
***TRABAJO PRÁCTICO SOBRE DOS NOTICIAS
RELACIONADAS CON LA MODIFICACIÓN GÉNICA
DE ANIMALES***

**Principios básicos de la manipulación
genética. INGENIERÍA GENÉTICA**

Programa de Formación del Profesorado
UNED

Mayo de 2000

Índice

1. Introducción
2. Modificación genética de animales
 - Finalidades
 - Terapia génica
 - Animales transgénicos
 - Individuos clónicos
3. Descripción de las noticias seleccionadas
 - Más cerca de la clonación perfecta
 - Irrumpen los fármacos transgénicos
4. Valoración personal y aplicación de las noticias seleccionadas
5. Bibliografía
6. Anexo
 - Noticias seleccionadas

1. Introducción

Es importante que un alumno de Bachillerato, en especial de la Modalidad de Ciencias de la Naturaleza y de la Salud, sea consciente al finalizar el ciclo de los continuos cambios a los que se ven sometidos los conocimientos científicos y sea capaz de rechazar los planteamientos reduccionistas en la aplicación y el uso inadecuado de la ciencia, en particular de la Biología, que impliquen atentar contra la dignidad humana.

La Biotecnología, como ciencia que hace uso de la ingeniería genética, ha experimentado en la última década un extraordinario avance. La práctica de los nuevos avances se ha de relacionar con la implicaciones éticas y sociales que ello comporta.

La modificación genética de animales es un tema de actualidad. La utilización de animales transgénicos para la producción de productos terapéuticos, la clonación de individuos, así como la terapia génica para estudiar enfermedades humanas, constituyen importantes avances científicos que un alumno de Bachillerato debe conocer.

Las dos noticias seleccionadas para ser tratadas son:

- "Más cerca de la clonación perfecta"
- "Irrumpen los fármacos transgénicos"

Ambas noticias están relacionadas con la manipulación génica de los animales y su relación con el ser humano.

El estudio realizado empieza con una introducción al tema de la modificación genética de animales; la explicación es sencilla y no muy amplia pues está dirigida a alumnos de Bachillerato. A continuación hay una descripción de cada una de las noticias seleccionadas. El trabajo finaliza con una valoración personal sobre las mismas, pero entendida esta valoración como la aplicación que desde mi punto de vista puede tener en el aula la lectura de ambas noticias.

2. Modificación genética de animales

Uno de los apartados en los que la ingeniería genética ha alcanzado mayor espectacularidad es en la modificación genética de organismos superiores. La manipulación genética de estos organismos es un tema ligado a discusiones sobre cuestiones científicas, médicas, sociales, éticas y morales

Finalidades de la manipulación genética en organismos pluricelulares:

- Una de las finalidades que persigue la introducción de un gen "extraño" en un organismo es el estudio del gen, conocer su función, su forma de expresarse, su comportamiento, etc. Las células en cultivo, no presentan todos los aspectos de las células en el organismo vivo. Las interacciones entre los distintos tejidos no pueden reproducirse en un cultivo *in Vitro*, es por esta razón que en ocasiones para llegar a entender y conocer en profundidad un gen se hace imprescindible recurrir al organismo completo.
- La modificación genética de organismos superiores puede perseguir también una mejora genética del organismo, con el fin de mejorar su productividad, o bien con fines terapéuticos.

Existen dos vías para la modificación genética de estos organismos:

- Una de ellas consiste en introducir un gen foráneo en células somáticas del organismo. En este caso el efecto producido por el gen solo afectará a determinadas células y no afectará al resto ni a las células germinales, con lo cual el cambio no pasará a la descendencia, no es hereditario; sería comparable al hecho de recibir un trasplante.
- Si el gen se introduce en un óvulo, en un espermatozoide o en un cigoto (células reproductoras), todas las células del individuo sufrirán la modificación y por tanto el efecto producido por el gen pasará a la descendencia en el que actuará como si fuera propio. Los individuos que llevan genes ajenos, introducidos experimentalmente, y que son capaces de transmitirlos a las generaciones sucesivas reciben el nombre de *transgénicos*.

Terapia génica

Actualmente se trabaja intensamente en la terapia génica de individuos afectados por enfermedades genéticas mediante la manipulación de células somáticas. Hay muchas enfermedades debidas a la deficiencia o a la alteración de un gen, susceptibles de poder ser estudiadas mediante técnicas de ingeniería genética. Una de las primeras tratadas por terapia génica es la *talasemia*, enfermedad debida a la alteración en los genes productores de la hemoglobina. El tratamiento consiste a grandes rasgos en retirar células de la médula ósea de la persona afectada e introducir una copia funcional del gen que el individuo tiene defectuoso y reintroducirlo en el organismo para que se implante de nuevo en la médula y pueda realizar su función correctamente. La acción de estas nuevas células (y de las que se producirán por divisiones futuras) pretende paliar la enfermedad. Este tipo de terapia no tiene ningún efecto genético sobre la descendencia. Otras enfermedades que se están estudiando: la hemofilia, la distrofia muscular, la fibrosis quística, el enfisema pulmonar congénito, etc.

Animales transgénicos

La microinyección de ADN a huevos fecundados es uno de los principales métodos utilizados para la obtención de animales transgénicos. Consiste en la introducción del DNA lineal con el gen o genes que se desea insertar en uno de los dos pronúcleos del huevo recién fertilizado.

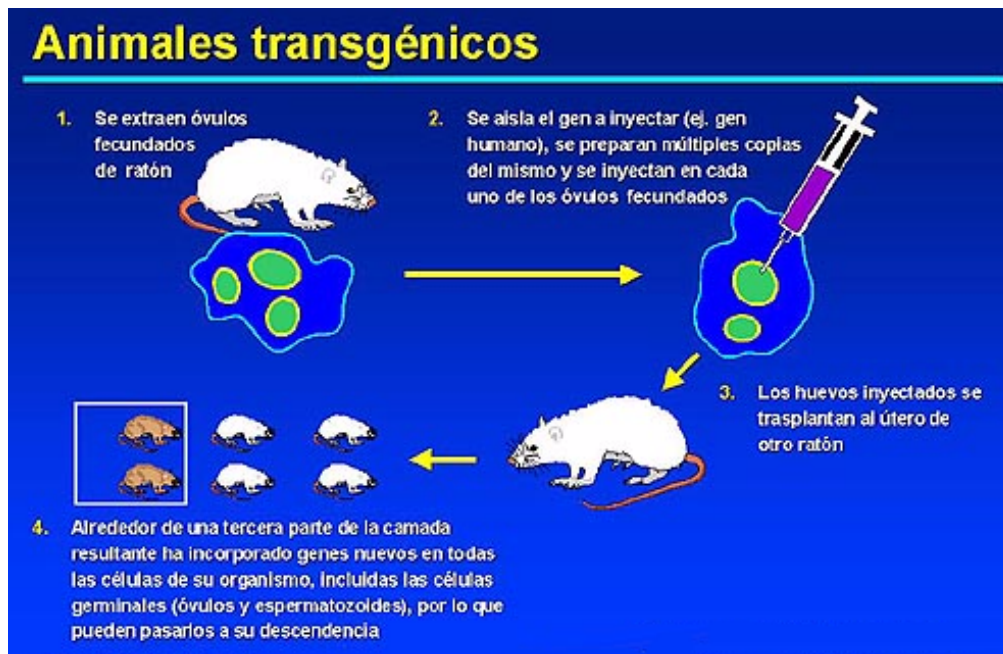


Figura 1
Obtención de ratones transgénicos por microinyección de ADN a huevos fecundados

La creación de *animales transgénicos* con mutaciones específicas en genes que provocan enfermedades en el hombre permite estudiar su relación con el desarrollo de la patología, así como probar posibles terapias para su tratamiento. Por ejemplo, cuando se introducen oncogenes en ratones transgénicos, estos animales son modelos más reales para probar tratamientos contra el cáncer que los ratones normales. De una manera parecida, conejos transgénicos inoculados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son modelos mejores para investigar posibles vacunas contra el SIDA.

Además de su valor médico como modelos vivos de enfermedades humanas, está creciendo el interés de utilizar estos animales como "factorías biológicas" para la producción de productos de interés comercial.

Cada vez con mayor frecuencia se están utilizando vacas, ovejas y cabras manipuladas genéticamente que porten un transgén cuyo producto sea directamente obtenido por el consumidor a través de la leche de estos organismos transgénicos. La estrategia experimental consiste en fusionar el gen cuyo producto se desea obtener, con las secuencias reguladoras del gen de una de las proteínas de la leche para generar transgénicos. El producto se recoge de esta manera directamente de la leche. PPL Therapeutics, uno de los líderes en este campo ha anunciado que la proteína humana alfa-1-antitripsina, es producida a partir de un rebaño de ovejas transgénicas y puede ser utilizada para tratar a pacientes de fibrosis quística y enfisema pulmonar.

Individuos clónicos

Un paso más en la manipulación genética es la clonación de genomas completos que dará lugar a individuos genéticamente iguales. La clonación de individuos puede conseguirse básicamente de dos maneras: por *transferencia nuclear* (ejemplo, oveja Dolly) y por *división del embrión* (ejemplo, mono rhesus Tetra)

- Clonación por transferencia nuclear

El método consiste en introducir el material genético de una célula adulta de un individuo donador a un óvulo de otro individuo al que previamente se le ha eliminado el núcleo. La división de la nueva célula dará lugar a un embrión que será introducido en una madre de alquiler donde evolucionará hasta dar lugar a un individuo idéntico al donador.

En 1997, Ian Wilmut y colaboradores lograron el primer organismo clonado (la oveja Dolly) a partir de una célula adulta totalmente diferenciada.

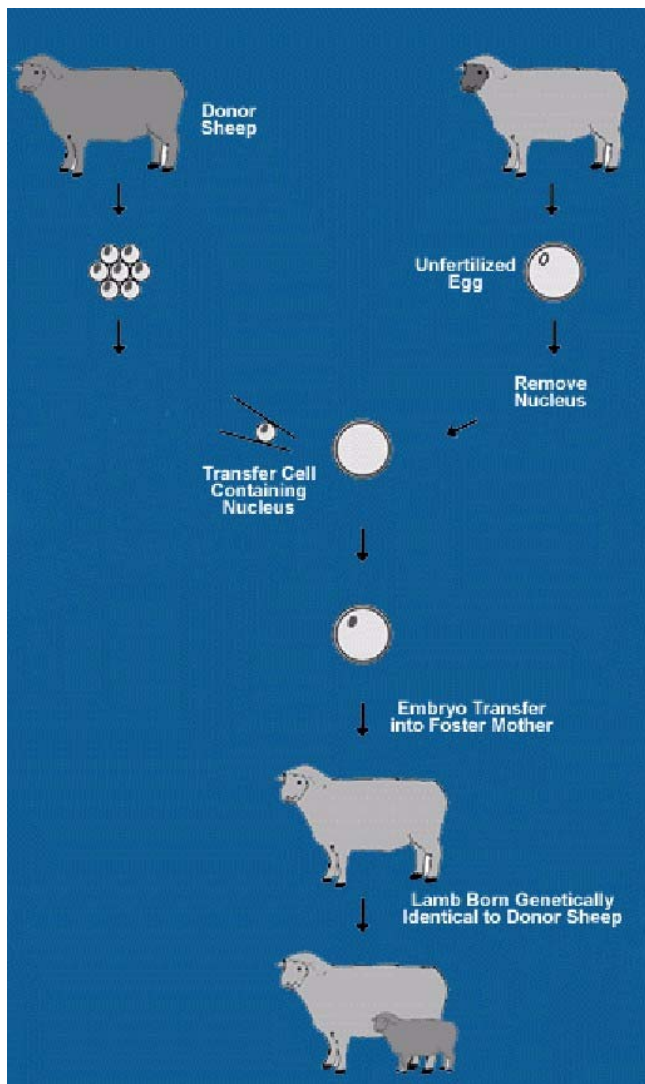


Figura 2
Proceso de obtención de la oveja clónica Dolly por el método de transferencia nuclear.

i) Oveja a clonar. Se extrae una célula de la glándula mamaria y se separa el núcleo.

ii) Se extrae un ovocito de otra oveja adulta y se le quita el núcleo.

iii) Mediante una descarga eléctrica se consigue la fusión del núcleo extraído de la primera oveja y del ovocito de la segunda. La célula empieza a dividirse y se convierte en un embrión.

iv) El embrión se transfiere a otra oveja en la que tendrá lugar la gestación al final de la cual nacerá Dolly, oveja genéticamente idéntica a la oveja donadora del núcleo

reprograme, pierda su especialización y sea capaz de dar, por sí sola, un organismo completo.

- Clonación por división del embrión:

Todos los animales se forman a partir de un óvulo fecundado. Una vez formado el huevo o cigoto se inician las primeras etapas del desarrollo embrionario. La primera célula, el huevo o cigoto, se divide, por mitosis sucesivas, en 2, 4, 8, 16... células que darán lugar a un embrión. Durante las primeras etapas del desarrollo, todas las células son totipotentes, sin embargo, en fases embrionarias más avanzadas esta totipotencia se va perdiendo y tiene lugar una diferenciación celular que hace posible que en el adulto unas células sean nerviosas, otras musculares, otras epiteliales, etc.

La división inducida del embrión en estadios muy tempranos de su desarrollo puede dar lugar a embriones distintos que se desarrollen correctamente dando lugar a individuos genéticamente iguales (clónicos). Este tipo de experimentación imita a la naturaleza en la formación de gemelos univitelinos. Estos gemelos proceden de un único óvulo fecundado por un único espermatozoide que se divide accidentalmente en dos embriones al principio de su desarrollo, viables los dos y que se desarrollan como dos individuos genéticamente idénticos.

3. Descripción de las noticias seleccionadas

"Más cerca de la clonación perfecta"

El Periódico de Catalunya
23 de enero de 2000

La noticia, publicada en el periódico de Catalunya el 23 de enero de 2000, cuenta como un grupo de investigadores de EEUU, encabezado por el genetista Gerald Schatten ha conseguido la clonación de un mono rhesus, de nombre Tetra, mediante una técnica de división de embriones, que no había sido probada hasta el momento en primates. La técnica imita el proceso natural que da lugar a gemelos. El experimento ha tenido lugar en el *Centro de Investigación de Primates* de Beaverton en Oregón.

El objetivo es crear seres genéticamente idénticos cercanos al hombre para su aplicación en medicina. La técnica puede resultar útil para estudiar enfermedades como el Parkinson o la diabetes: puede aplicarse distintos tratamientos para curar una enfermedad en organismos diferentes pero iguales genéticamente y evaluar como responden a ellos. Hasta el momento, los monos ya se utilizaban para estudiar el efecto de determinadas sustancias farmacológicas, pero la gran variación genética que existe entre los distintos grupos de monos hacía difícil interpretar los resultados. Con monos clónicos la evaluación de los resultados puede resultar más fácil, fiable y real.

La técnica de Schatten: descripción

Schatten parte del hecho de que cuando un óvulo fertilizado comienza a dividirse en dos, cuatro y ocho células para dar origen a un nuevo individuo, cada una de estas células tiene la capacidad potencial de desarrollarse hasta el final.

Schatten tomó embriones del mono cuando presentaba una división de ocho células (células completamente idénticas) y formó cuatro grupos con dos células cada uno. Consiguió desarrollar cuatro embriones de los cuales solo dos fueron viables. Estos fueron implantados en el útero de dos hembras rhesus con el fin de que siguieran su desarrollo normalmente. Sólo uno de los embarazos tuvo éxito y de él nació Tetra, el primer mono clonado de la historia. La técnica de Schatten permite de esta manera crear gemelos completamente idénticos de una forma artificial.



Figura 3

Esquema que ilustra la técnica de división de embriones para obtener clones a partir de un óvulo fecundado de un mono Rhesus.

La técnica consiste en separar las células de un embrión obtenido después de fecundación *in Vitro* cuando este se compone de ocho células. La separación ocurre mediante disrupción mecánica y el resultado son ocho células

independientes. Un paso posterior consiste en agrupar las células con el fin de obtener embarazos gemelares.

El procedimiento utilizado por Schatten es muy distinto del que se usó con la famosa oveja Dolly. En el caso de Dolly se trató de una transferencia nuclear, es decir, en transferir el material genético de una célula adulta (procedente de glándula mamaria) a un óvulo desprovisto de núcleo. La nueva célula así obtenida fue estimulada a empezar su desarrollo embrionario.

La técnica de Schatten necesita aún ser perfeccionada, pues el nacimiento de Tetra ha ido precedido de más de 300 intentos infructuosos.

Una revolución

Los científicos destacan que si esta técnica se consolida podría suponer una revolución en la investigación médica. Sería posible afinar más la investigación de ciertas enfermedades genéticas humanas, al adoptar un modelo de animal de análisis más próximo al del ser humano.

Los investigadores confían también en la *clonación terapéutica* como método alternativo, que no tendría tantas implicaciones éticas como la clonación de un organismo completo. El método consistiría en cultivar en el laboratorio tejidos celulares idénticos genéticamente a algún individuo vivo, lo que permitiría estudiar toda una serie de tratamientos médicos sin necesidad de recurrir al organismo completo.

Otra de las aplicaciones de la clonación que menciona el artículo es la recuperación de especies extinguidas o la conservación de animales que se encuentran en vías de extinción, como el bucardo, del cual ha muerto recientemente el último ejemplar en España.

"Irrumpen los fármacos transgénicos"

El Periódico de Catalunya

6 de mayo de 2000

La noticia, publicada en el Periódico de Catalunya el 6 de mayo de 2000, hace referencia al *congreso sobre manipulación genética en animales* que tuvo lugar días antes de su publicación en la Fundación Areces. En la noticia se comentan cuatro de los principales temas tratados en dicho congreso.

- Diversas compañías de biotecnología están trabajando actualmente en el desarrollo de sustancias obtenidas de animales transgénicos que puedan curar o paliar enfermedades hereditarias como la hemofilia, e inmunológicas, como algunos cánceres. Se trabaja para obtener estos productos de la leche de ovejas y vacas a las que se ha introducido los genes humanos adecuados. Tres de estas compañías, una de las cuales, la PPL-Therapeutics, presidida por uno de los participantes en el congreso, Alan Colman, esperan obtener ya la aprobación de las autoridades pertinentes para poder comercializar los nuevos medicamentos. Se piensa que en el 2001 habrá en el mercado aproximadamente 60 de estas sustancias.

Dos de las proteínas desarrolladas por los laboratorios de Colman, la proteína del suero sanguíneo alfa-1-antitripsina y el fibrinógeno están ya a punto para su utilización. La primera de ellas se utilizará para tratar la fibrosis quística y el enfisema pulmonar congénito; el fibrinógeno, se destinará principalmente a hemofílicos y para ayudar a los procesos de coagulación de la sangre humana.

- Otro de los puntos tratados hace referencia a la obtención de ratas clónicas que según Colman y otros expertos resultarán más útiles que los ratones en la obtención de futuras medicinas.
- La clonación en humanos con fines reproductivos fue otro de los temas tratados en el simposio. Todos los participantes rechazaron aplicar técnicas de clonación con el propósito de replicar seres humanos. Este camino tendría efectos negativos sobre la especie humana. La evolución de una especie necesita variabilidad genética. La clonación de humanos atentaría contra la evolución.

"Retraso de los trasplantes de órganos de cerdos"

La posibilidad de que órganos de animales como el cerdo puedan servir para trasplantes a humanos podría acabar con el problema de la falta de donantes. Los expertos se dan un tiempo de cinco años para conseguirlo. Hasta entonces, los científicos deben superar algunos problemas técnicos como la compatibilidad entre el cerdo y los humanos así como la posibilidad de que determinados virus u otros agentes patógenos desconocidos del cerdo puedan afectar a la especie humana.

4. Valoración personal y aplicación de las noticias seleccionadas

Las dos noticias seleccionadas, "*Más cerca de la clonación perfecta*" y "*Irrumpen los fármacos transgénicos*", creo que son representativas de lo que alumnos de Bachillerato pueden leer o escuchar en la prensa o en la televisión estos últimos meses en relación al desarrollo de la biotecnología. Es interesante que los alumnos sepan relacionarlas con lo aprendido en clase y extraer conclusiones. Sin embargo, es también muy importante que las noticias sean leídas en clase, comentadas y ampliadas por el profesor.

Una de las posibles aplicaciones prácticas que, a mi parecer, puede tener la primera de las noticias mencionadas es la siguiente: se explica en clase, como parte de la manipulación genética de organismos superiores, la clonación de individuos y como se lleva a cabo. Se describe la clonación por transferencia nuclear y se explica a modo de ejemplo y dada la popularidad alcanzada la clonación de la oveja Dolly. Puede mencionarse la existencia de una segunda forma de clonación, la clonación por división embrionaria, pero sin explicarla de momento. Una vez leída la noticia, se pide a los alumnos que describan la técnica de clonación por división embrionaria (técnica de Schatten). La técnica descrita es doblemente interesante pues relaciona un método de clonación de un organismo superior muy cercano al hombre, con el desarrollo embrionario; la reproducción y el desarrollo embrionario en animales son conceptos que también se tratan en el área y que deben conocer.

De la lectura de ambas noticias los alumnos pueden extraer aplicaciones a las que puede llevar la investigación con animales transgénicos y la clonación de individuos. A partir de ellas el profesor profundizará más o menos y añadirá las que crea oportunas. Las que a mi parecer pueden comentarse en clase, por las implicaciones éticas que llevan consigo, son las siguientes:

- Posibilidad de utilizar el embrión de una posible persona clonada para obtener de él cultivos de tejidos celulares genéticamente idénticos a ella que permitan estudiar posibles tratamientos médicos, así como en caso necesario ser trasplantados al individuo del que se obtuvo el clon, eliminando así el riesgo de rechazo, al eliminar la incompatibilidad genética entre donante y receptor. La inseguridad y los problemas éticos que llevaría asociada esta técnica deriva de que se trata de dar los primeros pasos hacia la clonación humana: si el embrión clónico se implanta en el útero de una mujer acabaría creciendo un clon de la persona.
- Obtención de productos que puedan paliar o curar enfermedades humanas en la leche de ovejas y vacas transgénicas. El inconveniente de esta técnica es que conseguir un rebaño permanente de animales transgénicos es un proceso largo y muy costoso. Como alternativa, la clonación de estos animales transgénicos. Es también muy interesante la posibilidad de obtener de estos animales no sólo fármacos sino otros productos de interés comercial. Recientemente y a modo de ejemplo, apareció una noticia en la prensa en la que se explicaba como una empresa ha creado cabras transgénicas cuya leche es portadora de una proteína típica de las telarañas. La seda obtenida es un material muy resistente a la tracción, de gran flexibilidad y ligereza con muchísimas aplicaciones en industria y medicina.

- Clonación de animales "perfectos", como vacas que dan mucha leche o de muy buena calidad, caballos muy veloces aptos para carreras, etc. La posible clonación de estos animales puede llevar a degenerar mucho una especie, pues los animales menos aptos llegarían a extinguirse y podría incluso llegar un momento en que solo se cruzaran individuos iguales genéticamente.
- Otra de las aplicaciones controvertidas de la clonación es la recuperación de especies extinguidas. Las opiniones contrarias afirman que no tiene sentido recuperar un animal cuyo hábitat también se ha extinguido. Uno de los animales en vías de extinción con más interés en ser recuperado es el panda gigante.
- Obtención de cerdos clónicos con el fin de usar sus órganos en trasplantes humanos sin que exista rechazo. La técnica reduciría considerablemente las listas de espera de pacientes necesitados de corazones, hígados, riñones, etc.

Como conclusión a remarcar en los alumnos al finalizar el estudio es la importancia que puede llegar a tener la biotecnología aplicada a la clonación humana, no con el propósito de replicar seres humanos, sino para curar enfermedades genéticas, fabricar fármacos en animales transgénicos, realizar xenotrasplantes, etc siempre y cuando se respete la integridad del individuo y no se le exponga a riesgos desproporcionados.

5. Bibliografía

Libros consultados:

- MARTA IZQUIERDO ROJO. Ingeniería genética y transferencia génica. Pirámide, 1999
- ESTRELLA CORTÉS y GLORIA MORCILLO. Principios básicos de manipulación génica. Ingeniería genética. Programa de Formación del Profesorado. UNED, 1999
- ERIC S. GRACE. La biotecnología al desnudo. Promesas y realidades. Anagrama, 1998
- J. BERTRANPETIT y C. JUNYENT. Viatge als orígens. Edicions Bromera, 1998

Periódicos consultados:

- EL PAIS
- EL PERIÓDICO DE CATALUNYA

Soporte electrónico:

- www.amgen.es Biotecnología. Se describen y explican de forma muy sencilla los principales conceptos, herramientas y técnicas empleadas en biotecnología. Es una página de la empresa Amgen.
- www.ppl-therapeutics.com página de la empresa PPL-Therapeutics donde se describe la clonación por transferencia nuclear
- www.diariomedico.com/genetica Relación de noticias científicas