

La herencia del clon

La detección de un error en la reprogramación celular de la ternera Penta reorienta los estudios de reproducción animal

TEXTO **Francisco Bicudo** ILUSTRACIÓN **Drüm**

En aquella mañana fría del 30 de junio de 2002, Brasil se despertó temprano para vibrar con los dos goles de Ronaldo Nazário, el Fenómeno, contra Alemania, que le asegurarían a la Selección Nacional la conquista del quinto título mundial de fútbol. Pocos días después, el 11 de julio, Brasil llegaría a otro logro memorable, en esa oportunidad en el área científica: nacía en la localidad de Jaboticabal, en el Hospital Veterinario de la Universidade Estadual Paulista (Unesp), pesando 42 kilos, la ternera Penta (un evidente homenaje al *Scratch verde-amarelo*), el primer clon brasileño generado a partir de células de un animal adulto. Los dos clones anteriores fueron el resultado del uso de células fetales o embrionarias, que se reprograman más fácilmente.

Sin embargo, la euforia se transformó rápidamente en decepción. Penta murió al cabo de un mes, el 12 de agosto, como consecuencia de errores de reprogramación celular –cuando los genes no se expresan o se manifiestan de manera desordenada– acaecidos durante la clonación. En el caso de la becerra brasileña, el defecto de fabricación estaba relacionado con el sistema inmunológico, debido a una baja producción de anticuerpos. “El timo, el órgano encargado

de activar el sistema de defensa de los recién nacidos, no funcionaba en forma adecuada. Penta fue víctima de una serie de infecciones y terminó muriendo a causa de una sepsis”, comenta Joaquim Mansano Garcia, del Departamento de Medicina Veterinaria y Reproducción Animal de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias (FCAV) de la Unesp.

Una vez superada la tristeza, la muerte de la ternera incentivó al equipo de la Unesp a intentar entender los riesgos implicados en el proceso de reprogramación celular. Y esto los llevó también a investigar más detenidamente qué es lo que hace que los genes se manifiesten en forma errónea o sencillamente los lleva a silenciarse, como si estuviesen desconectados, cuando el embrión es obtenido a partir de técnicas de clonación. Las consecuencias de estos desvíos de ruta pueden ser, entre otros, malformaciones y problemas respiratorios, neurológicos, inmunológicos y óseos, aparte del envejecimiento prematuro. Todo esto puede derivar en la muerte, tal como sucedió no solamente con Penta, sino también con una oveja famosa, Dolly, el primer ser vivo clonado con éxito en laboratorio en 1996, en el Instituto Roslin, de Escocia.

Dolly vivió seis años. Era un animal al mismo tiempo joven, considerando el tiempo promedio de vida de las ovejas,

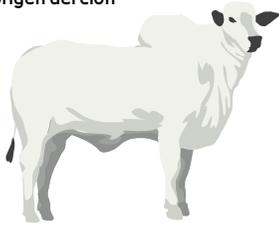
y anciano, dado que fue clonada a partir de una célula adulta, con las puntas de los cromosomas –los telómeros– ya más cortas. “Existe una aparente contradicción que ha de resolverse. Si usamos material genético normal, de individuos donadores sanos, ¿por qué se producen esas aberraciones y equívocos? ¿Es posible superarlos? Son preguntas que se hacen en varios laboratorios del mundo y con base en las cuales nosotros también decidimos investigar”, revela Garcia.

El investigador explica que en los seres vivos existen enzimas llamadas de ADNmetil-transferasas, que se encargan de la incorporación de radicales metilo al ADN. Este mecanismo actúa a su vez para dotar de mayor estabilidad y protección a las células, ayudándolas a establecer relaciones más equilibradas con el medio externo. Durante estos 10 años, los estudios desarrollados por el equipo de la Unesp lograron confirmar que, para que los riesgos de errores en la reprogramación se minimicen o puedan anularse, es necesario que el metilo se encuentre en las células en estándares considerados adecuados. De existir un exceso o una falta de éste, las posibilidades de que los genes se silencien y de que la clonación fracase se amplían. “Sabemos que los niveles de metilación

Cruzamiento campeón

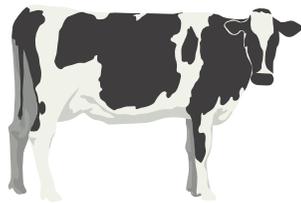
VACA NELORE

origen del clon



VACA HOLANDESA

donadora del óvulo



Material genético nuclear

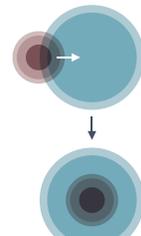


Óvulo



Remoción del núcleo del óvulo

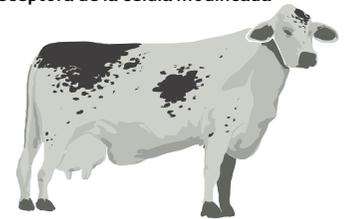
Fusión del material genético con el óvulo anuclear



Implante

Célula reconstruida

VACA MESTIZA CEBÚ-HOLANDESA receptora de la célula modificada



PENTA

pueden alterarse por causas ambientales, pero todavía no sabemos cómo actuar en laboratorio para intentar corregir o controlar esos cambios”, dice García.

Debido precisamente a las relaciones establecidas con el ambiente y a los eventuales perjuicios que éstas pueden ocasionar a la clonación, el investigador de la Unesp recuerda que es necesario también seguir de cerca y estudiar elementos tales como el sistema de cultivo de las células y las condiciones del óvulo donado que generará el embrión. De ser manipulados o conservados de manera errónea o poco cuidadosa, podrán ser responsables de errores de reprogramación. Atento a este escenario, García coordina actualmente un estudio que evalúa comparativamente lo que sucede con la metilación del ADN en fetos y placentas con 60 días de gestación, obtenidos a partir de fecundación natural (*in vivo*), artificial (*in vitro*) y por medio de clonación. El objetivo es detectar eventuales derroteros distintos de evolución y diferencias relacionadas con la reprogramación genética en las tres situaciones. Los primeros resultados del trabajo se conocerán antes de fin de año.

Penta seguramente contribuyó para sofisticar el conocimiento de los brasileños sobre la clonación, aun cuando vivió poco tiempo. La becerria nació a partir

del ADN de una célula somática (con 46 cromosomas) extraída de la cola de una vaca nelore (*Bos indicus*, raza india) inyectado en un óvulo donado por una vaca holandesa (*Bos taurus*). Sin embargo, pese a que el núcleo pertenecía a la madre india, el 97% del código genético de Penta era semejante al de la madre europea. “Era un resultado esperado, pero vislumbrábamos una mezcla un poco más acentuada. Penta confirmó que, en la clonación, el material del citoplasma prevalece sobre el del núcleo”, confirma García.

Los investigadores de la Unesp revelaron en agosto de 2002 (edición nº 78 de *Pesquisa FAPESP*), que aunque hayan echado mano de la misma técnica empleada para producir a Dolly, la clonación de Penta innovó al utilizar el cloruro de estroncio combinado con la droga ionomicina para activar el óvulo reconstituido. En experimentos anteriores se había optado por aprovechar la ionomicina con el compuesto 6DMAP (6-dimetilaminopurina). Según García, el cloruro de estroncio es más ventajoso, ya que es capaz de reproducir con mayor fidelidad los efectos de una fecundación normal con espermatozoide.

Para él, además de ampliar horizontes y abrir perspectivas de mejoramiento genético de la hacienda vacuna en Bra-

sil, trabajos como los que resultaron en la clonación de Penta pueden servir de herramienta para el estudio de las mitocondrias, que son los llamados reservorios de energía, responsables además por la respiración de las células. “Cambios en las funciones de ese orgánulo”, dice García, “pueden perjudicar el metabolismo celular y, dependiendo de la intensidad, predisponer a enfermedades degenerativas que se manifiestan también en humanos, como es el caso del mal de Alzheimer”, añade. ■

El proyecto

Estudio de la Función y Herencia del ADN Mitocondrial (mtADN) en Bovinos: un Modelo Animal Producido con Nelore – nº 98-11783-4 (1999-2004); Modalidad Proyecto Temático; **Coordinador** Joaquim Mansano Garcia – Unesp Jaboticabal; **Inversión** R\$ 875.415,17

De nuestro archivo

Penta, el clon campeón, Edición nº 78 – agosto de 2002.