

En el futuro de los transgénicos

TRANSGÉNICOS: UN RETO A LA EVOLUCIÓN



Ómar Camargo

Médico Veterinario - Profesor ISER Pamplona

Resumen

Los organismos multicelulares de muchas clases y grados de complejidad aparecieron en los últimos 600 millones de años y ahora llenan virtualmente todos los ambientes habitables de la tierra. Hace un poco más de 1.500 millones de años aparecieron por primera vez sobre la tierra los eucariotes, los cuales se desarrollaron de formas procarióticas, únicas habitantes del planeta hasta entonces. Los cambios evolutivos en los organismos originados a través de la selección natural y las mutaciones neutras trajeron consigo el desarrollo de estrictas barreras naturales que impiden la entrada de un gen foráneo al exclusivo pool genético que caracteriza cada especie, así como la entrada de ADN foráneo a cualquier célula.

La biotecnología de los transgénicos a través de su principal herramienta, la ingeniería genética, ha transgredido estas antiquísimas barreras naturales, facilitando el intercambio de genes entre células, individuos, especies, e incluso entre procariotes y eucariotes. Un gen modificado de cualquier organismo (trasgén), el cual puede tener una parte de un gen viral, otra parte de un gen bacteriano y otra parte de un gen de mamífero por ejemplo, puede ser producido en el laboratorio e introducido en un grupo de organismos (bacterias, levaduras, mamíferos...) quienes lo integrarán a su propio genoma y lo expresarán.

Las aplicaciones e implicaciones de esta biotecnología están teniendo y tendrán un profundo impacto en los campos investigativo, biomédico y comercial. Los costos, las perspectivas futuras y algunas consideraciones bioéticas también serán aspectos que se tratarán en el presente artículo.

Palabras claves: biotecnología, ingeniería genética, transgene, evolución.

Introducción

Desde sus principios, hace 4.000 millones de años, hasta el final de la era paleozoica, hace unos 580 millones de años, las formas de vida en la tierra presentaron relativamente poca diversidad morfológica. El rápido aumento de la diversidad de las formas de vida durante los últimos 680 millones de años coincide con la aparición de los organismos multicelulares. Antes de ese tiempo, todas las formas de vida eran unicelulares. En conjunto con las

evoluciones evolutivas tempranas de la organización celular eucariótica, la reproducción sexual y otras características, parece que la multicelularidad ha estimulado el cambio evolutivo rápido y significativo y la explosión de muchos estilos de vida en hábitats diferentes (Avers, 1991).

Los cambios evolutivos en los organismos se logran explicar mediante la teoría darwiniana de la

selección natural (Darwin, 1992) y la deriva genética de genes mutantes selectivamente equivalente (Kimura, 1987). El resultado final, es un conjunto de poblaciones que mantienen su identidad frente a otros linajes, compartiendo un destino evolutivo común, un sistema de fertilización y un bagaje común de genes (Fernández, 1995). Así las cosas, un gen de una especie determinada difícilmente podría transgredir estas barreras para hacer parte del pool genético de otra.

Con la ingeniería genética, se han transgredido esas barreras que millones de años de evolución desarrollaron alrededor de la célula para persuadirla de incorporar ADN extraño. Tres han sido las herramientas fundamentales que han hecho posible la transferencia de genes a células de mamíferos: 1) el aislamiento y clonación de un gen, 2) la manipulación de la secuencia génica y 3) la introducción del gen a la célula nuevamente. Ha sido posible, entre otras cosas, obtener genes funcionales combinando secuencias genéticas de mamífero, de mosca, de bacteria y de virus. Se han podido "construir" verdaderas quimeras a nivel molecular (Glick y Pasternak, 1996).

Un animal transgénico se puede definir como un animal que ha integrado en su genoma un material genético clonado que le ha sido transferido, lo transmite a través de su línea germinal a su descendencia y que, al menos bajo determinadas circunstancias, lo expresa (Gordon y Rudlem 1980).

La biotecnología de los transgénicos posibilita al hombre para manipular desde los genomas virales hasta los de

mamíferos, lo que constituye un reto no solo para la evolución sino también para la imaginación. La "creación" de un animal transgénico es un complejo procedimiento de múltiples pasos cuyo éxito demanda altos niveles de habilidad y dedicación.

En teoría, la tecnología de los transgénicos proporciona un mecanismo por el cual características económicamente importantes puedan ser obtenidas más rápidamente que por la selección y el cruzamiento, sin los inconvenientes de la propagación asociada (Wall, 1996) ya que se transfiere un solo gen, no un genoma completo.

El uso de animales transgénicos, en particular ratones, ha conducido en los últimos 15 años al inicio de una nueva era en las áreas de la investigación biológica tales como la genética, la fisiología y la embriología y ha contribuido considerablemente a la investigación biomédica de enfermedades heredadas y adquiridas (Peters, 1994; Hjorth, 1995; Wall, 1996; Piedrahita, 1996).

Si la precisión genética y la velocidad del mejoramiento fueran ventajas de la tecnología transgénica, su uso podría ser difícil de justificar dado que los costos de producción de animales transgénicos son elevados y el entendimiento de las manipulaciones genéticas apropiadas requeridas para influenciar rasgos económicamente importante es limitado. Sin embargo, la tecnología de los transgénicos ofrece mucho más:

-la posibilidad de transferir genes modificados entre especies para que ejerzan una función muy diferente a la ejercida por el gen en su estado

silvestre. El producto del gen (cuantitativa y cualitativamente), el dónde (la especificidad de tejido) y el cuándo (su ciclo de expresión), pueden ser alterados.

-la habilidad para redireccionar la expresión de genes en otros órganos, de lo cual se ha originado la pujante industria de los biorreactores (animales de granja diseñados para producir nuevas proteínas en su leche u otros fluidos corporales "biopharming"). Se prevé que esta tecnología tendrá aplicación tanto en la industria de alimentos como el campo de la biomedicina (Wall, 1996).

Los procedimientos

La generación de animales transgénicos se puede lograr mediante la aplicación de dos principales procedimientos: el primero, por manipulación del cigoto o embrión en sus estados tempranos de desarrollo; y el segundo, por manipulación de células pluripotenciales (totipotenciales) in-vitro. Dentro de la primera categoría de procedimientos la técnica más ampliamente usada es la inyección de ADN en los pronúcleos del oocito en su estado unicelular. Aunque relativamente simple y eficiente, este procedimiento tiene sus desventajas. Una de ellas es por ejemplo el limitado control que se puede ejercer sobre la incorporación del ADN toda vez que ni el número de copias ni los sitios de integración pueden ser controlados, lo cual puede conducir a una inactivación insercional de un locus al azar o a patrones impredecibles de expresión del transgén (Clark, 1996).

Dentro de esta categoría, también se encuentra la que fuera la primera

técnica desarrollada con miras a generar animales transgénicos, la cual hace uso de la transfección con vectores virales a embriones en estado temprano del desarrollo como una vía para introducir ADN exógeno en células de embriones tempranos de ratón (Jaenisch, 1976). Un promisorio acercamiento a la generación de animales transgénicos utilizando vectores virales se hizo con el uso de vectores retrovirales defectivos en replicación (First, 199-). Los retrovirus son virus con genomas de una sola cadena de ARN que es replicada en una cadena de duplex de ADN duplex. El ciclo de vida lítico del virus, comprende un estado obligatorio en el cual la doble cadena de ADN es insertada en el genoma huésped por un evento similar a una transposición que genera repeticiones cortas y directas sobre el genoma blanco. Una vez insertado en el genoma del huésped recibe el nombre de provirus y al igual que un bacteriófago lisogénico, se comporta como parte del material genético del organismo (Glick y Pasternak, 1996).

El uso de vectores retrovirales dio una alta eficiencia para transferir genes y una precisa inserción enzimática de copias del vector solo en sitios específicos del cromosoma gracias a la presencia de una enzima viral llamada integrasa y a unas secuencias de ADN en los retrovirus llamadas repeticiones terminales largas -LTR- (van der Putten y col, 1985). Sin embargo las mayores desventajas del método han sido el bloqueo de la expresión genética del gene insertado en los vectores retrovirales (Hjorth, 1995) y una frecuencia de inserción específica relativamente baja dada la necesidad del transgene de interactuar con una región exclusiva del genoma.

Esta baja eficiencia del proceso no permite su uso directo en embriones, sino que obliga a su utilización en células pluripotenciales obtenidas del embrión, llamadas células embrionarias madres o células EM.

Las células EM son aisladas de la masa celular interna (MCI) de un embrión en el período de preimplantación. Básicamente, las células de la MCI se separan de las células trofoblásticas y se cultivan en condiciones que permitan su proliferación y a la vez eviten su diferenciación. En estas condiciones, las células continúan dividiéndose sin perder su habilidad de diferenciarse normalmente. Esto implica que el material genético de estas células se pueda modificar en cultivo y solamente después de seleccionar aquellas células que contienen el cambio deseado, se produce el animal transgénico. El procedimiento para obtener un organismo completo de una célula en cultivo es a través de la inyección de las células embrionarias madres transgénicas en un embrión huésped. Debido a que las células del embrión huésped no distinguen entre sus propias células de la MCI y las células EM, las señales responsables del control del desarrollo normal de las células de la MCI también son recibidas por las células EM. Estas células EM responden a las señales y se desarrollan normalmente. El resultado de este codesarrollo de las células del embrión huésped y las células EM, es la generación de un animal compuesto por dos tipos de tejido: uno procedente de las células del embrión huésped y otro de las células EM. Este animal "mixto" se conoce como una quimera y puede producir progenie tanto del embrión huésped como de las células

transgénicas. Esto quiere decir que la mutación que se introdujo en cultivo puede ser transmitida a través de los espermatozoides o de los oocitos a las futuras generaciones (Piedrahita, 1996).

Otros métodos han sido probados para introducir transgenes directamente en la línea germinal usando cigotos, siendo quizás el más notorio el reporte de que ADN foráneo puede ser incorporado en los espermatozoides de mamífero y subsecuentemente transportados al interior del oocito durante el proceso de fertilización simplemente mediante la mezcla de ellos con copias libres del gen clonado a transferir (Brackett y col., 1971). Según McDonough (1996), hace aproximadamente 7 años la comunidad científica internacional fue impresionada con el artículo aparecido en la revista "Cell" de un grupo de investigadores italianos quienes reportaron la introducción exitosa de ADN extraño en los espermatozoides de ratón, su integración estable en el embrión después de la fertilización y subsecuente transmisión a la progenie. Para este momento ya se han logrado éxitos similares en bovinos (Schellanger y col., 1995). La eficiencia de la técnica varía de acuerdo a las características del transgén (Chan y col., 1995). Algunos consideran que es algo afortunado que la naturaleza aun "tenga límites" que dificultan cruzar las barreras inter-especies pues la azorosa integración de ADN extraño al espermatozoide y a los oocitos al momento de la fertilización crearían una disonancia evolutiva de impensables proporciones para los hombres y todas aquellas otras especies que usen similares mecanismos de reproducción (McDonough, 1996).

Una de las últimos acercamientos a la generación de transgénicos mediante la manipulación de los estados tempranos de desarrollo fue descrito por Tsukui y col., en 1996, en el cual se hace uso por vez primera de adenovirus carentes de los genes E1A y E1B esenciales para su replicación, como vectores para transferir exitosamente secuencias de ADN directamente en el genoma de oocitos murinos libres de zona pelúcida. De 27 ratones que se originaron a partir de los oocitos infectados, dos de tres expresaron el trasgén (Lac Z) y todos los tres transmitieron el transgene mediano por adenovirus a su descendencia. Análisis de Southern blot revelaron que solo integró una copia del trasgén.

El uso de adenovirus como vehículo para transferencia de genes tiene ventajas comparada con las técnicas normales siendo quizás la más importante su relativa simplicidad y su aparente habilidad para crear transgénicos de una sola copia. Sin embargo un número de aspectos aún necesitan ser resueltos antes de que esta tecnología pueda ser universalmente aplicable. Por ejemplo, aún está por probarse si esta técnica rutinariamente posibilita la integración de una sola copia así como también su eficiencia de expresión a partir de un rango de constructos y un rango de especies. Sin embargo, dado los claros beneficios de esta técnica en "ubicar" un solo trasgén en la línea germinal, la transferencia de genes mediada por adenovirus se establecerá por sí misma como una herramienta extremadamente valiosa para los genetistas modernos (Clark, 1996).

Ahora, en cuanto a la estrategia para construir un trasgén esta involucra la

selección de un elemento regulatorio del gen (con frecuencia llamado **promotor**, pero usualmente contiene tanto un elemento realizador de la transcripción-en inglés: "**enhancer**"- como también un promotor) que determinará el tejido en el cual el gene ha de ser expresado el tiempo y la magnitud de la expresión (Gilbert, 1997). En algunos casos el elemento (=fragmento de ADN) regulatorio puede actuar como un "switch", permitiendo que el transgén sea activado o inactivado -casi- a voluntad. La segunda parte del gene construido (o "constructivo") consiste en una secuencia de ADN que codifica para una proteína deseada, secuencia con frecuencia referida como el componente estructural del transgén. Por ejemplo, en el primer ratón transgénico construido (Gordon y Rudle, 1980) así como en los primeros animales domésticos transgénicos (Hammer y col., 1985), se buscaba incrementar los niveles circulantes de la hormona del crecimiento (GH) en una manera controlada. El constructo usado para llevar a cabo esto consistió del elemento regulatorio del gen de la metalotioneína (MT) fusionado a la secuencia codificadora de la GH. El gen MT codifica para una enzima hepática que ordinariamente se encuentra desactivado ("apagado") hasta que el nivel umbral de zinc (Zn) o cadmio (Cd) séricos activan la transcripción (lo "encienden"). Por lo tanto, es esperado que de la fusión **promotor MT + componente estructural GH**, constructo MT-GH, esté silente (apagado, inactivo...) hasta que los animales ingieran Zn o Cd en la dieta. En el caso de los ratones, comparando ratones transgénicos con sus hermanos no transgénicos, se observó que con una dieta rica en zinc los animales transgénicos ganaron un

80% de peso adicional comparados con sus hermanos de camada no transgénicos. En cuanto a los animales domésticos se pudo observar que la expresión GH pudo ser inducida pero, en muchos casos, el transgene no pudo ser desactivado (apagado, inactivado...) completamente cuando se deseó. Los sistemas más modernos y más precisos para reprimir o activar la expresión de un gen involucra a la tetraciclina y sus análogos (St-Onge y col., 1996), por ejemplo, en presencia de tetraciclina sérica se inactiva y en su presencia se activa la expresión de determinado gen. El mejoramiento de los sistemas inducibles representa un objetivo importante para los hombres de ciencia dedicados a esta área.

Estado actual

Son muchos los laboratorios alrededor del mundo que están trabajando sobre esta tecnología casi de manera rutinaria como lo revelan los aproximadamente 8000 artículos que han sido publicados en los cuales los animales transgénicos, principalmente ratones, fueron utilizados para responder preguntas básicas de investigación. Casi un 5% de esos artículos trata sobre animales domésticos transgénicos. Esta limitada cantidad de publicaciones sobre animales domésticos transgénicos refleja los altos costos y las dificultades técnicas asociadas con la generación de los mismo más que la falta de aplicabilidad de esta tecnología a animales de granja.

Aproximadamente 37 genes construidos han sido probados en animales domésticos. La gran mayoría de los reportes de investigación originales se han enfocado sobre la hormona del

crecimiento -GH-. El interés inicial en la manipulación del crecimiento en cerdos (Pursel, 1989), se vió afectado dado que simultáneamente con el aumento en la eficiencia de utilización del alimento y en el ritmo de crecimiento, aparecen en el animal tratado con el gen productor de la hormona problemas físicos que no permiten su comercialización.

Otros componentes estructurales incluyen IGF-I, cSKI y el receptor de estrógenos. Promotores del gen de la albúmina, de la prolactina, de la actina esquelética, de la transferrina y de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa entre otros, así como elementos regulatorios provenientes de retrovirus (MLV y RSV) y citomegalovirus (Wall, 1996).

Según Wall (1996), siete transgenes han sido diseñados con el fin de buscar resistencia a enfermedades y para producir moléculas inmunológicamente relacionadas han sido introducido en cerdos y ovejas. No obstante, en animales domésticos no se han logrado los éxitos alcanzados con la aplicación de esta tecnología en ratones transgénicos (modelos murinos).

A mediados de los 80's, pocas compañías pioneras tomaron el riesgo de desarrollar metodologías para la producción de proteínas complejas de acción farmacológica en la glándula mamaria de animales de granja, un campo conocido como "biopharming". A finales de los 90's, este proyecto se está haciendo realidad con la producción de antitrombina III y la alfa 1-quimotripsina como los primeros productos terapéuticos para uso en humanos producidos a través de esta biotecnología y que están haciendo

curso a través de pruebas clínicas (Ziomek, 1998). Aún, moléculas complejas muy grandes, tales como el colágeno humano, puede ser secretada en la leche de animales transgénicos (Karatzas, 1996). Está proyectado que la obtención de la licencia y el lanzamiento comercial ocurrirán alrededor del año 2000 (Ziomek, 1998).

Uno de los últimos reportes de nuevos animales transgénicos lo hizo el grupo neozelandés del Dr. Damak (1996) quienes lograron incrementar en un 10% la producción de lana en ovejas como resultado de la ingeniería genética sobre estos animales de granja sin efecto adverso sobre su salud o reproducción y que tal vez se convierta en el primer animal doméstico transgénico de valor comercial, dependiendo de los resultados que actualmente se están realizando en relación con la calidad de la lana.

Eficiencia y costos

La generación de un animal transgénico es un proyecto costoso debido principalmente a lo ineficiente del proceso. Para obtener un ratón transgénico se requieren en promedio 10 hembras (unas donadoras de oocitos y otras receptoras), un lechón transgénico = 20 cerdas y un ternero transgénico requiere del concurso de = 40-100 vacas (Bondioli, 1992; Brem, 1993). En la manipulación se pierde = 20% de los oocitos; aproximadamente, en 1% de los cigotos de animales de granja (bovinos, ovinos y porcinos) se tiene éxito en la integración del gen introducido al genoma huésped y en especies de laboratorio (conejos, ratones y ratas) aproximadamente el 3%. El porcentaje

de preñez alcanzado en modelos murinos después de la transferencia de estos prospectos de transgénicos es de = 60%, 50% en porcinos y 30% en bovinos. De otro lado, aproximadamente la mitad de las líneas transgénicas comprobadas expresan el gen con intensidad, es decir, producen en reducida o nula cantidad la proteína para lo cual fueron transferidos. Si se quiere establecer una línea transgénica, se requieren por lo menos 10 animales transgénicos (Wall, 1996).

Producir un lechón transgénico tiene un costo aproximado de US\$25.000 y un bovino transgénico de US\$500.000, no obstante, producir proteína recombinante en la leche de vacas por ejemplo (costo por gramo = US\$10), es más económico que hacerlo en cultivos celulares (costo por gramo = US\$10,207) o bacterianos transgénicos (costo por gramo = US\$20,912), con las ventajas adicionales que en la leche (glándula mamaria) se puede alcanzar una producción de = 51 Kg/año, mientras en las otras alternativas se logra una producción de 11,4 y 11,6 Kg/año, respectivamente y que el capital invertido y los gastos anuales llegan a ser cientos de veces más bajos (Bremel, 1996).

El interés en los estudios en glándula mamaria se debe a que actualmente, proteínas de importancia farmacológica en medicina humana y veterinaria se obtienen a partir de tejidos humano o animal a costos exorbitantes que llegan a alcanzar entre 5 y 10 millones de pesos por miligramo de proteína pura. Estos costos se pueden reducir utilizando proteínas recombinantes producidas ya sea por bacterias, levaduras, células en cultivo o

empleando animales como biorreactores (Piedrahita, 1996).

La principal ventaja de utilizar animales como biorreactores es que las proteínas pueden ser producidas a muy bajo costo: p.e. la producción de 1g de proteína activadora de plasminógeno para humanos a través de la fermentación bacteriana, cultivos de células de mamíferos o glándula mamaria de vacas transgénicas se estima en \$20.000, \$10.000 y \$10 dólares, respectivamente (Karatzas, 1996).

El sistema ideal de producción de proteínas recombinantes debe llenar los siguientes requisitos: 1) el sistema debe producir alta cantidad de la proteína de interés, 2) la proteína debe ser biológicamente activa y 3) el costo de producción debe ser relativamente bajo en relación con el costo del producto en el mercado (Piedrahita, 1996).

Adicionalmente, las bacterias no procesan la proteína de una manera igual como lo hacen las células de mamíferos lo que puede resultar en una proteína irregularmente procesada que causará una reacción inmunológica en el paciente. Aunque la proteína producida por células en cultivo y hasta cierto punto por las levaduras, no presentan estos problemas, como ya vimos, los costos de producción y el nivel técnico requerido para su producción son muy altos (Piedrahita, 1996).

En el futuro

Las herramientas para la transferencia de genes están en la mano, a pesar de que el proceso sea ineficiente. En la

próxima década las industrias de los biorreactores y los xenotransplantes se harán sólidas y útiles y nuevos productos serán mercadeados. La tendencia en la investigación en este aspecto es alcanzar un mejor entendimiento de cómo los genes mamíferos son controlados y factores claves en dichas vías regulatorias. Los modelos animales de enfermedades humanas cada día son más utilizados debido a su precisión y acceso. La biotecnología de plantas transgénicas hoy representa una pujante industria de vertiginoso crecimiento tanto o más que su contraparte animal (Wall, 1996).

Dentro de los proyectos biomédicos basados en animales transgénicos se encuentran por ejemplo la producción de hemoglobina humana en cerdos y la producción de anticuerpos humanos en ratones o la producción de sustancias de importancia farmacológica en la leche de vacas, animales a las cuales les han sido transferidos los respectivos genes, cerdos con órganos que puedan ser transplantados a humanos (xenotransplantes) y el desarrollo de modelos de enfermedades humanas hereditarias tales como aterosclerosis, anemia falciforme, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunes, linfopoyesis, dermatitis, cáncer de próstata, síndrome de Down y una lista amplia de enfermedades ahora mejor conocidas gracias a los modelos transgénicos, principalmente murinos (Petters, 1994; Wall, 1996; Piedrahita, 1996).

La implementación del manejo genómico y el secuenciamiento a gran

escala han contribuido al entendimiento de la genética animal. Un gran número de secuencias genéticas están ahora disponibles para servir como elementos regulatorios o genes de interés. En ese sentido, se está trabajando en la alteración de la composición de la leche con el fin de mejorar sus propiedades funcionales e incrementar su mercadeo. El mejoramiento de la calidad láctea a través de la manipulación genética incluiría el incremento en la composición de componentes valiosos (p.e. la caseína), la remoción de componentes indeseables (p.e. la lactosa) o la alteración de la composición de la leche vacuna con el fin de asemejarla a la leche humana y así mejorar la nutrición humana neonatal, para lo cual se tendrán que adecionar nuevas proteínas y/o modificar proteínas endógenas (Karatzas, 1996; Wall, 1997).

La mayor parte de esos modelos requieren la anulación de la función de un gen por una técnica conocida en inglés como "gene targetin" en el cual los alelos del gen normal son reemplazados por una forma mutada del mismo. Así consiguen animales con los dos alelos mutados (homocigosis en la mutación) referidos en inglés como "Knock-out" (Gilbert, 1997). Muchos de estos modelos tendrán que ser replicados en animales de granja para ser útiles, desafortunadamente la tecnología de las células embrionarias primordiales (embryonic stem cell) requerida para generar la mayoría de las enfermedades en los modelos se encuentra en desarrollo en los animales de granja (Strelchenko, 1996). Adicionalmente,

proyectos como el de biopharming necesitan del desarrollo de metodologías adicionales (tales como clonación, sexaje de espermatozoides y transferencia de genes mediada por vectores virales), para superar las barreras biológicas e incrementar la generación de animales lecheros transgénicos y el establecimiento de una línea transgénica (Ziomek, 1998).

"Hay una seria necesidad de transferir la tecnología de los animales transgénicos de unos pocos a muchos laboratorios alrededor del mundo. Los progresos en este campo estarán limitados en la medida en que las posibilidades par explotar esta poderosa herramienta estén sólo en manos de unos pocos. Para motivar a otros investigadores, la eficiencia en la producción de animales transgénicos deberá ser mejorada. Pero el horizonte parece despejado" (Wall, 1996). El conocimiento y las habilidades técnicas están entre los principales elementos de los cuales se debe equipar si se quiere hacer avanzar la ciencia.

Consideraciones bioéticas sobre los animales transgénicos

La tecnología animal plantea problemas éticos de distintos géneros, algunos comunes a la investigación en general o a la explotación de los animales por parte de los humanos, otros son específicos a tecnologías individuales, como en el caso de los transgénicos.

Los productos biotecnológicos se clasifican en dos grupos, cada uno de los cuales origina diferentes

cuestionamientos éticos: los productos físicos, tales como los organismos transgénicos y la información la que permite por ejemplo el diagnóstico de enfermedades.

Un pre-requisito en la labor investigativa es la observancia de las normas éticas. Además de las consideraciones fundamentales como la honestidad y la objetividad se deben apropiar otros requisitos como el comunalismo (compartir los resultados), la universalidad (relacionada con los principios fundamentales y no con consideraciones grupales o individuales), desinterés (no tener intereses creados en los resultados) y escepticismo organizado (el requisito de sujetar la hipótesis a pruebas rigurosas). Sin la observancia de estas normas la viabilidad del conocimiento científico está comprometida. Es claro que la comercialización de la ciencia dentro de la cual sobresale biotecnología moderna por este rasgo (reflejo de sistema económico predominante), restringe en la práctica varias de estas normas (Merton, 1972).

En el contexto de la aplicación de la biotecnología es necesario asegurar que la libertad (autonomía) no será disminuida, la justicia no será afectada, que ningún daño será causado y que el beneficio real será logrado. Estos cuatro principios deben ser atendidos en el marco ético de las relaciones entre los hombres y los efectos de su biotecnología sobre los animales y el medio ambiente. (Mephan, 1993; Rollin, 1995). Es dudoso si los conceptos de autonomía y justicia son aplicados con viabilidad con relación

al medio ambiente. La trilogía hombre-animal-medio está lejos de ser homogénea y la mayor tarea para la evaluación ética justa es la de identificar los subgrupos que podrán estar en una particular desventaja por acciones en las cuales, superficialmente, parecen éticamente aceptables. Por ejemplo, una particular biotecnología puede beneficiar a algunos granjeros en particular, a algunas compañías farmacéuticas y a algunos consumidores, pero detrimental para otros granjeros, nacional y/o internacionalmente (por ejemplo para efectos adversos) y ciertos miembros del público que consideran que la biotecnología animal es moralmente repugnante (Thompson, 1992).

Un reto puramente ético, hasta ahora no considerado, está representado por los problemas causados al bienestar animal de los animales genéticamente producidos. Un principio de "conservación del bienestar" es propuesto como una plausible regla moral para guiar los procedimientos de la ingeniería genética (Rollin, 1995).

Como ha sucedido ya en el pasado las actitudes frente a lo novedoso cambian en la medida en que se despejan dudas y desmienten especulaciones a través de la educación pública con relación a la biotecnología como se observó en la Comunidad Europea (Hallman, 1996) y en USA (Rabino, 1996).

El impacto de las tendencias mundiales en población global, recursos alimenticios y cambio medioambiental, enfatizan en la necesidad de replantear las prioridades en los sistemas de

producción animal. Se sugiere que los intentos para erradicar el hambre, de mejorar el bienestar animal y de implementar un sistema de agricultura sostenible serán facilitados por grandes inversiones en el emergente campo académico de la bioética en la agricultura (Mephan, 1993).

Actualmente, la mayoría de los investigadores norteamericanos que trabajan con transgénicos, preferirían una unidad centralizada responsable de la regulación de la biotecnología. Ellos perciben ineficiencia, deficiente conocimiento en la biotecnología de los transgénicos y carencia de normas coherentes que agrupen todas las agencias reguladoras de los Estados Unidos. En tanto que el Comité Fiscalizador de ADN- recombinante del Instituto de Salud de los Estados Unidos (NIH) fue oficialmente encargado para tal efecto, el Departamento de Agricultura (USDA), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y particularmente la Agencia de Protección al Medio Ambiente (EPA) también fueron responsabilizados y criticados severamente.

A raíz de lo anterior, la Sociedad Americana de Microbiología (ASM) propuso una agenda de trabajo conjunta que incluyera: atención al público, financiación de los proyectos, competencia internacional, comercialización, colaboración industria/universidad, reformas a la salud pública y el establecimiento de cuerpos reguladores y policivos (Rabino, 1996).

Bibliografía

- AVERS CJ. *Biología celular*. 2 ed. Grupo Editorial Iberoamérica S.A. México. 1991.
- BONDIOLI KR, HILL KG, CURRY J, DE MAYO FJ, JONES-DILLERK and SLAPAK JR. Production of transgenics cattles by pronuclear injection. *Theriogenology* 1992; 37:222 (abstract).
- BRACKETT BG, BARANSKA W, SAWICKI W and KOPROWSKI H. Uptake of heterologous genome by mammalian spermatozoa and its transfer to ova through fertilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68 :353-357.
- BREMEL RD. Potential role of transgenesis in dairy production and related areas. *Theriogenology* 1996; 45 :51-56.
- BREM G. Inheritance and tissue-specific expression of transgenes in rabbits and pigs. *Mol Reprod Devel*. 1993; 36:242-244.
- CHANG PJ, KALUGDAN T, SU BC, WHITNEY EA, PERROTT W, TREDWAY DR and KING A. Sperm as a noninvasive gene delivery system for preimplantation embryos. *Fertil and Steril*. 63 : 1121-1124.
- CLARK AR. The adenovirus and the egg: A new approach to transgenesis. *Nature Bio/Technology* 1996; 14 :942.
- DAMAK S, Su HY, JAY NP, BULLOCK DW. Improved wool production in transgenic sheep expressing insuline-like factor I. *Bio/Technology* 1996; 14 :185-188
- DARWIN Ch. *El origen de las especies*. Planeta-Agostini. Barcelona, 1992.
- FERNANDEZ F, HOYOS JM y MIRANDA DR. *Especies ¿es o son?*. *Innovación y Ciencia* 1995; 1:32-37.
- FIRTS N. *Biotechnologies for genetic engineering and preimplantation animals*. 199-documento no publicado.
- GLICK BR and PASTERNAK JJ. *Molecular Biotechnology: principales and aplicaciones of recombinant DNA*. 1Ed. ASM Press. Washington D.C. 1996.
- GORDON JW, SCANGOS GA, PLOTKIN DJ, BARBOSA JA and RUDDLE FH. Genetic Transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77:7380-7384.
- GILBERT SF. *Developmental Biology*. 5 Ed. Sinauer Associates Inc. Massachusetts, 1997.
- HALLMAN WK. Public perspetions of biotechnology: another look. *Bio/Technology* 1996; 14:35-38.
- HAMMER RE, PURSEL VG, REXROAD C, WALL R et al. Production of transgenic rabbits, shepps and pigs by microinjection. *Nature* 1985; 315:680-683.
- HJORTH P. Current state of production, research and use of transgenic laboratory animals. *Scand J Lab Anim Sc* 1995; 22 :87-96.
- JAENISH R. Germ line integration and mendelian transmission fo the exogenous Maloney leukemia virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73:1260-1264.
- KARATZAS CN and TURNER JD. Toward altering milk composition by genetic manipulation: current status and challenges. *J. Dairy Sci*. 1997; 80:2225-2232.
- KARATZAS CN, PIEPER FR, DE WIT I, PLATENBURG G and BERG R. Production of collagen in the milk of transgenic mammals. *Gene Pharming Europe B.V., assignee*. WO 96/03051.
- KIMURA M. *Genética Molecular: Teoría neutralista de la evolución molecular*. 1 Ed. Editorial Prensa Científica. Barcelona, 1987.
- McDONOUGH PG. Transgenic sperm or daddy missiles? *Fertil and Steril*. 1996; 66:168-169.
- MEPHAN TB. Approaches to the ethical evaluation of animal biotechnologies. *Anim Prod* 1993; 57 :353-359.
- MERTON RK. *Sociology of Sciences: The institutional imperatives of science*. 1 Ed. B. Barnes. Penguin, Harmondsworth, 1972.
- PETERS RM. Transgenic livestock as genetic models of human disease. *Reprod Fertil Dev*. 1994; 6:643-645.
- PIEDRAHITA J. Los animalestransgénicos y su potencial en el desarrollo de la biotecnología animal. *Rev Corpoica* 1996; 1:29-34.
- PURSEL VG, PINKERT CA, MILLER KF, BOLT DJ, CAMPBELL RJ, et al. Genetic engineering of livestock. *Science* 1989; 244: 128-1288.
- RABINO I. What U.S. researches think of regulations and regulators. *Biotechnology* 1996; 14:147-150.
- ROLLIN BE. Bad ethics, good ethics and the genetic engineering of animals in agriculture. *J Anim Sci*. 1996; 74:535-541.
- SHELLANDER K, PELI J, SCHMOLL F and BREM G. Artificial insemination cattle with DNA-treated sperm. *Animal Biotechnology* 1995; 6 :41-50
- St-ONGE L, FURTH PA, GRUSS P. Temporal control of the Cre recombinase in transgenic mice by a tetracycline responsive promoter. *Nuclei Acided Reserch* 1996; 24 :3875-3877
- STRELCHENKO N. Bovine pluripotent stem cells 1996; 45 :131-140.
- THOMPSON PB. Designing animals: ethical issues for genetic engineers. *J Dairy Sci*. 1992; 75:2294-2303.
- TSUKUI T, KANEAGE Y, SAITO I and TOYODA Y. Transgenesis by adenovirus-mediated gene transfer into mouse zona-free eggs. *Nature Biotechnology* 1996; 14 :982-986
- VAN DER PUTTEN H, BOTTERI FM, MILLER AD, ROSENFELD MG, FAN H, EVANS RM and VERMA MI. Efficient insertioin of genes into de mouse germ line via retroviral vectors. *Proc Natl Acad Scii USA* 1985; 82 :6148-6152.
- WALL RJ. Transgenic livestock progress and prospects for the future. *Theriogenology* 1996; 45 :57-68.
- WALL RJ, KERR DE and BONDIOLI KR. Transgenic dairy cattle: genetic engineering on a large scale. *J Dairy Sci*. 1997; 80:2213-2224.
- ZIOMEK C.A. Commercialization of proteins produced in the mammary gland. *Theriogenology* 1998; 49:139-144.