

## CABRAS BIOTECNÓLOGAS

**Animales transgénicos son aquellos que se desarrollan a partir de embriones a los que se les ha introducido un material genético extraño. Si la transferencia genética se realiza sobre el huevo fertilizado, el oocito, cuando éste es tan sólo aún una única célula, y si el transgén se ha integrado adecuadamente en el genoma del embrión, el nuevo gen estará presente en todas las células del animal cuando el mismo se desarrolle. Será heredado por la progenie, con las mismas propiedades de una clásica característica mendeliana dominante.**

Por otra parte, bien sabemos que muchas enfermedades humanas tienen su origen en fallos de proteínas y enzimas cuyos genes han sufrido una mutación indeseable, por lo que no expresan correctamente a tales enzimas o proteínas. En estos casos, muchas veces hereditarios, mientras no sea posible una verdadera terapia génica sobre los humanos ya nacidos, sería de sumo interés poder contar con cantidades adecuadas y económicamente factibles de la proteína correcta para poder sustituir a la defectuosa. Piénsese, por ejemplo, en los casos de talasemia en los que hay una hemoglobina anormal; la hemofilia A, con la misma situación respecto al factor VIII de coagulación; la hemofilia B y el factor IX de coagulación; el enfisema hereditario y la  $\alpha$ -antitripsina; la distrofia muscular y la distrofina; la fibrosis quística y el compuesto antimucoso, etcétera.

**TRANSGÉNICOS.** Por tanto, no es de extrañar que se haya desarrollado la aspiración de crear animales transgénicos para poder producir proteínas terapéuticas humanas, mediante la inserción de los genes correspondientes. Fue en 1980 cuando, por primera vez, se tuvo éxito en producir un animal transgénico, un ratón, con la ayuda de una técnica de microinyección. Desde entonces, son centenares y centenares las líneas de animales transgénicos creadas, la mayor parte de ellas a partir de ratones.

En la actualidad se comercializan bastantes compuestos de interés terapéutico o biomédico que se han producido biotecnológicamente mediante cultivos de bacterias, levaduras o células de mamífero cultivadas *in vitro*, tras la correspondiente modificación genética. Entre tales compuestos se encuentran la hormona de crecimiento, la insulina o el interferón. Pero, para muchas proteínas bioactivas, este procedimiento no es adecuado porque necesitan de ciertas transformaciones tras su síntesis (denominadas modificaciones postraduccionales) para llegar a alcanzar su total actividad biológica, y resulta que el proceso de cultivos de microorganismos presenta dificultades, por ahora insalvables, en orden a conseguirlo.

**REBAÑOS TRANSGÉNICOS.** ¿Qué sería lo ideal?. Indudablemente poseer animales de granja tales como vacas, cabras u ovejas transgénicas, a las que se les hubiese insertado el gen adecuado cuando eran un oocito y que estos animales fuesen capaces de producir, en grandes cantidades, la proteína necesitada en forma de una proteína más de su leche. Viviendo normalmente en su establo, bastaría el sencillo ordeño de cada día para poder recoger sin más complicaciones la producción, que una vez aislada y purificada sería usualmente suficiente para salvar o mejorar las vidas de muchos seres humanos. La pregunta inmediata, ¿será ello posible?, tiene una respuesta instantánea: efectivamente, ya lo es.

La tecnología consiste en aislar o producir el gen interesado utilizando alguna de las modernas técnicas de la biología molecular actual. Tras obtenerlo, usualmente se fusiona con ciertas secuencias reguladoras (promotoras, porciones controladoras, etcétera.) pertenecientes a genes de proteínas lácteas normales. Se pretende que el nuevo gen engañe a la maquinaria celular y se comporte como cualquier otro de los genes responsables de las proteínas lácteas, es decir, que no se exprese en todas las células del organismo, sino tan solo en las responsables de la secreción láctea. Así no se afecta en absoluto el resto de la fisiología del animal.

La siguiente fase del proceso consiste en extraer ovarios de los animales, que se maduran y fertilizan *in vitro* en el laboratorio con el semen, previamente obtenido y congelado, de los machos. Con un micromanipulador, bajo observación microscópica, se procede a la microinyección del gen previamente preparado, de modo que es usual que un equipo de 3 personas pueda microinyectar unos 1000 oocitos durante una jornada de trabajo. Tras ello se cultivan los embriones *in vitro* durante 6-8 días, realizándose en ellos las pruebas de determinación de sexo (interesan únicamente las hembras) así como los correspondientes análisis de integración del gen externo microinyectado. Se procede entonces a la transferencia de los embriones viables hasta los úteros maternos, con un porcentaje de éxito que, por ahora, está resultando ser ligeramente superior al 1% de los embriones originales y, de ellos, producen embarazos que llegan a buen término unos tres casos por cada grupo de 1000 oocitos iniciales.

**LOGROS.** Entre los primeros logros más llamativos que se han conseguido se pueden citar algunos como los siguientes: **uroquinasa** humana, en leche de ratonas, a concentraciones diez veces superiores a las obtenidas por sistemas de cultivos celulares *in vitro*; lactoferrina humana, también en ratas transgénicas, aunque en este caso la expresión tuvo lugar en diversos órganos y tejidos; glándulas mamarias de ovejas transgénicas han proporcionado ya tanto factor VIII antihemofílico humano, en unos casos, como factor IX antihemofílico, en otros.

Un animal muy interesante para estos experimentos es la cabra, que puede producir hasta 4 litros de leche diarios y cuyos periodos de gestación y desarrollo (5 y 8 meses respectivamente) son menores que los de las vacas. De su leche se han conseguido extracciones conteniendo miligramos del activador tisular del plasminógeno humano. De todos modos, en principio, los mayores niveles de expresión correspondieron a ovejas transgénicas que producían hasta 60 mg por mililitro de la enzima  $\alpha$ -1-antitripsina, necesaria para suplir la deficiencia plasmática de la misma, cuya concentración plasmática normal es de 2 mg por mililitro, en pacientes con enfisema hereditario. En esos experimentos, tres de las hembras transgénicas se cruzaron con machos normales y en uno de los casos se produjo descendencia portadora del transgén.

Por tanto, ya no es un sueño la creación de verdaderos rebaños de animales transgénicos, aparentemente iguales en todo a los normales, cuyas características se transmitirán de generación en generación, constituyendo una muestra palpable más del secular servicio que a lo largo de la historia del hombre los animales de granja han realizado. Hasta ahora, para proporcionarnos alimentos, y a partir de los avances genético-moleculares actuales, también para producirnos los componentes, proteínas, enzimas, hormonas, etcétera., que nuestro cuerpo, en casos de ciertas enfermedades, no puede sintetizar.