

Biotecnologías reproductivas aplicadas a la mejora genética animal

NOTA TÉCNICA

Marcela Rodríguez*, Adriana Vallejo*, Paula Batista*, Ana C. Espasandin**

La biotecnología tradicional se refería al empleo de organismos vivos para la obtención de un bien o servicio útil para el hombre.

La biotecnología moderna, en cambio, surge en la década de los '80, y utiliza técnicas, denominadas en su conjunto "ingeniería genética", para modificar y transferir genes de un organismo a otro.

¿QUÉ SIGNIFICA BIOTECNOLOGÍA?

Se trata de técnicas aplicadas a la reproducción animal que intentan acelerar en forma importante el posible progreso genético resultante de "mezclar" diferentes genotipos dentro de una misma o distintas especies (o biotipos). Dicho fenómeno sucede en forma natural durante la mitosis (luego de la primera división celular) y supone asegurar la autenticidad de todos los seres que se reproducen sexualmente. El uso de biotecnologías en la reproducción permite, mediante manipulación genética, obtener nuevos y mejores individuos en un tiempo menor respecto a la mejora que se podría lograr con las técnicas actualmente utilizadas.

Esta tecnología nueva y aún no del todo conocida, implica asumir grandes riesgos, que deben, en primera instancia, ser conocidos, lo cual no siempre es posible.

Como un instrumento de desarrollo...

El mejoramiento en la calidad de un producto (carne, lana, leche, etc.) mediante la genética puede hacerse por "selección interna en una raza" de sus individuos superiores (largo plazo), o por la incorporación de genes nuevos y cruza-mientos con otras razas (mediano y corto plazo). Así, la incorporación de nuevas razas y biotipos ovinos y bovinos en Uruguay, ha demandado la aplicación de técnicas, como por ejemplo, el im-

plante de embriones importados. Años atrás, la única posibilidad de introducir una raza nueva era mediante la importación de animales en pie, para iniciar aquí su multiplicación (Durán, 2007).

La inseminación artificial (IA), preservación de semen, inseminación intrauterina (IAIU), trasplante embrionario, son términos extensamente usados durante décadas, referidos a su aplicación en Producción Animal y también pueden haber sido en el pasado considerados como biotecnologías reproductivas.

Comparado con la importación de reproductores en pie la posibilidad de obtener embriones de hembras puras, congelarlos e importarlos, permite desarrollar de una forma más económica, rápida y sanitariamente segura, la multiplicación de una raza biotipo en un país lejano a su país de origen.

¿QUÉ BIOTECNOLOGÍAS REPRODUCTIVAS SE CONOCEN?

- I. MOET (multiovulación y transferencia de embriones)
- II. Técnicas in vitro (fertilización y cultivo de embriones in vitro, capacitación espermática, recolección y maduración de ovocitos)
- III. Manipulaciones Genéticas (clonación, transgénicos, quimera)
- IV. Semen sexado

Cada una de estas técnicas presenta ventajas y riesgos, y se adecuan o no a diferentes situaciones.

I. MOET: Multiovulación y Transferencia de Embriones)

La técnica de MOET consiste en la estimulación del ovario de la hembra para que produzca un mayor número de óvulos, para luego de ser fertilizada, ya sea natural o artificialmente, recuperar los embriones y transferirlos a hembras receptoras.

* Estudiantes del Curso de 5to. Año. Mejoramiento Genético Aplicado a Bovinos de Carne 2010-Facultad de Agronomía.

** Ing. Agr. Dpto. Producción Animal y Pasturas. EEMAC

La MOET se ha utilizado mucho en ganado bovino, para aumentar el número de animales puros de pedigrí, acelerando el progreso genético con animales superiores por el doble aporte (materno y paterno). A diferencia de la Inseminación Artificial en la que sólo el macho es tenido en cuenta como herramienta de mejoramiento, en la MOET la hembra juega también un importante papel.

La sincronización de los celos de las hembras receptoras y dadoras es fundamental para lograr la continuación del desarrollo del embrión luego de descongelado. La manipulación de los embriones y su descongelado son procesos críticos muy importantes en la secuencia de la técnica, la elección de la receptora no debe ser tampoco descuidada y es fundamental su inspección laparoscópica para determinar la presencia de un cuerpo lúteo saludable que definirá la implantación o no del embrión, así como el estado sanitario y nutricional de la misma.

La producción de embriones permite incorporar hembras como fuente genética a multiplicar en los programas de mejoramiento. La técnica permite repetir la operación varias veces dentro de una misma estación, incrementando el número de corderos o terneros de una misma donante.

El término transferencia de embriones engloba mucho más que la transferencia en sí, incluye la multi o superovulación, la recolección de

embriones (Figura 1), corto período de cultivo in vitro, manipulación, congelación y transferencia (Figura 2). Del conocimiento y dominio de cada una de esas tecnologías asociadas dependerá el resultado, además de tener en cuenta otros aspectos como raza donantes de embriones, tipo de servicio, factores ambientales, nutricionales y sanitarios.

Recién en 2001 en nuestro país se realizan comercialmente y por rutina los primeros programas de multiovulación y transferencia de embriones (MOET) en número importante de dadoras o donantes de embriones ovinos SAMM y Dorper por un equipo uruguayo (Boggio et al., datos no publicados). La transferencia de embriones y sus técnicas asociadas no se han aplicado tanto en ovinos como en bovinos. Una de las causas es el costo relativo de los embriones, imposibilidad práctica de canular el cuello uterino y la heterogeneidad en la respuesta superovulatoria. Tomando en cuenta los costos del proceso, un producto de transferencia de embriones debería valer dos o tres veces más que uno por servicio natural, esto limita la aplicación a gran escala en nuestro país (Bonino y Sienra, 1986, citado por Fernández Abella, 2006). Es una técnica que aún necesita mucha investigación, para hacer más repetibles los resultados bajo distintas circunstancias y razas.



Figura 1. Recolección del líquido de lavado. (Extraído de curso "Técnicas Reproductivas", 2009)



Figura 2. Transferencia embrionaria en Cabra. (Extraído de curso "Técnicas Reproductivas" 2009)

II. Técnicas in vitro: Fertilización y cultivo de embriones in vitro, capacitación espermática, recolección y maduración de ovocitos

Actualmente se están produciendo embriones en diferentes especies con ovocitos fertilizados con las técnicas de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (Figura 4).

Esta técnica surge como una necesidad de producir embriones con fines ligados a la investigación de transgénesis y clonación. Incluye una serie de etapas: en la hembra se comienza por la recolección de ovocitos, que luego son madurados y fertilizados para finalmente obtener un cultivo de embriones. Del macho se obtienen espermatozoides para ser capacitados e introducidos mediante una inyección intra-citoplasmática al oocito ya maduro. La totalidad de las etapas son realizadas "in vitro". Este cultivo de embriones "in vitro" abarca unos 7-9 días y posteriormente son transferidos a un animal receptor o son

conservados en un medio de criopreservación en forma congelada. El porcentaje de recolección de ovocitos es de entre 70% a 85%. La fertilización "in vitro" de los ovocitos se realiza en un medio fluido sintético oviductal, donde se coloca una cantidad determinada de espermatozoides previamente capacitados o bien directamente a través de una inyección intra-citoplasmática de un espermatozoide al ovocito (método ICSI) la cual se muestra en la Figura 3. Hasta la fecha, aun no se ha implementado esta biotécnica en nuestro país, en animales domésticos destinados a la producción comercial, como son los ovinos y bovinos.

En la próxima década esperamos el desarrollo de sistemas de cultivo "in vitro" que produzcan embriones con las mismas características y propiedades que los "in vivo" y que superen los inconvenientes actuales.



Figura 3. Fertilización in vitro. (Extraído de curso "Técnicas Reproductivas" 2009)

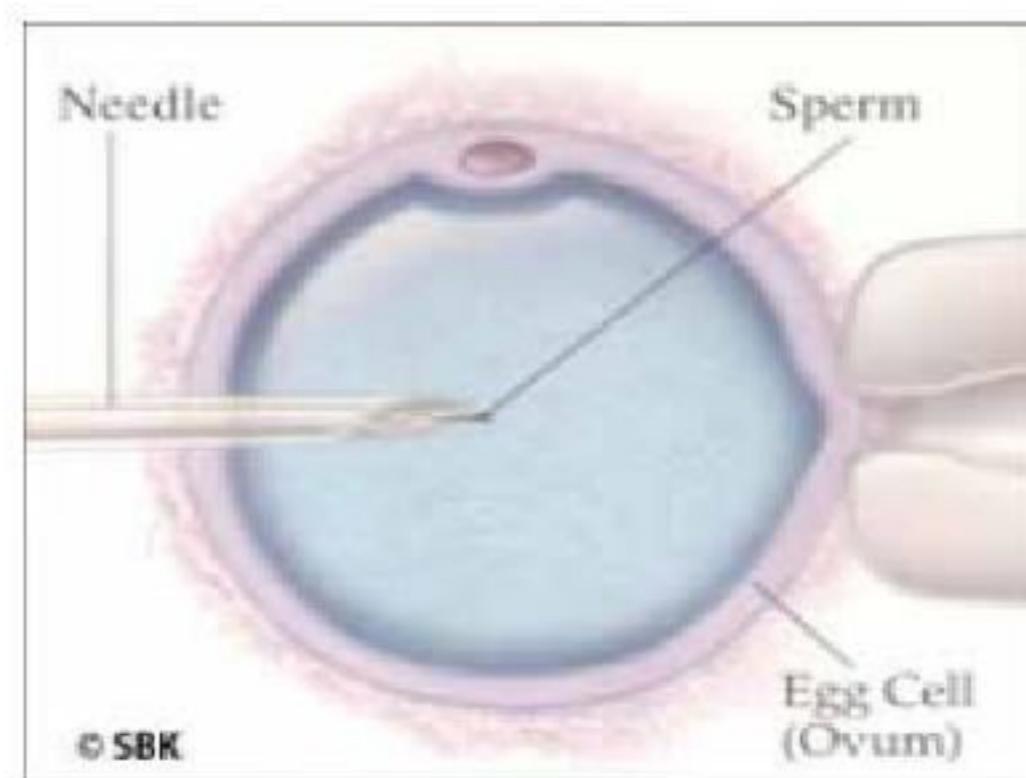


Figura 4. Inyección intra-citoplasmática. (Extraído de curso "Técnicas Reproductivas" 2009)

III. Manipulaciones genéticas (clonación, quimeras, transgénicos)

La aplicación de la Transferencia Nuclear (NT), produciendo clones a partir de células de un feto hembra, como experimento preliminar a la producción de clones transgénicos con fines reproductivos en animales de interés zootécnico, queda reservado para toros y vacas probados de alto valor genético, comprobado en su progenie. Las limitantes de la técnica son baja eficiencia (5%) dada la complejidad de los mecanismos biológicos

Los animales más grandes, como ovejas, cabras, cerdos y vacas pueden modificarse genéticamente gracias al desarrollo de las técnicas de clonación.

a. Clonación

La clonación es una forma de reproducción asexual que se produce naturalmente en los organismos unicelulares y plantas. Este proceso reproductivo se basa sólo en un patrimonio genético único. La generación de un nuevo animal de otro preexistente sólo se produce artificialmente en el laboratorio. Los individuos derivados de dicho proceso tienen las mismas características cromosómicas del donante.

La clonación en el laboratorio se puede hacer de dos maneras: la separación de las células de un embrión en sus primeras etapas de la multiplicación celular, o mediante la sustitución del núcleo de un óvulo por el de una segunda célula de otro individuo.

Una vez que la transferencia nuclear de células somáticas entra en escena, el interés por la clonación cambia completamente. En la transferencia nuclear se utilizan dos tipos de células. Un ovocito de un animal donante, por ejemplo una vaca, al que se le extrae por micromanipulación el núcleo, es decir, su carga genética. Por otro lado, una célula somática que es inyectada en el ovocito. Estas dos células se fusionan y se produce un proceso denominado "reprogramación" por el cual esta nueva célula toma características de una célula embrionaria. Luego es inducida a dividirse y se obtiene así un embrión que puede ser transferido a un útero receptor. El animal que nace por este procedimiento posee las características genéticas de la célula somática.

En la actualidad, una docena de grupos de biología de la reproducción se encuentran ha-

ciendo investigación y desarrollo en clonación en Argentina y Brasil.

Investigadores del laboratorio de Biotecnología de la Facultad de Veterinaria de nuestro país años atrás anunciaron (Diario La República, 9/10/2002) el desarrollo de la técnica de la clonación en animales. A la fecha no se encontraron publicaciones de resultados.

La célebre oveja (Dolly) fue creada por clonación de células somáticas que consiste en la introducción de una célula somática (del cuerpo) en el embrión (Figura 5). Pero existe otra técnica más antigua: la clonación por células de embriones mediante la cual se divide un embrión y se obtienen gemelos idénticos. A través de esta última técnica hace 20 años, hay animales clonados.



Figura 5. Dolly y su madre. (Extraído de curso "Técnicas Reproductivas", 2009)



Figura 6. Quimera de Cabra y oveja. (Extraído de curso "Técnicas Reproductivas", 2009)

Con respecto al consumo de alimentos provenientes de animales clonados, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria indica que aún no hay suficientes evidencias para asegurar que la carne y leche de animales clonados sean alimentos seguros para el consumo humano. Sin embargo la Administración Federal de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos concluyó en enero de 2008 que no existen riesgos nuevos o incrementados en relación al consumo de carne y productos lácteos derivados de los clones de ciertas especies de ganado vacuno, porcino o caprino o de la descendencia de clones con un historial de uso seguro.

Muchos expertos en el tema opinan que al no poder distinguir un clon de un animal reproducido sexualmente, no existen razones para establecer diferencias. Desde esta perspectiva, opinan que se deberían adoptar resoluciones sobre la base de la información científica existente y de lo actuado en otros países y hacerla pública.

b. Quimeras

Las quimeras son embriones resultantes de la fusión de dos embriones de constitución cromosómica distinta. Experimentalmente se ha logrado la fusión de blastocistos de mamíferos. Estos embriones logran desarrollarse normalmente, aunque si uno de los componentes es XX y el otro XY se presentan cuadros de “intersexualidad”.

En la Figura 6 se observa una quimera derivada de la combinación de un embrión de oveja y cabra.

Las quimeras se emplean en la investigación genética básica, para el estudio de mutaciones y fallas genéticas. Bajo esta forma, es posible establecer cómo se comportan dos líneas diferentes en un individuo y su efecto sobre el desarrollo corporal.

b. Transgénesis

Se puede definir como la modificación del genoma de un animal a través de la introducción de un fragmento de ADN ajeno. El ADN agregado (transgén) codifica la producción de una proteína de interés (médico, farmacéutico o industrial). Ejemplos de proteínas codificadas son: Albúmina sérica humana, Factor de coagulación humano VIII y IX, Lactoferrina, Anticuerpos monoclonales, α 1-antitripsina humano, α 1-fetoproteína

humana y antitrombina III. La producción de leche con algunas de estas proteínas se produce en forma cotidiana en el EEUU, no aquí en nuestro país. Cabe aclarar que el transgén introducido sólo se expresa en la glándula mamaria como ya fue mencionado, es decir que aparentemente no interfiere en los demás procesos metabólicos del animal. En la Figura 7 se puede apreciar el toro transgénico Herman (1990-2004), quien logra, en su progenie, la producción de leche conteniendo Lactoferrina. Los métodos de transgénesis conocidos hasta la fecha son:

- Microinyección de cigotos: se inyecta en uno de los dos pronúcleos de ovocitos recién fertilizados miles de copias del ADN foráneo. Mediante este método se obtiene una baja tasa de integración de ADN (1-10%)
- Manipulación de células embrionarias: Se introduce el fragmento de ADN en células embrionarias totipotentes (células ES) o en células embrionarias madres (células EM).
- Transferencia de genes mediante vectores virales y transferencia nuclear.

Aún no hay en el mercado animales ni productos derivados de animales transgénicos, aunque hay desarrollos importantes, sobre todo en el área de la producción de fármacos. Esta aplicación de la biotecnología se denomina en inglés “molecular pharming”, y consiste en el empleo de los animales como “fábricas de moléculas”. Hay varios proyectos en este sentido, que incluyen la producción de lisozima, lactoferrina, hormona de crecimiento, insulina, alfa-antitripsina, activador tisular de plasminógeno, etc., en leche de vacas, cerdos, ovejas y cabras, o en huevos de gallina. La producción en la leche de animales transgénicos es particularmente interesante para la producción de proteínas que se requieren en gran cantidad o que son muy complejas. Como la producción de la nueva molécula no debe interferir con el crecimiento y metabolismo del animal, se introduce el gen de interés junto con un elemento promotor que permite su expresión únicamente en la glándula mamaria.

Semen sexado

Mediante la tecnología Beltsville Sperm Sexing Technology (Johnson, 1987) se ha logrado el sexado de semen, y, aunque los resultados son variables puede obtenerse más del 90% de crías con sexo pre-determinado. Son inmensas las

ventajas que traería tanto para el sector lechero como para el ganado de cría. En el ganado bovino lechero, las vacas con mayor mérito genético se podrían destinar a la producción de crías hembra y el resto de las hembras a generar crías macho usando una raza de carne (Taylor et al., 1988). Los productores de carne podrán inseminar sus mejores vacas para reposición para que paren hembras, esto permitirá mejorar mucho la facilidad de partos ya que en general una hembra pesa menos al nacimiento que un ternero macho. Desde el momento en que se seleccionó esas madres para generar el reemplazo por su calidad genética, las hijas serían naturalmente las madres perfectas de la siguiente generación de reemplazos y del resto del rodeo se obtendrían preferentemente crías macho para el mercado. En los programas genéticos aumentaría la respuesta en la tasa de selección, pues los cabañeros producirían más toros con un número reducido de vacas elite.

Las ventajas generales del semen sexado, referidas a las de Mejoramiento Genético serían:

- Pueden programarse los reemplazos lecheros (o de aptitud cárnica) inseminando las “mejores” vacas con semen sexado, esto supone un avance genético en las terneras que nazcan.
- Los toros jóvenes podrían ser probados más eficientemente por la preponderancia del número de hijas en sus progenies.
- Una porción de vacas lecheras, las no escogidas para la producción de reemplazos lecheros, podrían dedicarse a otros objetivos, por ejemplo a la producción de carne (cruzándose con toros de razas para carne), convertirse en receptoras de embriones, etc.
- Las vaquillonas sobrantes, tras el reemplazo habitual, podrían convertirse en “receptoras” de embriones de calidad genética superior.

COMENTARIOS FINALES

Investigadores en todo el mundo han logrado año a año avances significativos en campos ligados al estudio del genoma, química y biología molecular, descubriendo los mecanismos íntimos de la reproducción, el desarrollo embrionario y la manifestación de los genes que modifican el fenotipo y la producción. Poco a poco estos co-



Figura 7. Toro transgénico Herman, producción de lactoferrina en la leche de sus hijas. (Extraído de Curso “Técnicas Reproductivas”, 2009)

nocimientos van siendo aplicados al desarrollo de tecnologías de uso comercial.

La mayoría de los productores y profesionales practicantes de las biotecnologías y de la clínica reproductiva están de acuerdo en que la clave está en la “moderación”, alimentar correctamente a los animales tomando en cuenta sus requerimientos para manifestar su potencial y al mismo tiempo preservar la fertilidad y longevidad como reproductores.

La respuesta a esta situación debería ser un cambio de criterio a la hora de seleccionar los animales, utilizando la información disponible como son los DEPs (Diferencia Esperada en la Progenie) que actualmente se encuentra disponible, aunque se debe reconocer que aún existe mucho trabajo por hacer. Es necesario ampliar las bases de datos tanto para el sector ganadero (ovino y bovino) como para el lechero. Esto sólo será posible si se mantiene el criterio de tomar registros individuales de los animales de forma objetiva y consistente, dejando aquella elección subjetiva y tradicional como lo es la elección de animales gordos.

La implementación de biotecnologías reproductivas como la MOET aparece como una opción de mejora genética altamente eficiente pero aún no practicable a nivel de productores comerciales dado principalmente por su elevado costo. Las demás biotécnicas mencionadas en este informe parecen requerir aún de investigación para avalar su práctica, al menos, a nivel productivo.

BIBLIOGRAFÍA

- ARGENBIO.** Consejo Argentino para la Información y el Desarrollo de la Biotecnología. [http:// www.porquebiotecnología.com.ar/](http://www.porquebiotecnología.com.ar/)
- BOSCO PESQUERO, J.; DE MAGALBÂES, L. E.; BAPTISTA, H. A.; SABATINI, R. A. 2002.** Animais transgênicos. Biotecnología Ciencia y Desarrollo (27), pág. 52-56.
- COMUNIDAD (09). 2004.** En el año 2004 Uruguay tendría vacas clonadas. Facultad de Veterinaria. Experimento vaca clonada año 2004.
- CUTAIA, L. E.; VENERANDA, G.; BO, G. 2007.** Producir XXI, Bs.As., 15(188):52-57. Instituto de Reproducción Animal Córdoba (IRAC).
- DURÁN, G. 2007.** Biotecnologías reproductivas: Instrumento de Desarrollo.
- FERNÁNDEZ ABELLA, D. 2006.** Transferencia de embriones. Repartido de curso Técnicas Reproductivas. Facultad de Agronomía. UDELAR. 98 p.
- MUNAR, C. 2007.** Sumario Ganadero, CABIA. Evolución de las herramientas de selección y biotecnologías aplicadas a los bovinos en la República Argentina durante la última década y perspectivas. Revista Digital producción Animal. www.produccion-animal.com.ar
- MULLER, J. 2006.** Programa de Mejoramiento Genético de Pequeños Rumiantes. Comunicación Técnica INTA, Bariloche Argentina N°4. 491 p.
- TAYLOR, J. F.; PHILLIPS, K. R.; TOMASZEWSKI, M. A. 1988.** Net Present Value and conomic Merit of Sexed Semen and Splitting Units of Semen for Australian Holsteins. Journal of Dairy Science 71(11): 3100-3111.



[ir a sumario](#)