

# A veinticinco años de *Dolly*

Si bien la clonación de la oveja *Dolly* en 1997 tomó al mundo por sorpresa, las actividades en el área de clonación en animales ya llevaban varias décadas. En particular, el trabajo de Ian Wilmut (uno de los ‘padres’ de *Dolly*) en embriología animal dio lugar a *Frostie*, el primer ternero nacido de un embrión congelado en 1973. Al mudarse a la Animal Breeding Research Organisation –organismo que precedió al Roslin Institute, donde nace *Dolly*– continuó trabajando en reproducción y embriología, y se involucró en un proyecto para generar ovejas genéticamente modificadas que produjesen proteínas de aplicación terapéutica en su leche (algo conocido como *pharming*). Se introducía un gen humano por microinyección en un embrión animal, que luego era transferido a una huésped subrogante, dando lugar a un animal transgénico. Este proceso, según las palabras del mismo Wilmut, era ‘desesperanzador y enloquecedoramente ineficiente’. Sin embargo, se pudieron generar seis ovejas transgénicas, entre las cuales se encontraba *Tracy*, una oveja nacida en 1990 que producía 35 gramos de alfa-1 antitripsina (usada para tratar enfermedades pulmonares como la fibrosis quística) por litro de leche. Ella fue la oveja más famosa hasta la llegada de *Dolly*.

Ante la ineficacia del proceso de ‘transferencia transgénica’, Ian Wilmut decidió enfocar sus esfuerzos en el proceso de ‘transferencia nuclear’. Su trabajo conjunto con Keith Campbell llevó al nacimiento de las ovejas *Megan* y *Morag* en 1995. Este trabajo, en opinión de varios especialistas, fue un descubrimiento casi más relevante que el realizado luego con *Dolly*, ya que demostró que se podían generar organismos viables mediante la transferencia del núcleo de células embrionarias tempranas mantenidas *in vitro* a óvulos vaciados de su núcleo.

Las células embrionarias son pluripotentes, es decir, se pueden diferenciar en diferentes tipos de células. Sin embargo, trabajar con células embrionarias no era simple, y en el mundo científico de aquel entonces se creía que no era posible utilizar núcleos de células diferenciadas obtenidas de organismos adultos, ya que no conte-

nían toda la información necesaria para volver a generar un organismo completo. Esa plasticidad o pluripotencialidad era clave para poder generar un organismo completo clonado.

Este fue el paradigma que rompió *Dolly*, o Lamb 6LL3, el primer animal clonado a partir de la transferencia del núcleo de una célula obtenida de un animal adulto en 1996. El núcleo se obtuvo de una célula de una oveja Finn Dorset y el embrión resultante de la transferencia se implantó en una oveja escocesa de cara negra. El método de clonado se denomina ‘transferencia nuclear de una célula somática’ (SCNT, del inglés *Somatic Cell Nuclear Transfer*). El nacimiento de *Dolly* requirió más de 270 intentos previos fallidos, y fue un homenaje a la templanza y a la experiencia para realizar microcirugías como las requeridas para obtener los óvulos necesarios.

Pero, aun así, considerando los objetivos del proyecto, no se habían obtenido ovejas clonadas y transgénicas. Eso se logró, finalmente, en PPL Therapeutics (una compañía *spin-off* del Roslin Institute, donde trabajaba Keith Campbell) al año siguiente, con el nacimiento de la oveja *Polly*. A partir de *Dolly*, muchos animales más fueron clonados: ratones, ratas, conejos, monos, perros, gatos... e inclusive algunos en vías de extinción.

En la Unión Europea, el clonado de animales es hoy legal para la investigación, pero el clonado de animales de granja por motivos comerciales o de mascotas está prohibido desde 2015. Sin embargo, sí está permitido en otros países, como en los Estados Unidos. Aun en estos países, el alto costo hace que solo animales muy valiosos sean clonados. Notablemente, el clonado de mascotas ha demostrado que pueden aparecer diferencias notables entre el donante y el clon, tanto en aspecto como en personalidad. Un ejemplo es el primer gato clonado (*Copy Cat*) y su donante de ADN, *Rainbow*, en 2002. Si bien su genética era idéntica, su patrón de pelaje fue distinto debido a la influencia del entorno durante el desarrollo del embrión. Algo similar sucede con los caballos de polo, cuya clonación se ha difundido y donde nuestro país es pionero. Se han logrado clones idénticos genéticamente,

pero con temperamentos diferentes (algo sumamente importante para el juego). Si bien la clonación de yeguas para jugar permite tener un plantel idéntico genéticamente, el valor real de los clones es acelerar la cruce de yeguas exitosas con distintos padrillos para obtener nuevos individuos virtuosos únicos.

El clonado de animales se ha propuesto como una potencial vía de rescate de especies en vías de extinción o extinguidas, pero esto presenta varios obstáculos técnicos y éticos (como hemos visto en el editorial del número 180). Entre los problemas técnicos, se encuentra la baja eficacia del proceso: un número importante de células donantes de núcleo y óvulos receptores se requieren para un clonado exitoso. Además, las diferencias en el tratamiento y las condiciones de las células y óvulos varían entre organismos. Por ejemplo, desde el nacimiento de Dolly, llevó cuatro años optimizar las condiciones para poder clonar cerdos. Otro problema es el del receptor; para el caso de los dinosaurios, ¿qué especie sería ideal para llevar adelante la implantación de ese embrión?

¿Es posible entonces clonar humanos? Este es el centro del debate desde el nacimiento de Dolly. Técnicamente es posible, pero el debate iniciado por Dolly hizo que la clonación con fines reproductivos en humanos estuviera prohibida en muchos países del mundo. Cuando el nacimiento de Dolly se hizo público (nota de color: ¡la nota en *The Sun* salió cuatro días antes de la publicación en *Nature*!) se produjo una tormenta mediática a nivel mundial. Obviamente, muchas voces se elevaron contra los aspectos éticos del proceso. Si bien nunca imaginaron el tamaño real de las repercusiones que se generarían, los científicos responsables ya habían contratado a una especialista en comunicación para manejar la prensa, que declaró que solo en las dos primeras semanas desde que se conoció la noticia recibieron alrededor de dos mil llamadas de periodistas, cuyas consultas incluían no solo los aspectos científicos, sino políticos y religiosos. Frente a las crecientes voces en contra, Ian Wilmut se presentó a hablar ante el Comité de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes en el Reino Unido y frente al Congreso de los Estados Unidos. Bill Clinton, el presidente de este país por ese entonces, anunció su preocupación por las implicancias éticas y llamó a sus asesores en bioética

a expedirse en noventa días sobre las medidas a aplicar para minimizar el abuso de este proceso.

A veinticinco años de estos hechos, lo que queda claro es que la discusión ética que se produjo previno la clonación con fines reproductivos en humanos y abrió el camino a la clonación terapéutica, donde los embriones se generan exclusivamente para obtener células para investigación clínica y se utilizan solamente *in vitro*. Al compartir el ADN del donante con, por ejemplo, un paciente con cierta patología, estas células pueden utilizarse en estudios mecanísticos que sirven para evaluar la eficacia de las nuevas terapias, o para reemplazar tejidos dañados. Esta área, si bien ya fue aprobada como ley en el Reino Unido, está muy controlada por la discusión ética que conlleva y ha decaído en uso con los años y el desarrollo científico.

No obstante, todo el trabajo de investigación que llevó al nacimiento de Dolly inspiró el desarrollo de otro como fue el de las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). En 2006, Kazutoshi Takahashi y Shinya Yamanaka reportaron la generación de iPSCs, demostrando que una célula madura y especializada podía ser reprogramada para convertirse en una célula inmadura con pluripotencia, es decir, capaz de transformarse en otros tipos de células diferentes de la original. Este trabajo le mereció a Yamanaka (junto con John Gurdon) el premio Nobel de medicina de 2012. Si bien las células madre embrionarias y las iPSCs son pluripotentes, las iPSCs no se obtienen de embriones, y pueden producirse en mayor cantidad. En 2022, este campo se encuentra en pleno desarrollo y no sin falta de desafíos. **CH**



Tapas de la revista *Nature* y del diario sensacionalista británico *The Sun* dedicadas a la noticia de la clonación de Dolly.