

# EN LA ARGENTINA CREAN VACAS CAPACES DE PRODUCIR INSULINA

Nora Bär. 2007. La Nación, Bs. As., Secc. Ciencia y Salud, 17.04.07  
[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

## SON ÚNICAS EN EL MUNDO; PERMITIRÁN BAJAR COSTOS

La Argentina acaba de convertirse en el único país del mundo capaz de producir insulina humana con vacas transgénicas. El logro científico-tecnológico la coloca a la vanguardia del reducido grupo de naciones –no más de cuatro o cinco– que están desarrollando moléculas de uso medicinal en animales modificados genéticamente.

A lo largo del mes pasado nacieron cuatro terneras sin parangón: todas ellas tienen en sus células –bovinas– el gen que les permite producir en su leche esta hormona –humana– que se utiliza para tratar la diabetes.

La dinastía Patagonia, cuyos primeros exponentes pastan rigurosamente vigilados en los terrenos que la empresa BioSidus tiene en el norte de la provincia de Buenos Aires, representa un nuevo hito en el desarrollo de una plataforma tecnológica para la producción de medicamentos: el llamado tambo farmacéutico.

“Sólo en la Argentina se consumen anualmente alrededor de 200 kilos de insulina; la mayor parte, importada. La demanda mundial asciende a 20 toneladas... Por eso, tal como ocurrió con la hormona de crecimiento [la primera molécula que la empresa local produjo en bovinos transgénicos], en el caso de la insulina se hace necesaria una alternativa tecnológica de alta productividad y bajo costo para abastecer esta enorme y creciente demanda”, explicó el doctor Marcelo Criscuolo, director ejecutivo de BioSidus. La técnica a que hace referencia el científico es la recombinación genética, que permite manipular el ADN y crear organismos específicamente diseñados para sintetizar proteínas de interés. En el caso de los bovinos, permite convertirlos en verdaderas fábricas ambulantes capaces de transformar pasto en medicamentos.

Pero aunque la idea es sencilla, la realización es un desafío nada desdeñable, porque si bien la insulina es una molécula muy conocida (y la primera que se produjo por recombinación genética, pero con bacterias), planteaba una serie de incógnitas.

Algo que inquietó particularmente a los científicos fue que existía la posibilidad de que su producción por parte de la vaca podía, en principio, ser tóxica para el propio animal.



a) Directivos de BioSidus con una de las terneras; b) Una de las terneras de la dinastía Patagonia en el campo de BioSidus.

Fotos: Pablo Barrera

Para sortear este obstáculo, fue necesario hacer dos desarrollos al mismo tiempo: por un lado, "armar" el gen del precursor de la insulina de forma que fuera inactivo en las vacas, y por el otro, insertarlo en el genoma bovino y lograr que se expresara solamente en el tejido mamario.

"Tuvimos que formular una estrategia, porque habíamos visto y se sabe por la literatura científica que parte de las proteínas de la leche pasan a la sangre del animal -explica el doctor Andrés Bercovich, gerente de Desarrollo Tecnológico de la empresa local-. De hecho, nosotros detectamos presencia de la hormona de crecimiento humana en la sangre de las vacas que la producen en su leche, y esto obviamente tiene un efecto fisiológico. Ahora, si con la insulina ocurriera eso, sería devastador. La función de esta hormona es permitir la entrada de glucosa en los tejidos. Con las altas producciones que hay en la leche, si pasara insulina activa a la sangre de los bovinos, los niveles de glucosa podrían bajar a cero en segundos, lo que determinaría la muerte del animal."

Los científicos decidieron, entonces, diseñar un gen modificado espacialmente para que no pudiera activarse en el organismo bovino. "Le cambiamos la forma de tal manera que, después de un proceso de purificación de la leche, podemos obtener nuevamente la insulina nativa, que es idéntica a la humana y puede utilizarse como medicamento", detalla Bercovich.

El gen de la insulina tiene una cadena A, una cadena B y un péptido C que las une. Los investigadores removieron ese péptido e insertaron en su lugar una construcción genética artificial, de manera tal que cuando se desea es posible cortarlo utilizando enzimas (proteasas) y obtener la forma humana de la hormona.

"Primero insertamos esa construcción en levaduras y comprobamos que producía el precursor modificado espacialmente -prosigue Bercovich-. Fabrica una conformación espacial tal que hace que los receptores de insulina bovinos no la reconozcan. Se hace inactiva. Una vez obtenido el producto puro a través de la fermentación, lo que hicimos fue verificar que los animales no respondieran."

La prueba de tolerancia consistió en inyectar cantidades crecientes del precursor de la insulina en clones de raza jersey perfectamente caracterizados. Se llegó a transferirles 50.000 veces más insulina que las dosis normales en sangre y mucho más de lo que puede llegar a pasar desde la leche al sistema linfático. No hubo ningún efecto.

Una vez cumplida esa etapa, se pasó a insertar el gen en la célula embrionaria que se empleó para la clonación (ver infografía), obtenida de una vaca de raza jersey. "Hicimos una construcción genética que permite que este gen sea producido en los animales -agrega Bercovich-. Pero como queríamos que se expresara solamente en la leche, le pusimos un promotor de la expresión de esta proteína en las glándulas mamarias, una señal de secreción para que la proteína fuera secretada por las células y una señal de terminación."

Esta célula manipulada genéticamente se fusionó luego con un óvulo al que se le había extraído el núcleo. Por el fenómeno de reprogramación, el resultado comenzó a comportarse como un óvulo fecundado. A los siete días, el embrión se implantó en un útero acondicionado de tal manera que fuera capaz de sostener la gestación.

El 23 de febrero nació la primera ternera y luego, tres más. Dentro de unos diez meses los investigadores inducirán en ellas la producción de leche para medir los niveles de insulina que segregan, pero los cálculos más conservadores indican que un rodeo de 25 animales podría satisfacer las necesidades locales de la hormona.

Dice Marcelo Argüelles, presidente de BioSidus: "Después de la hormona de crecimiento y la insulina viene lo más complejo: los anticuerpos monoclonales, que consumen una cantidad enorme de materia prima biotecnológica. Y los animales transgénicos van a ser un vehículo idóneo para producirlos".

## El análisis de la noticia

### AQUÍ TAMBIÉN PODEMOS HACERLO

Decididamente, la Argentina es un caso único: capaz de combinar crisis inconmensurables con alardes científicos y tecnológicos que sorprenden, especialmente si se tiene en cuenta que es un país en desarrollo y con obvias asignaturas pendientes.

El dominio de la tecnología nuclear que permitió ganar la licitación para construir un reactor en Australia (esta semana se inaugurará formalmente) es uno de esos ejemplos que desconciertan. También lo es que aquí pueda desarrollarse una tecnología de punta que muy pocos países en el mundo dominan, como la manipulación genética que permite aprovechar la capacidad productiva del ganado para fabricar medicamentos.

Cabe sospechar que todo esto es posible porque el país tiene riquezas que no se miden en los balances financieros ni en las reservas que guarda el Banco Central. La principal es, sin duda, la calidad de sus recursos humanos, que, en la investigación biomédica, cuenta con una larga tradición de excelencia. Baste con recordar que el país produjo dos premios Nobel en esas disciplinas, Houssay y Leloir, y formó a otro, Milstein.

Para diseñar vacas transgénicas capaces de producir insulina humana fue indispensable contar con biólogos moleculares, genetistas, farmacólogos, ingenieros agrónomos, veterinarios, neonatólogos bovinos, bioquímicos y cuidadores de altísimo nivel.

Sin embargo, en este caso la calidad no sólo fue excluyente en el laboratorio, sino también en el campo.

"Hablar de inseminaciones, transferencias embrionarias o preñeces es palabra común en este país -subraya el doctor Marcelo Criscuolo-. También contamos con un sistema natural de cría de ganado que tiene menores costos de mantenimiento, clima favorable y razas de excelente calidad. En Europa hay países en los que nieva y tienen que trabajar en establos, por lo que aunque las vacas son el mamífero más productivo deciden utilizar cabras porque es más fácil. Claro que se necesita la leche de diez cabras para igualar la producción de una vaca..."

Por último, la alianza entre una empresa privada que apostó a la investigación nacional con una mirada a largo plazo no es un dato menor para explicar el éxito.

El año último, la Unión Europea autorizó sin reservas el primer fármaco producido por animales transgénicos, la *Antitrombina tres*, producido por una compañía norteamericana con sede en Boston, Genzyme. De ese modo abrió la puerta a la aprobación de otras moléculas producidas con la misma tecnología.

Probablemente, dentro de unos años, la recombinación genética y los animales de diseño sean un dato de rutina en la farmacología. Si es así, el país estará ubicado en la vanguardia de estos desarrollos a fuerza de talento. Lo que una vez más muestra que... aquí también podemos hacerlo.