

Nuevo modelo biomédico: un primate no humano transgénico

Fabio Salamanca-Gómez*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

La investigación biomédica se ha beneficiado grandemente del desarrollo de modelos animales transgénicos. Los primeros utilizados fueron ratones transgénicos en cuyo genoma se insertaron genes humanos, con ello fue posible hacer investigaciones más adecuadas en organismos vivos que en células cultivadas *in vitro*.

El desarrollo de estas tecnologías permite disponer en la actualidad de otros modelos de mamíferos transgénicos tales como ratas, conejos, cerdos, animales vacunos, perros y gatos.

Algunas enfermedades como la fibrosis quística tienen modelos en el ratón y el cerdo,¹ pero dada la lejanía genómica de estas especies con el genoma humano, estos modelos no presentan todas las manifestaciones que se encuentran en los humanos.

Por otra parte, es difícil que los roedores sean un modelo adecuado para enfermedades en las cuales se altera la función cerebral, como la de Alzheimer o la de Huntington. Por esta razón es importante el desarrollo de modelos transgénicos en animales genéticamente más cercanos a los humanos. Es así como se han desarrollado monos *Rhesus* transgénicos;² más recientemente, en estos mismos animales se cuenta con un modelo de la enfermedad de Huntington.³

Sasaki y colaboradores,⁴ un equipo perteneciente a siete instituciones japonesas, han alcanzado un logro extraordinario: han generado en un primate no humano, el mono *titi* *Callithrix jacchus*, un modelo transgénico en el cual el gen integrado es transmitido a la descendencia por la línea germinal, óvulos y espermatozoides. Al cruzar entre sí esta descendencia es posible obtener por primera vez cepas de primates transgénicos. El modelo es interesante no solo por la cercanía genética con los humanos sino también por el hecho de que los *titi* alcanzan la madurez sexual en un año, tienen un periodo de gestación de solo 144 días y una hembra puede tener hasta 80 descendientes y con frecuencia algunos son gemelos.

Los investigadores⁴ emplearon animales obtenidos naturalmente o mediante fertilización *in vitro* y en ellos inyectaron el gen que codifica para la proteína verde fluorescente, GFP por sus siglas en inglés, y observaron que este gen reportero

se expresó en todos los animales obtenidos naturalmente, mientras que solo lo hizo en 70 % de los obtenidos por fertilización *in vitro*.

Sasaki y colaboradores⁴ siguieron la descendencia de estos animales transgénicos hasta su madurez sexual y demostraron la presencia del transgene en los gametos, óvulos y espermatozoides, obteniendo descendencia transgénica.

Un hallazgo aún más extraordinario fue que uno de los machos transgénicos fue el padre de un neonato transgénico que nació en buenas condiciones. Este logro abre la puerta para el establecimiento de colonias de primates no humanos transgénicos.

Este modelo tiene un complemento en la reciente obtención en primates de células troncales embrionarias obtenidas mediante transferencia nuclear de células somáticas en *macacus Rhesus*⁵ y en el logro de células troncales pluripotentes inducidas obtenidas de células de la piel de sujetos humanos adultos, sin la participación del gen *Myc*, lo cual implicaba un riesgo potencial de transformación maligna en estas células.⁶

Reviste interés mencionar que el grupo de investigadores que ha logrado la transmisión en la línea germinal en primates no humanos transgénicos, también había informado previamente la recuperación de lesiones medulares en monos *titi* mediante el trasplante de células troncales o progenitoras neuronales procedentes de humanos.⁷

Si bien los monos *titi* transgénicos son un modelo experimental muy útil en biomedicina, presentan algunas limitaciones ya que son primates del Nuevo Mundo y los primates del Viejo Mundo, como los *macacus Rhesus*, son genéticamente más cercanos a los humanos.

Por otra parte, esta investigación debe estar normada bajo estrictas regulaciones de naturaleza bioética aplicables a toda experimentación con animales, particularmente las que implican modificaciones reproductivas.

A pesar de sus limitaciones, es incuestionable que el logro de Sasaki y colaboradores⁴ ofrece posibilidades de notable interés como un modelo para el estudio y el desarrollo de potenciales tratamientos de enfermedades actualmente incurables en los humanos.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado postal 12-951, 03020 México, D.F., México.

Referencias

1. **Rogers CS, Stoltz DH, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Toft PJ, et al.** Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs. *Science* 2008;321:1837-1844.
2. **Chan AWS, Chong KY, Martinovich C, Simerly C, Schatten G.** Transgenic monkeys produced by retroviral gene transfer into mature oocytes. *Science* 2001;291:309-312.
3. **Yang SH, Chen PH, Banta H, Piotrowska-Nitsche K, Yang JJ, Chen EC, et al.** Towards a transgenic model of Huntington's disease in a non-human primate. *Nature* 2008;453:921-924.
4. **Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, et al.** Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 2009;459:523-527.
5. **Byrne JA, Pedersen DA, Clepper LL, Nelson M, Sanger WG, Gokhale S, et al.** Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature* 2007;450:497-502.
6. **Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Iclaisaka T, Aoi T, et al.** Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nature Biotechnol* 2008;26:101-106.
7. **Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, Kanemura Y, Mori H, Kobayashi S, et al.** Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res* 2005;80:182-190.