

Seres en serie. La donación en mamíferos

Carmen Navarrete-Cadena, Fabio Salamanca-Gómez*

Hasta no hace mucho tiempo se suponía que la diferenciación de las distintas estirpes celulares en un organismo se lograba mediante la pérdida de genes o incluso de cromosomas enteros, por lo que se esperaban modificaciones o diferencias importantes en el cariotipo de las células de distintos tejidos.

Los estudios cromosómicos evidenciaron que no había tales cambios al revelar el mismo número y la misma estructura cromosómica en todas las células diploides de un organismo. Sin embargo, la demostración más elegante y concluyente de que la información genética está íntegra en cada célula, aunque la mayoría de sus genes no funcionan o no son activos porque se encuentran reprimidos, provino del notable trabajo realizado por John Gurdon en la década de los sesenta.

Este autor llevó a cabo la enucleación (quitar o eliminar el núcleo) de un óvulo de rana, transplantando en éste el núcleo de una célula del intestino de un renacuajo, originándose finalmente, por una compleja interacción entre el núcleo transplantado y el citoplasma del óvulo receptor, una rana con idénticas características genéticas al donador de las células intestinales.¹ El experimento demostró en forma concluyente que la información genética está íntegra en el núcleo de las células somáticas, pero que sólo se manifiestan algunos genes necesarios para su funcionamiento, ya que la mayoría permanecen reprimidos. La interacción con el citoplasma del óvulo permite

que esta información vuelva a funcionar íntegramente y se reinicie el programa para originar un nuevo individuo que, por supuesto, tendrá las mismas características genéticas del donador de la célula somática. Se iniciaba así la posibilidad de realizarla clonación, lo que significa hacer infinitas copias casi idénticas de un mismo sujeto!

La dificultad para que las copias sean completamente idénticas estriba en que muchas características del fenotipo están moduladas por factores ambientales, tanto del micro como del macroambiente, los cuales están permanentemente modificándose y son muy difícilmente controlables.

Después de estos trabajos pioneros en anfibios, se realizaron experimentos de clonación en mamíferos. Se inició con el ratón, trasplantando células embrionarias totipotenciales a oocitos enucleados, pero no pudieron obtenerse embriones viables.^{2,3} Sin embargo, los experimentos en vacas y en ovejas tuvieron éxito cuando los núcleos transplantados proveían de células embrionarias del estadio de 8 a 16 células (mórula).⁴

Un grupo en Inglaterra pudo obtener, el año anterior, productos viables al utilizar células en cultivo provenientes del disco embrionario de blastocitos de oveja.⁵ Este mismo grupo de investigadores ha alcanzado notable notoriedad con el reciente informe sobre la -ya célebre- borreguita Dolly.⁶

* Académico titular. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica IMSS

Correspondencia y solicitudes sobre los temas de Investigación Médica en Genética Humana: Hospital de Pediatría y Coordinación de Investigación Médica IMSS CMN Sgo XX Av. Cuauhtémoc No. 330 Co. Doctores C.P. 06725 México DF

¿En qué estriba la trascendencia de este hallazgo? Es el primer mamífero desarrollado a partir de un núcleo transplantado derivado de una célula de un tejido adulto! En efecto, los investigadores recurrieron a células en cultivo detenidas en el estadio G0 (quiescentes) obtenidas de la ubre de una oveja adulta de seis años de edad.⁸ El éxito del experimento singular parece deberse a que las células en G0 son más compatibles con la fase en la cual se encuentra el oocito enucleado, al permitir una mejor reprogramación, de las señales del citoplasma al núcleo, y al hecho de que en la oveja, la transcripción del genoma embrionario sólo comienza hasta el estadio de 8 a 16 células.

Este informe ha despertado grandes inquietudes tanto en la comunidad científica como en la opinión pública general, especialmente por lo que atañe a las posibilidades de clonación en seres humanos. Es indudable que este aspecto tiene importantes implicaciones éticas y legales,⁷ y ya algunos países han declarado una moratoria para la clonación en humanos, la cual ha sido refrendada en la reciente declaración de Oviedo. Además de esta reglamentación ética y legal, estricta, internacional, hay otros motivos para no alarmarse. En primer lugar, son muy pocos laboratorios que están actualmente en condiciones de llevar a cabo estos experimentos. En segundo lugar, la eficiencia del procedimiento es todavía muy baja: Dolly ha sido el único éxito en 277 intentos. En tercer lugar, el tiempo de inicio de la transcripción del genoma embrionario parece ser una de las barreras más difíciles de vencer: como ya se anotó, en la oveja comienza en el estadio de 8-16 células, mientras que en el ratón comienza en el estadio de 2 células

y en el humano lo hace en el estadio de 4 a 6 células. Esta diferencia explicaría por qué los experimentos no son exitosos en los roedores. La iniciación de la transcripción en el humano está más cercana a lo que se observa en el ratón y por consiguiente, ocurre más temprano que en la oveja.

Los experimentos con células embrionarias han permitido no sólo la clonación de anfibios, vacas y ovejas, sino que recientemente se ha logrado también la clonación de monos rhesus.⁸

Esta forma de manipulación genética abre prometedoras perspectivas para lograr productos con aplicaciones terapéuticas obtenidas directamente de las células, de la leche, o mediante el trasplante de órganos.

Referencias

1. Gurdon JB. The control of gene expression in animal development. Oxford University Press, Oxford, 1974.
2. Cheong HT, Takahashi Y, Kanagawa H. Birth of mice after transplantation of early-cell-cycle stage embryonic nuclei into enucleated oocytes. *Biol Reprod* 1993;48:958-963.
3. McGrath J, Solter D. Inability of mouse blastomere nuclei transferred to enucleated cygotes to support development *in vitro*. *Science* 1984;226:1317-1318.
4. Robl JM *et al*. Nuclear transplantation in bovine embryos. *J Anim Sci* 1987;64:642-647.
5. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut Y. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996;380:64-66.
6. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS. *Nature* 1997;385:810-813.
7. Williams N. Cloning sparks calls for new laws. *Science* 1997;275:1415-1416.
8. Pennisi E, Williams N. Will Dolly send in the clones? *Science* 1997;275:1415-1416.