y su regulación.

2.2. APLICACIONES EN BIOMEDICINA

El Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua define la biomedicina como "la medicina clínica basada en los principios de las ciencias naturales, como la biología, la biofísica, la bioquímica, etc."

Podríamos definir el concepto de biomedicina de una manera menos formal diciendo que es una parte de la medicina que integra, de manera interdisciplinar, los conocimientos de las ciencias básicas para aplicarlos en el desarrollo de la investigación en todos los campos de la medicina.

En este contexto, la creación de animales modificados genéticamente en biomedicina permite:

- El desarrollo de modelos animales para el estudio de enfermedades humanas.
- La utilización de animales modificados genéticamente como donantes de órganos para humanos: xenotrasplantes.
- La utilización de animales transgénicos en terapia génica.

2.2.1. Desarrollo de modelos animales para el estudio de enfermedades humanas.

El genoma humano, secuenciado en 2004, tiene entre 20.000 y 25.000 genes responsables de la formación y del mantenimiento del cuerpo humano. Gran parte de las enfermedades humanas tienen una base hereditaria y están causadas por mutaciones de genes. Por otra parte, existe una gran concordancia entre el genoma de las diferentes especies de mamíferos por lo que, los modelos animales transgénicos, son de gran ayuda para comprender el papel de los genes en el desarrollo de una enfermedad o para reproducir enfermedades humanas en animales, con el fin de investi-

CARACTERÍSTICAS DE UN MODELO ANIMAL IDEAL PARA BIOMEDICINA

- FACILIDAD DE CRÍA EN CAUTIVIDAD
- TIEMPOS DE REPRODUCCIÓN CORTOS
- DESCENDENCIA NUMEROSA
- DISPONIBILIDAD DE MÉTODOS DE MANIPULACIÓN GENÉTICA Y EXPERIMENTAL
- ELEVADO NÚMERO DE GENES CONSERVADOS RESPECTO AL SER HUMANO

gar nuevos tratamientos. Existen modelos transgénicos animales para el estudio de una amplia variedad de enfermedades humanas.

Las características de un modelo animal ideal son:

- Facilidad de cría en cautividad.
- Tiempos de reproducción cortos.
- Descendencia numerosa.
- Disponibilidad de métodos de manipulación genética y experimental.
- Elevado número de genes conservados respecto al ser humano.

La aplicación de la tecnología transgénica ha sido particularmente útil para el examen de la importancia de la expresión de determinados genes en la etiopatogenia de gran número de enfermedades. Con frecuencia aparecen en los medios de comunicación noticias que recogen nuevos descubrimientos en los que están implicados animales transgénicos, es bien conocido que el desarrollo de modelos animales ha sido básico para el avance en el conocimiento de los oncogenes y los virus oncogénicos, pero hay otros muchos ejemplos de avances científicos en los que los ratones transgénicos son también herramientas importantes.

Para algunas enfermedades, los ratones Knockout son modelos adecuados, pero los ratones y los huma-



AÑO	HITOS EN LA TRANSGÉNESIS DE GANADO	REFERENCIA
1985	Cerdo y oveja transgénicos	Hammer et al.
1986	Embriones clónicos por transferencia nuclear en ganado ovino	Willadsen
1991	Transgénesis en ganado lechero	Krimpenfort et alt.
1991	Ovejas transgénicas que producen leche modificada	Wright et alt.
1992	Cerdos transgénicos resistentes a infecciones virales	Muller et alt.
1994	Cerdos que expresan un inhibidor del sistema de complemento humano	Fodor et alt.
1997	Clonación por transferencia nuclear en ovino (Dolly)	Wilmut et alt.
1997	Producción de ganado transgénico, modelo de enfermedades humanas	Peters et alt.
1998	Ganado bovino transgénico conseguido por transferencia nuclear	Cibelli et alt.
2000	Ganado ovino transgénico conseguido por "gene targeting"	McCreath et alt.
2001	Cerdos transgénicos "ecológicos"	Golovan et alt.
2002	Tenera con cromosoma artificial humano	Kuroiwa et alt.
2003	Vacas transgénicas que producen leche con proteínas alteradas	Brophy et alt.
2004	Inactivación secuencial de 2 genes en ganado bovino	Kuroiwa et alt.
2005	Vacas transgénicas resistentes a infecciones bacterianas	Wall et alt.

nos difieren significativamente en su anatomía, fisiología y modo de vida por lo que el uso del ratón como modelo genético ha demostrado algunas limitaciones con respecto al estudio de numerosos caracteres humanos. Los animales de granja, tales como cerdos, ovejas y ganado vacuno, podrían ser modelos más apropiados para evitar algunos problemas, como por ejemplo el requerimiento de periodos de observación más largos en el estudio de muchas enfermedades humanas. Se han usado cerdos transgénicos como modelo experimental en estudio de la retinitis pigmentosa. También se ha estudiado en modelos porcinos la alteración del factor de liberación de la hormona del crecimiento, que se observa en pacientes con síndrome de Turner, enfermedad de Crohn, insuficiencia renal y retraso de crecimiento intrauterino. Una diversidad de enfermedades neurodegenerativas, como el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o el insomnio familiar fatal, debidas a una alteración en la proteína príon celular (PrPc), han sido estudiadas en modelos transgénicos de ratón y ganado vacuno, creando incluso animales resistentes a estas patologías.

También se han utilizado ratones transgénicos, conejos, ovejas y cerdos como modelos para examinar el crecimiento postnatal de los mamíferos. Se han incorporado en los animales los genes que expresan la Hormona del Crecimiento (GH) y los factores de crecimiento análogos a la insulina. Esto ha permitido el estudio de la expresión crónica de estas hormonas, independientemente de la regulación normal. Los resultados han demostrado que el aumento de GH conlleva la mejora de las tasas de crecimiento y la eficiencia alimentaria en ganadería, si bien, todavía se acompaña de efectos secundarios indeseables como el aumento de la incidencia de artritis y el engrosamiento de los huesos.

"Aunque cada descubrimiento abre las puertas a nuevos hallazgos, todavía son muchos los problemas que hay que resolver"

Son innumerables las líneas de investigación que utilizan animales transgénicos como modelos con resultados iniciales prometedores. El estudio del envejecimiento, la aterosclerosis, la diabetes, el Síndrome de Parkinson o las enfermedades cardiovasculares, son algunos ejemplos de campos en los que la investigación con estos reactivos biológicos puede dar réditos en los próximos años.

2.2.2. Utilización de animales modificados genéticamente como donantes de órganos para humanos: xenotrasplantes.

Desde que el Doctor Barnard hiciera su primer trasplante de corazón, la técnica del trasplante de órganos se ha generalizado en la práctica médica, habiendo alcanzado altísimos niveles de perfección. Sin embargo, uno de los retos pendientes es el de la desproporción entre la oferta y la demanda: Desgraciadamente, muchos pacientes mueren antes de tener acceso al trasplante deseado y aún cuando nuestro país sigue a la cabeza del ranking mundial en donación de órganos, la creciente tendencia en la disminución de los fallecimientos por accidente de circulación y el aumento de la esperanza de vida, hacen prever que este desequilibrio va a ser insalvable a medio plazo si no aplicamos técnicas innovadoras para aumentar el número de órganos trasplantables. Por ello, la posibilidad de recurrir a especies animales como donantes de órganos se planteó hace ya muchos años. De hecho, entre los años 1964 y 1995, se realizaron 32 xenotrasplantes de riñón, corazón, hígado y médula ósea procedentes mayoritariamente de chimpancé y mandril, con un resultado negativo en todos los casos. La utilización de órganos procedentes de mono tenía la lógica de su proximidad evolutiva

va con la especie humana, pero la diferencia de tamaños de los órganos entre las especies suponía un serio inconveniente. Actualmente, diversos estudios han demostrado que el cerdo es el animal considerado la mejor elección como donante de órganos para los humanos. Esta afirmación se basa en que: a) sus órganos son similares en tamaño, anatomía y fisiología a los órganos humanos; b) los cerdos crecen rápidamente y son una especie prolífica; c) el mantenimiento de altos estándares higiénicos es posible a un coste relativamente bajo; d) se han establecido técnicas de transgénesis para modificar la inmunogenicidad de las células y los órganos porcinos y evitar así el rechazo de su trasplante a humanos. Las causas principales que origina la existencia de obstáculos inmunológicos en los xenotrasplantes incluyen: 1) la respuesta de rechazo hiperagudo, que ocurre en segundos o en minutos tras el trasplante; 2) el rechazo vascular agudo, que ocurre en días; 3) y el rechazo celular, potencialmente crónico, que ocurre semanas tras el trasplante.

Se han desarrollado numerosas aproximaciones transgénicas para superar la respuesta inmunológica que activa la cascada del complemento, que se desencadena por la acción del complejo antígeno-anticuerpo y es la responsable de la inducción de las respuestas de rechazo hiperagudo y de rechazo vascular agudo. Entre ellas están la producción de cerdos transgénicos que expresan proteínas humanas que inhiben la cascada del complemento y la creación de cerdos Knockout para las estructuras antigénicas de superficie celular de los órganos porcinos que desencadenan el rechazo.

Sin embargo, el punto crítico para la aplicación de los xenotrasplantes es el peligro de transmisión de zoonosis a través de los órganos trasplantados. Además, en los últimos años, el progreso acelerado que se ha producido en la investigación con células madre humanas, como medio de producir tejidos y órganos humanos para trasplantes, ha reducido de una manera significativa el esfuerzo destinado a la investigación en xenotrasplantes.

Una aplicación excepcional de la ingeniería genética en ganadería, y en particular de la tecnología transgénica, es la producción de células, tejidos u órganos que contienen antígenos o proteínas humanas que les confieren biocompatibilidad y, por tanto, les hacen aptos para utilizarlos en xenotrasplantes y en otros usos biomédicos. Los ejemplos en los que ha participado la especie porcina incluyen la producción de células pancreáticas, para segregar



Lechonas knockout clonadas que carecen del gen que provoca el rechazo del sistema inmunitario humano.

insulina; células dopaminérgicas para el tratamiento de Parkinson; hemoglobina humana para sangre artificial; hepatocitos para hígados artificiales; células madre hematopoyéticas para el tratamiento de la leucemia o algunas formas de anemia, y corazones, pulmones, riñones, hígados y córneas para trasplantes de órganos. Además, existen líneas celulares específicas derivadas de animales transgénicos de utilidad para otros usos en biomedicina o para la fabricación de productos con aplicaciones en biotecnología.

2.2.3. Utilización de animales transgénicos en terapia génica.

Por terapia génica se entiende el proceso por el cual se transfiere material genético nuevo en el interior de las células de un individuo dando lugar a un efecto terapéutico, que se puede conseguir por la activación o la supresión de alguna función fisiológica que está relacionada con la patogenia de la enfermedad.

En la actualidad, el término terapia génica engloba procesos de naturaleza preventiva y otros relacionados con el avance de la investigación en biomedicina de tal manera que en algunos ámbitos se ha puesto en cuestión la idoneidad del término de terapia génica y se propone el concepto de transferencia génica, que incluiría tanto los procedimientos de ingeniería genética relacionados con la prevención, el diagnóstico y la terapia de patologías humanas, como aquellos orientados a la investigación básica o translacional.

Los experimentos de terapia génica que utilizan animales tienen tres objetivos generales: conocer la fiabilidad y seguridad de los vectores, estudiar la eficacia de la transferencia de los genes problema y ensayar nuevas terapias para curar la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que, antes de la aprobación de cualquier fármaco o procedimiento terapéutico para su comercialización, se requiere su validación en animales en la fase preclínica de los ensayos.

Entre las líneas celulares derivadas de animales transgénicos de uso en biomedicina, podemos citar la utilización de cultivos celulares de dermis de animales transgénicos que se utilizan como vehículos en terapia génica. También se están desarrollando ratones transgénicos para abordar estrategias terapéuticas basadas en terapia génica en las que se manipula *in-vivo* la carga genética del páncreas de ratones y perros diabéticos. La transferencia directa de los genes a las células, del pán-

"Hay factores externos a la secuencia del genoma que tienen una influencia trascendente en aspectos claves de la vida y que hoy desconocemos"

creas de los animales se realiza mediante vectores virales que infectan los islotes pancreáticos.

2.3. APLICACIONES EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA

2.3.1. Uso de animales modificados genéticamente como biorreactores para la síntesis de proteínas recombinantes de alto valor con aplicaciones terapéuticas ("granjas farmacéuticas" o "granjas moleculares").

Una importante aplicación de los transgénicos es la producción de proteínas terapéuticas para uso clínico en humanos. A través de la ingeniería genética se pueden producir proteínas de animales, plantas o microorganismos en la leche de los mamíferos. Por ejemplo, es posible expresar proteínas de alto valor farmacéutico en la leche de ratones, conejos, cerdos, cabras y ovejas. Una de las ventajas de la síntesis de proteínas en la glándula mamaria es la capacidad que tienen sus células secretoras de modificar correctamente las proteínas para que sean biológicamente activas y, a continuación, secretarlas en grandes cantidades a través de la leche. También se pueden producir proteínas terapéuticas en los huevos de las gallinas, si bien en cantidades más pequeñas. Se puede orientar la fracción de albúmina mediante construcciones transgénicas y obtener la consiguiente cosecha de proteínas que estarán presentes en la clara del huevo. El huevo tiene la ventaja sobre la leche de que los gastos de alojamiento y mantenimiento de los animales son menores, si bien la producción de proteínas es mucho menor.

Los genes que codifican determinadas proteínas con valor farmacéutico, como el Factor de Coagulación IX, para el que los hemofílicos son genéticamente deficientes, pueden ser incorporados en la carga genética de ovejas, cabras o vacas transgénicas para que lo segreguen en su leche pudiendo posteriormente recuperarlo, purificarlo y administrarlo a los hemofílicos como terapia. Algunos otros ejemplos importantes son la $\alpha 1$ antitripsina para el tratamiento del enfisema; la proteína C para limitar la formación del coágulo; la albúmina sérica humana para los productos sustitutivos artificiales de sangre, y los antígenos de hepatitis para la producción de vacunas.

Debido a su alto coste, la producción de animales transgénicos, tales como cerdos, cabras, ovejas y ganado vacuno, debe proporcionar un elevado beneficio para que la inversión sea económicamente rentable. Por esta razón, la producción de sustancias de alto valor para la industria farmacéutica es, en la actualidad, la principal y la más prometedora aplicación para la transgénesis animal. A pesar de los bajos costes de producción de biomoléculas en microorga-

nismos, como bacterias y levaduras, estos organismos no ejecutan de forma correcta muchas de las modificaciones post-traduccionales que requieren las proteínas, o no permiten el adecuado plegamiento de las mismas, por lo que no se obtienen proteínas humanas completamente funcionales. Muchos polipéptidos humanos pueden producirse en cultivos de células de mamíferos que sí permiten recuperarlos con su funcionalidad completa; pero, estos sistemas de cultivos celulares in vitro, debido a su baja capacidad productiva, generan biomoléculas extremadamente caras. Por todo esto, muchas compañías biotecnológicas se han orientado a la producción de altas concentraciones de biomoléculas de interés farmacéutico utilizando los animales transgénicos como biorreactores.

La biotecnología ha aplicado estas técnicas experimentales de modificación genética y se han creado "granjas farmacéuticas" o "granjas moleculares" en las que se crían ovejas, cabras, vacas, y cerdos que producen proteínas de uso farmacéutico en una variedad de fluidos biológicos tales como leche, orina, saliva, sangre y fluido seminal, dirigiendo su expresión mediante promotores específicos de tejido. De esta manera se podrían llegar a producir grandes cantidades de proteínas utilizando como vehículos los fluidos corporales de las especies domésticas de ganado, incluidos los caballos y las aves de corral.

Por ejemplo, para la producción de una proteína humana en leche, se introduce en el genoma del animal la porción de DNA humano que codifica ese producto en particular, unido a un elemento regulador (promotor) procedente de un gen que promueve la síntesis de proteínas de la leche (lactoglobulina, caseína, etc.). Con este regulador específico de tejido mamario, que se ha asociado al gen humano, el animal transgénico no se ve perjudicado en su desarrollo, porque el gen humano sólo se expresará en las células de las glándulas mamarias del animal transgénico (no sintetizándose, por tanto, la proteína humana en el resto de tejidos del animal, ya que en éstos el gen humano queda silenciado).

La glándula mamaria del ganado vacuno lechero es una excelente fábrica de producción de proteínas. A través de ella, se pueden generar grandes cantidades de polipéptidos de alta complejidad (llegan a expresar más de 2 g de proteínas recombinantes heterólogas por litro) que es posible recuperar de la leche a muy bajo coste. Algunas proteínas humanas que se han expresado en la leche de ganado transgénico, son: lactoferrina como bactericida (vacuno); α -antitripsina para enfisema y cirrosis (ovejas); factor VIII de coagulación para la hemofilia-a y factor IX para la hemofilia-b (ovejas); antitrombina III para trombosis y embolismos pulmonares (cabras); calcitonina, para osteoporosis e hipercalcemia (conejos).



Cerdos clonados que producen el ácido graso Omega-3
Picture courtesy of University of Missouri-Columbia.
<http://www.jyi.org/news/nb.php?id=709>

También se producen anticuerpos humanos generando vacas transgénicas con genes de anticuerpos humanos, a las que se les ha bloqueado, a su vez, sus propios genes productores de anticuerpos. Estas vacas, una vez inmunizadas con una vacuna que contiene el agente infeccioso de interés, generan anticuerpos humanos frente a dicho agente, que son recolectados mediante la recuperación del plasma de la vaca y su tratamiento posterior para eliminar los componentes contaminantes de origen bovino. El producto resultante, se inyecta a pacientes para combatir la infección frente a ese agente infeccioso.

2.3.2. Realización de ensayos farmacológicos y toxicológicos utilizando animales modificados genéticamente.

Ensayo de seguridad de vacunas y productos químicos.

Los animales transgénicos son también muy útiles para el ensayo de nuevos fármacos o productos. Se han diseñado roedores transgénicos sensibles a toxinas medioambientales que son capaces de evaluar la seguridad de medicamentos, productos o materiales mucho más rápidamente que los ancestros de los que provienen. Este tipo de pruebas pueden realizarse con un número mucho menor de animales porque la presencia del transgén mejora la eficacia. La introducción de secuencias de ADN sensibles a los cambios estructurales, mejoran la evaluación sobre el carácter mutagénico de medicamentos, productos y condiciones ambientales. La capacidad de probar las drogas en condiciones de seguridad y, al mismo tiempo, evaluar los posibles efectos secundarios de los medicamentos, nos permitirán acelerar los procesos de validación de los productos farmacéuticos y, consecuentemente, su comercialización a la vez que nos aseguramos de que los productos inseguros o ineficaces no llegarán a los ciudadanos.

Se han desarrollado ratones transgénicos para ensayar la seguridad de las vacunas antes de suministrarlas a humanos. También se han diseñado animales transgénicos con genes que les hacen más sensibles a la toxicidad de los fármacos o de los productos químicos presentes en el ambiente, de forma que los ensayos de toxicidad se realizan utilizando menos animales y se obtienen resultados con mayor rapidez.

Animales modificados genéticamente para funcionar como biosensores de la contaminación ambiental:

Se han diseñado variantes transgénicas del pez cebra (Zebrafish) con elementos de respuesta (RE) a contaminantes del agua que inducen la expresión de luciferasa y generan luz. Estos peces, emiten luz úni-

"Se criarán animales con características revolucionarias que aportarán funcionalidades innovadoras en zootecnia con aplicaciones en múltiples sectores industriales"

camente cuando se encuentran en un medio con altos índices de contaminación, por metales pesados o por otros residuos de origen industrial.

Existen un buen número de enfermedades humanas que están relacionadas con la exposición a contaminantes y la sociedad está cada día más sensibilizada ante los efectos nocivos e indeseables de la contaminación medioambiental y sus consecuencias, por lo que cabe pensar que en un futuro inmediato se van a destinar más recursos económicos y humanos en este campo.

Por otra parte, estos peces se pueden utilizar no solo como biosensores si no también como biorreactores. Peces cebra transgénicos, en estado adulto o en sus formas embrionarias, son útiles para producir proteínas que requieran procesos de síntesis de gran complejidad en grandes cantidades.

2.4. APLICACIONES EN ZOOTECNIA

La aplicación de metodologías transgénicas en el ámbito de la medicina veterinaria puede producir una drástica renovación de la profesión, en particular en lo referente a la producción en ganadería. Los caracteres de producción y reproducción han mejorado con la introducción de nuevos genes en los animales de abasto.

Hay muchas aplicaciones potenciales de la ingeniería genética en el desarrollo de nuevas y mejores estirpes de animales de granja que tendrían utilidades prácticas en la producción: incremento de la prolificidad y mejora de las características reproductivas, aumento de los índices de conversión y de las tasas de crecimiento, mejora en la composición de las canales, mayor y mejor producción láctea y mayor resistencia a las enfermedades.

La ingeniería genética en animales de granja se ha dirigido a mejorar la productividad animal: mejorando en el ganado transgénico la composición corporal, la calidad de la carne, la producción de leche, la calidad de la lana, e incrementando la prolificidad y la resistencia a enfermedades. Así, se han desarrollado vacas que producen más leche, ovejas que producen más lana y peces con mayor tasa de crecimiento.

La mejora de los nutrientes de la leche o el conseguir la producción comercial de leche con valor terapéutico puede tener un profundo impacto en la supervivencia y el crecimiento de los lactantes, tanto humanos como animales. Pero, además, otros productos de origen animal, tales como huevos y carne podrían beneficiarse de la utilización de la transgénesis. La transgénesis ha llegado también a la acuicultura comercial para mejorar el crecimiento y el valor nutri-

cional de los peces. La producción de peces genéticamente modificados es objeto de mucho interés desde el punto de vista comercial, siendo los rasgos de mayor interés: el crecimiento, la resistencia a las enfermedades y la mejor tolerancia ambiental.

La modificación genética se ha extendido a gran número de especies como por ejemplo al gusano de seda, para segregar colágeno; o a orugas, portadoras de espidroína, la proteína responsable del ultrarresistente hilo de las arañas (utilizado para tejer paracaídas y chalecos antibalas).

2.4.1 Cambios en la composición de la leche

Los avances en la tecnología del DNA recombinante han permitido cambiar la composición de la leche introduciendo proteínas totalmente nuevas. Estos cambios pueden aumentar las posibilidades de utilización de la leche e incrementar su valor.

La mejora en los índices de crecimiento del ganado o sus tasas de supervivencia a través de la modificación de la composición de la leche requiere la utilización de animales transgénicos con los que consigamos aumentar la producción, aumentar el contenido de nutrientes o modificar su composición para conseguir proteínas exógenas.

Un segundo mecanismo, por el que la alteración de la composición de la leche puede afectar el crecimiento de los animales, es la adición de hormonas, factores de crecimiento o factores con actividad biológica beneficiosa. Se ha postulado que la presencia de determinadas sustancias bioactivas, como IGF-I, EGF, TGF- α o lactoferrina, produce importantes beneficios en el neonato con respecto a la regulación del crecimiento, el desarrollo y la maduración del intestino y los sistemas inmunológico y endocrino.

Otras propiedades de la leche cuya modificación debe tenerse en cuenta son las que pueden afectar a la salud humana y animal. Se ha demostrado que se pueden conseguir animales transgénicos que secreten en la leche anticuerpos específicos, lo que sugiere que la glándula mamaria podría producir anticuerpos que sean capaces de prevenir las mastitis en el ganado.

Por último, debemos también considerar la aplicación de las tecnologías transgénicas en zootecnia para aumentar los componentes específicos de la leche con interés para la industria alimentaria. Un ejemplo podría ser el incremento en los diversos componentes de la caseína de la leche. Esto podría aumentar el valor de la leche en la industria láctea para la producción de quesos o yogures.

La leche es un fluido biológico complejo con importancia

significativa como fuente de alimento en muchas sociedades. Aproximadamente, el 80% de las proteínas de la leche son caseínas (alfa, beta y kappa) que forman grandes micelas en estado coloidal. La modificación genética del ganado vacuno lechero, con la introducción de copias adicionales del gen de la caseína bovina, beta o kappa, ha permitido incrementar de un 8 a un 20% el contenido en β -caseína y duplicar el contenido en κ -caseína. El incremento de las caseínas se ha relacionado con una reducción del tamaño de las micelas de caseínas y con una mayor estabilidad de éstas a la acción del calor, cuestión de gran importancia para la industria quesera.

2.4.2 Modificación de los índices de crecimiento y de la composición de la canal

La producción de ganado transgénico ha sido fundamental en la consecución de nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción de los genes implicados en el control del crecimiento. Con el uso de la tecnología transgénica es posible manipular los factores de crecimiento, así como sus receptores y las moléculas que intervienen en su modulación.

En cerdos se han realizado esfuerzos para mejorar su crecimiento y variar la composición de su carne mediante la adición de transgenes: un estudio de expresión en músculo de un gen factor de crecimiento "insulina-like" exógeno demostró una significativa reducción de la grasa y un incremento del músculo magro; en otro estudio, un gen exógeno de la hormona del crecimiento produjo un incremento de la ganancia de peso, mejoró la eficiencia en la alimentación y redujo el grosor de la grasa dorsal. También se han llegado a introducir genes de plantas en cerdos, que han podido modificar la composición corporal de la grasa de estos animales (los adipocitos de los cerdos transgénicos tenían un 20% más de ácido linoléico que los de los cerdos control).

En el futuro, con la aplicación de tecnologías transgénicas se podrá modificar la composición cualitativa y cuantitativa de las canales actuando sobre la calidad de la carne, mejorando sus características organolépticas y las condiciones fisicoquímicas que influyen en los procesos de conservación y degradación. Así, actuando sobre los genes que regulan el pH de la carne se han conseguido cerdos con canales con mayor capacidad de retención de agua, mayor firmeza o menor resistencia al corte.

Otros locus con interés potencial en los ritmos de crecimiento son el receptor de la riadina, el factor liberador de GH, el IGF-1 y la miostatina.

Particularmente interesante puede resultar la producción de



Ponedoras que producen huevos con proteínas de uso terapéutico (Roslin Institute)

knockouts para el locus de la miostatina en las razas de carne, ya que la pérdida de función del gen que expresa esta proteína produce, en ratones, incremento de la masa muscular magra lo que podría traducirse en canales con menor contenido de grasa.

También se está estudiando la posibilidad de modificar la composición de las canales alterando el metabolismo o la absorción del colesterol y/o los ácidos grasos y así reducir el contenido de éstos en la carne, los huevos o los derivados lácteos, o introducir ácidos grasos beneficiosos como el omega-3.

Otro uso potencial de la tecnología transgénica, es la modificación de la eficiencia alimentaria o el apetito de los animales de producción. El aumento de la absorción de nutrientes en el aparato digestivo, por la alteración de los perfiles enzimáticos en el intestino, podría aumentar la eficiencia alimentaria. La posibilidad de introducir enzimas como la fitasa o la xilanasas en el intestino de especies en las que normalmente no están presentes, como el cerdo o las aves de corral, puede ser particularmente interesante. Además, los cerdos transgénicos casi no requieren la administración de suplementos de fósforo inorgánico en la dieta para lograr un desarrollo normal y la producción comercial de cerdos transgénicos que segreguen fitasa podría derivar en explotaciones ganaderas menos contaminantes por una reducción en la proporción de fósforo de los purines.

Por último, la introducción de enzimas celulolíticas en los tractos digestivos de los animales no rumiantes podría permitir el aumento de la digestión de plantas herbáceas. Esto permitiría el aumento de la utilización de piensos fibrosos en las dietas de aves de corral y cerdos. El resultado final sería una menor necesidad de grano de cereal en los piensos y un aumento de la disponibilidad de éstos para el consumo humano.

2.4.3 Animales resistentes a enfermedades

Un aspecto muy interesante de la transgénesis en el ganado es conseguir animales con una mayor resistencia a las enfermedades mediante la introducción de genes específicos. La identificación de los genes específicos del complejo mayor de histocompatibilidad que influyen en la respuesta inmune fue esencial en el reconocimiento de la base genética de la resistencia y la susceptibilidad a las enfermedades. La aplicación de la transgénesis para regular aspectos definidos del sistema inmunológico puede proporcionar oportunidades para diseñar, por ingeniería

genética, ganado con mayor resistencia a las enfermedades.

Es conocido, desde hace tiempo, que hay muchos aspectos de la resistencia, o susceptibilidad, a las enfermedades que está determinado genéticamente. Sin embargo, existe poca información sobre los genes específicos que actúan en el sistema inmunológico o en otros sistemas que intervienen en la etiopatogenia de las enfermedades del ganado con importancia económica.

La perspectiva de ser capaces de producir animales inmunes contra patógenos específicos abre la puerta a aplicaciones muy interesantes de la tecnología transgénica. En concreto, se plantea el diseño de transgenes que se expresen como respuesta a determinados estímulos o estados fisiológicos en los que se produzcan antígenos señalizados para poner en marcha la maquinaria inmunológica y cuyo resultado sea la inmunización de los transgénicos ante esa enfermedad mediante la producción de anticuerpos protectores.

2.4.4 Mejora de los rendimientos reproductivos y de la prolificidad

Recientemente, han sido identificados varios genes que pueden afectar poderosamente a los rendimientos reproductivos y a la prolificidad. Éstos incluyen el gen del receptor de estrógeno (ESR) y el gen *Boroola*. Se han publicado varios trabajos en los que se describe la relación del ESR con el tamaño de la camada en cerdos. Se encontró una diferencia de más de 1,4 cerdos nacidos por camada entre los dos genotipos homocigotos. La introducción de un polimorfismo en el ESR podría aumentar el tamaño de la camada en varias razas de cerdos. En ovejas Merinas se ha identificado un único gen autosómico

que regula la fecundidad, el FEC^B , que permite una mayor tasa de ovulación. Cada copia del gen ha demostrado que aumenta la tasa de ovulación en aproximadamente 1,5 óvulos, aunque el aumento de tamaño de la camada no es exactamente proporcional. La producción de ovejas transgénicas con el alelo adecuado de FEC^B podría aumentar la fecundidad en diferentes razas de ovino.

El uso de los llamados "genes suicidas", que controlan la muerte celular programada (apoptosis), podría ser de mucho interés en la producción ganadera. Estos genes, una vez incorporados en la célula, se pueden estimular para que se inicie la apoptosis. La incorporación



Peces Cebra con elementos de respuesta a contaminantes del agua que inducen la expresión de luciferasa y generan luz.

linked from mongabay.com

de estas estrategias en la producción de animales transgénicos podría permitir un control preciso de la reproducción de ciertas cepas, e incluso el sexo distribuciones específicas de la ganadería. Un ejemplo: se podría utilizar un promotor específico en las gónadas para que, cuando se expresase, se indujera la muerte de los espermatozoides con el cromosoma "Y", consiguiendo en este caso la selección del sexo; o, si lo que se persigue es el control de la reproducción, se indujera la muerte de todos los espermatozoides. Este tipo de manipulación permitiría la producción de individuos estériles, que sólo se podrían utilizar para la alimentación, sin temor a que se produjera una liberación accidental en el medio ambiente de animales transgénicos reproductivamente competentes.

2.4.5 Modificación de las características de los integumentos: piel, pelo y lana

El control de la calidad, el color y el rendimiento del pelo y la lana también puede mejorarse con la manipulación genética del ganado. Se busca aumentar la elasticidad y la fortaleza de la fibra actuando sobre su superficie. La disminución de la superficie de interacción podría disminuir la tendencia a encojer de las prendas de vestir fabricadas con fibras de origen animal.

Otro enfoque interesante se ha realizado utilizando cabras transgénicas. Se ha conseguido producir la fibra con las que las arañas tejen sus telas en la leche de cabras transgénicas. Son innumerables las aplicaciones potenciales de estas fibras: dispositivos médicos, suturas quirúrgicas, chalecos antibalas, industria aeronáutica y automovilística, industria textil, etc.

Para finalizar y como conclusión, podemos decir que las tecnologías transgénicas han evolucionado desde sus inicios para aumentar en eficacia y eficiencia, mejorando la precisión de sus intervenciones y evitando la aleatorización en la modificación de la carga genética de los animales transgénicos, pero que, aunque la innovación en las metodologías es incesante y aunque cada descubrimiento abre las puertas a nuevos hallazgos, son muchos todavía los problemas técnicos que quedan por resolver. En ocasiones, las manipulaciones realizadas no consiguen los efectos deseados o provocan trastornos inesperados: No siempre los OMGs son viables; a veces son viables pero no son fértiles; la alteración del genotipo provoca cambios en el fenotipo, en ocasiones silenciosas, que pueden pasar desapercibidas pese a intervenir drásticamente sobre los resultados esperados; aún hoy no se conocen las funciones de un gran número de genes y parece claro que hay factores externos a la secuencia del genoma que tienen una influencia trascendente en

"Son enormes las posibles aplicaciones de los animales transgénicos, si bien su utilidad está limitada por nuestra capacidad para identificar las funciones específicas de los genes"

aspectos clave de la vida de los seres vivos y que hoy desconocemos.

Queda mucho camino por recorrer y probablemente algunos de los trayectos iniciados lleven a callejones sin salida, por lo que no debemos ni mantener expectativas exageradas, en particular respecto a la velocidad en la aparición de resultados espectaculares, ni desconfiar de la certeza de que la ingeniería genética va a contribuir, en un futuro próximo, a resolver muchos problemas científicos con aplicación práctica en nuestra vida cotidiana: se harán progresos decisivos en el conocimiento de los mecanismos intrínsecos de un gran número de enfermedades, se encontrarán nuevas formas terapéuticas y nuevos métodos de tratamiento; se mejorarán los estándares de producción en

ganadería; y se criarán animales con características revolucionarias que aportarán funcionalidades innovadoras en zootecnia con aplicaciones en múltiples sectores industriales.

En resumen, son enormes las posibles aplicaciones de los animales transgénicos, si bien su utilidad está limitada, de momento, por nuestra capacidad para identificar las funciones específicas de los genes y los genes que están implicados en los factores que interfieren en la producción de nuestras especies de ganado.

Bibliografía

- **Melo EO, Canavessi AM, Franco MM, Rumpf R.** Animal transgenesis: state of the art and applications. *J Appl Genet* 2007; 48(1):47-61.
- **Bacci ML.** A brief overview of transgenic farm animals. *Veterinary Research Communications*, 2007 31 (Suppl. 1), 9-14
- **Niemann H, Kues WA.** Transgenic farm animals: an update. *Reproduction, Fertility and Development* 2007 19 (6) 762-770
- **Rojas Muñoz A, Bernad Miana A, Izpisúa JC.** El pez cebra, versatilidad al servicio de la biomedicina *Investigación y Ciencia* 2007 Mar 366: 62-69
- **Wheeler MB, Walters EM, Clark SG.** Transgenic animals in biomedicine and agriculture: outlook for the future *Anim Reprod Sci.* 2003 Dec 15; 79 (3-4):265-89. Review.
- **Benavides F, Guenet JL.** Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 61: 215-231
- **Lacadena, J.R.** Animales transgénicos www.prodiversitas.bioetica.org/des18.htm