

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL  
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL LEGAL


**“GRANJAS FARMACEUTICAS”.**



Prestador del servicio social:  
Jair Abdiel Ramírez Vázquez  
2112049735



Asesor interno:  
Dr. José Antonio Herrera Barragán  
NE: 25416



Asesor externo.  
Dr. Alejandro Ávalos Rodríguez  
NE: 26809

Lugar de realización: Universidad Autónoma Metropolitana - Xochimilco.

Será realizado en plataformas virtuales del 18 de enero al 18 de julio de 2021.

**INDICE.**

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCION	2
3. JUSTIFICACION	3
4. MARCO TEORICO	4
5. OBJETIVOS	6
6. METODOLOGIA	7
7. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS	7
8. ACTIVIDADES REALIZADAS	8
9. RESULTADOS	8
10. DISCUSION	20
11. CONCLUSION	21
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	21

## 1. RESUMEN

Puede estimarse como fecha de comienzo de la aplicación de esta tecnología al mundo animal el año de 1980, cuando Gordon, Ruddle y colaboradores inyectaron ADN de ratón en uno de los pronúcleos de un cigoto de la misma especie, se inició una nueva era en la manipulación genética de embriones de mamíferos. Al año siguiente, Gordon y Ruddle demostraban la integración y transmisión estable a través de la línea germinal de genes inyectados en pronúcleos de cigotos de ratón obtenidos por fecundación *in vitro*. Eran los primeros ratones transgénicos. El paso siguiente consistió en probar que también se podían obtener ratones transgénicos que incorporaran en su genoma un gen (transgén) de otra especie. Así, en 1982 se obtuvieron ratones transgénicos gigantes al inyectar en el pronúcleo de un cigoto el gen de la rata que codifica para la hormona del crecimiento. Incluso, al año siguiente, obtuvieron también ratones transgénicos gigantes cuando el transgén introducido era el gen humano que codifica para la hormona de crecimiento. Como era de esperar, a los ratones transgénicos siguieron los conejos, ovejas y cerdos transgénicos a los que se les había introducido por microinyección en uno de los pronúcleos del cigoto el ADN del gen humano que codifica para la hormona de crecimiento, en un intento de aumentar el tamaño de tales animales. Sin embargo, este avance científico no tuvo aplicación zootécnica porque la presencia del transgén modifica la fisiología del animal transgénico, produciendo efectos colaterales perjudiciales para su desarrollo. De cualquier manera, la era de la transgénesis animal había comenzado como una realidad imparable.

## 2. INTRODUCCION

Podemos definir como granja farmacéutica a aquellos lugares donde se cultiva *in situ* plantas productoras de fármacos o crear animales domésticos como vacas, ovejas, cabras, cerdos y aves transgénicos que potencian la producción de proteínas o sustancias terapéuticas para la salud humana

Los animales como cerdos, vacas, cabras, y gallinas sufren afecciones no previstas por causa de la manipulación genética, en donde se les introduce un gen humano en su ADN para que puedan ser utilizados por el hombre. Esto se lleva a cabo en las denominadas "Granjas Farmacéuticas" (Delugan, M. 2013).

### Ventajas

- Medicina
- Farmacéutica
- Agricultura
- Industria
- Investigación científica

### Producción

Utilización de animales como bio-reactores y productores de medicamentos en general y con un beneficio económico.

Para la obtención puede darse de tres maneras:

### **Micro- inyección**

Consiste en inyectar directamente en la célula, una solución que contiene el ADN específico.

### **Virus**

Se utiliza un virus benigno como un medio de transporte del transgen para que este lo extienda por todas las células del animal.

### **Células embrionarias**

Se introducen el ADN extraño en las células embrionarias madres (Delugan, M. 2013). Durante los últimos 50 años las codornices han sido objeto de investigación. La más utilizada es la codorniz japonesa, *Coturnix japónica*. Su vida relativamente corta y sus similitudes fisiológicas con los humanos hacen que resulte útil para el estudio del envejecimiento y la enfermedad, mientras que su período de desarrollo de 16 días y su embrión fácilmente accesible hacen que resulte un modelo adecuado para la biología de desarrollo (<http://www.animalresearch.info/es/disenio-de-la-investigacion/266/la-codorniz/>).

## **3. JUSTIFICACION**

Podemos decir que las tecnologías transgénicas han evolucionado desde sus inicios para aumentar en eficacia y eficiencia, mejorando la precisión de sus intervenciones y evitando la aleatorización en la modificación de la carga genética de los animales transgénicos, pero que, aunque la innovación en las metodologías es incesante y aunque cada descubrimiento abre las puertas a nuevos hallazgos, son muchos todavía los problemas técnicos que quedan por resolver. En ocasiones, las manipulaciones realizadas no consiguen los efectos deseados o provocan trastornos inesperados: No siempre los OMGs son viables; a veces son viables pero no son fértiles; la alteración del genotipo provoca cambios en el fenotipo, en ocasiones silenciosas, que pueden pasar desapercibidas pese a intervenir drásticamente sobre los resultados esperados; aún hoy no se conocen las funciones de un gran número de genes y parece claro que hay factores externos a la secuencia del genoma que tienen una influencia trascendente en aspectos clave de la vida de los seres vivos y que hoy desconocemos (Peñarranda, M. 2008; Tormo, 2012).

## 4. MARCO TEORICO

### **Estudios de desarrollo**

A diferencia de los roedores, los embriones de las aves se pueden estudiar y manipular con facilidad mientras se desarrollan, retirando una pequeña sección de la cáscara del huevo. Esto ha hecho posible seguir su desarrollo utilizando la videomicroscopía de lapso temporal y ver el embrión mientras crece.

Tanto el pollo como la codorniz son vertebrados de sangre caliente que se desarrollan de forma similar a los humanos. El desarrollo temprano de las codornices es muy similar al de los pollos, pero el núcleo de las células de la codorniz contiene heterocromatina condensada (una porción del material que compone los cromosomas) que no se encuentra en los pollos. Esta diferencia fundamental en la composición se puede emplear para distinguir entre el tejido de las dos especies cuando se trasplanta tejido entre las codornices y los pollos en desarrollo, para crear una quimera codorniz/pollo. Esto ha convertido a la quimera codorniz/pollo en un modelo de éxito para determinar el destino de células concretas a medida que se desarrollan.

La codorniz se ha empleado recientemente como modelo transgénico de éxito para la producción de un ave transgénica. Se introdujo la codificación de un transgén para un marcador de proteína fluorescente verde en los huevos recién puestos, que fueron incubados hasta su eclosión. La proteína fluorescente resultaba visible en los descendientes durante varias generaciones, demostrando que el nuevo gen se había introducido con éxito en las aves<sup>4, 5</sup>. La codorniz es una especie adecuada para crear aves transgénicas. Tiene un embrión duro que sobrevive bien a la introducción del nuevo transgén (AnimalResearch, 2014).

### **Animales transgénicos en terapia génica.**

Por terapia génica se entiende el proceso por el cual se transfiere material genético nuevo en el interior de las células de un individuo dando lugar a un efecto terapéutico, que se puede conseguir por la activación o la supresión de alguna función fisiológica que está relacionada con la patogenia de la enfermedad (Peñarranda, 2008).

En la actualidad, el término terapia génica engloba procesos de naturaleza preventiva y otros relacionados con el avance de la investigación en biomedicina de tal manera que en algunos ámbitos se ha puesto en cuestión la idoneidad del término de terapia génica y se propone el concepto de transferencia génica, que incluiría tanto los procedimientos de ingeniería genética relacionados con la prevención, el diagnóstico y la terapia de patologías humanas, como aquellos orientados a la investigación básica o transnacional (Peñarranda, 2008; Gibbons et al., 2014).

## **Uso de animales modificados genéticamente como bio-reactores para la síntesis de proteínas recombinantes de alto valor con aplicaciones terapéuticas.**

Se pueden producir proteínas terapéuticas en los huevos de las gallinas, si bien en cantidades más pequeñas. Se puede orientar la fracción de albúmina mediante construcciones transgénicas y obtener la consiguiente cosecha de proteínas que estarán presentes en la clara del huevo. El huevo tiene la ventaja sobre la leche de que los gastos de alojamiento y mantenimiento de los animales son menores, si bien la producción de proteínas es mucho menor (Peñarranda, 2008).

Científicos británicos han obtenido gallinas de postura modificadas con genes humanos que pueden producir en la clara de huevos la proteína de uso terapéutico para el tratamiento del cáncer, con un coste mucho menos que la producción por métodos convencionales.

Estas gallinas transgénicas han sido obtenidas en el Roslin Institute de Edimburgo, que es el mismo centro que obtuvo por primera vez un animal clonado, la célebre Oveja Dolly (Felmer *et al.*, 2007).

Algunas de las proteínas humanas que se han logrado obtener en los huevos son la miR24 un anticuerpo para el melanoma maligno y interferon b-1<sup>a</sup>. La producción de estas proteínas tiene actualmente un coste elevado que hace que los tratamientos con las mismas sean prohibitivos para la mayor parte de las personas afectadas por cáncer. Una posible producción en organismos transgénicos podría hacer descender este coste de forma drástica.

La biotecnología ha aplicado estas técnicas experimentales de modificación genética y se han creado “granjas farmacéuticas” o “granjas moleculares” en las que se crían ovejas, cabras, vacas, y cerdos que producen proteínas de uso farmacéutico en una variedad de fluidos biológicos tales como leche, orina, saliva, sangre y fluido seminal, dirigiendo su expresión mediante promotores específicos de tejido. De esta manera se podrían llegar a producir grandes cantidades de proteínas utilizando como vehículos los fluidos corporales de las especies domésticas de ganado, incluidos los caballos y las aves de corral (Peñarranda, 2008; Domínguez, 2012; Castro, 2013).

Hay muchas aplicaciones potenciales de la ingeniería genética en el desarrollo de nuevas y mejores estirpes de animales de granja que tendrían utilidades prácticas en la producción: incremento de la prolificidad y mejora de las características reproductivas, aumento de los índices de conversión y de las tasas de crecimiento, mejora en la composición de las canales y mayor resistencia a las enfermedades.

También se está estudiando la posibilidad de modificar la composición de las canales alterando el metabolismo o la absorción del colesterol y/o los ácidos grasos y así reducir el contenido de éstos en la carne, los huevos o los derivados lácteos, o introducir ácidos grasos beneficiosos como el omega-3 (Peñarranda, 2008).

Un grupo de investigadores de la Universidad de Cambridge, en Reino Unido, han conseguido producir aves capaces de frenar la expansión de la gripe aviar, una importante amenaza para la producción de aves domésticas y también para la salud humana.

Los resultados del estudio se publican en la revista Science. Los científicos, dirigidos por Jon Lyall, han producido como prueba experimental y no para el consumo humano pollos transgénicos cuyas células producen un ARN señuelo que se une a la polimerasa del virus de la gripe H5N1HPAI, lo que evita que funcione de forma adecuada la expansión del virus.

Aunque los pollos transgénicos siguen sucumbiendo ante el virus y muriendo por su causa, el virus no era capaz de expandirse a otros pollos sanos que se mantenían en contacto con los pollos infectados.

Los investigadores señalan que su método ofrece ventajas significativas sobre la vacunación contra el virus, dado que la vacunación sigue permitiendo que éste circule sin ser detectado entre las bandadas de pollos, mutando o desarrollando resistencia.

Los autores enfatizan que se necesita un mayor refinamiento para generar un ave realmente resistente a la enfermedad, pero este estudio podría facilitar el desarrollo de variedades resistentes a la enfermedad para pollos de granja y que sería aplicable a otras especies, como cerdos, patos, pavos y codornices (AnimalResearch, 2014)

## 5. OBJETIVOS

### GENERAL

- Identificar prospectivas para el desarrollo de granjas farmacéuticas.

### PARTICULARES.

- Identificar los productos de principal interés para el desarrollo de granjas farmacéuticas.
- Identificar las especies mayormente utilizadas para este propósito.
- Describir los procedimientos posibles propuestos.

## 6. METODOLOGIA

Se definirá una lista de palabras clave relacionadas con el tema, las cuales serán utilizadas para rastrear en los buscadores de artículos científicos publicados en las siguientes bases de datos:

PUBMED: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>  
LATINDEX: <http://www.latindex.org/>  
SCIELO: <http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es>  
DOAJ: <https://doaj.org/>  
REDALYC: <http://www.redalyc.org/homeBasic.oa>  
SCOPUS: <http://www.americalatina.elsevier.com/corporate/es/scopus.php>

Se recuperaran de ser posible todos los artículos encontrados referentes al tema, para que sean clasificados según su aporte de publicación en propuestas de creación de productos o dependiendo de la propuesta para la utilización y manipulación de animales, que se hayan publicado en los últimos 5 años.

Una vez clasificada la información, será integrada en un texto que represente la perspectiva actual para el desarrollo y uso de animales en granjas farmacéuticas.

## 7. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

- Como prospectiva para el desarrollo e implementación de granjas farmacéuticas, es evidente su expansión asociada al bienestar animal y a la producción principalmente de biológicos para uso en biomedicina humana
- Los principales productos de interés a obtener, son proteínas que ayuden al tratamiento de enfermedades crónicas principalmente, como diabetes.
- No es clara la ventaja de utilizar alguna especie en particular, ya que se han propuesto el uso de vacas lecheras y gallinas ponedras, con ventajas de y desventajas respectivamente de requerimientos de espacio, consumo de alimento y velocidad de reproducción
- Con la presencia del SARS-COV-2, fue evidente la emergente generación de biológicos; de manera específica en México el desarrollo de la vacuna PRATRIA, se ha estado desarrollando en los laboratorios AVIMEX, probablemente con protocolos como modelos de especies avícolas, ya que la vía de administración propuesta es la vía Nasal, como se realiza en las granjas avícolas.



## 8. ACTIVIDADES REALIZADAS

\_ Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos y se recuperó la información de los manuscritos publicados.

- Se integró la información en el presente documento.
- Se identificaron algunas infografías relacionadas

## 9. RESULTADOS

La transgénesis puede definirse como la “transmisión horizontal de la información genética en plantas o animales” en contraposición a la “transmisión vertical” que se produce en la reproducción sexual normal (Lacadena, 2011).

### Animales transgénicos.

Hasta la fecha, la lista de animales en los que se ha culminado con éxito experimentos de transgénesis incluyen, entre los mamíferos, el ratón, la rata, el conejo, el ganado bovino, el cerdo, la oveja y la cabra, mientras que entre las aves se incluyen el pollo (la gallina) y la codorniz (Lacadena, 2011). En el cuadro adjunto se indican algunas especies en las que se han obtenido animales transgénicos.

**Animales transgénicos**

MAMIFEROS	AVES	PECES
Ratón	Pollo	Salmon
Rata	Codorniz	Trucha
Conejo		Tilapia
Vacuno		Carpa
Cerdo		Pez gato
Oveja		Medaka
Cabra		Dorada

(Lacadena, 2011).

Los animales transgénicos se caracterizan por poseer una característica genética que ha sido introducida artificialmente, que de otro modo no poseerían. Estos animales pueden ser utilizados para distintos objetivos que incluyen:

### Modelos de enfermedades humanas y aplicaciones terapéuticas.

Actualmente se dispone de modelos de roedores transgénicos para el estudio de diversas enfermedades humanas como el Alzheimer, HIV, cáncer, etc. Adicionalmente, los animales modificados genéticamente, permiten evaluar la eficacia de vacunas y realizar estudios sobre terapia génica para el tratamiento de enfermedades genéticas en los humanos (Gibbons, 2014). Las empresas farmacéuticas presentan un gran interés en adquirir animales transgénicos para producir proteínas humanas con fines terapéuticos, tales como enzimas, anticuerpos, hormonas o factores de crecimiento. En el año 2006, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la comercialización de la primera proteína recombinante farmacéutica, la antitrombina, que es producida por la glándula mamaria de cabras transgénicas (Gibbons, 2014).

La obtención de animales modificados genéticamente y denominados “xenotransplantes” (en inglés), que son aquellos individuos que podrán ser utilizados como potenciales donantes de órganos para los seres humanos (Gibbons, 2014).

Otras aplicaciones comprenden a los animales como “modelos científicos”, para realizar investigaciones en biología, fisiología y genética. Así como realizar estudios “in vivo” de la función génica, durante su desarrollo, la organogénesis y el envejecimiento celular (Gibbons, 2014).

Las modificaciones en los animales están orientadas a lograr la incorporación y expresión de secuencias de ADN de interés, mediante la tecnología denominada como transfección. Por consiguiente, los animales transgénicos incorporan nuevos genes que modificarán su genoma y permanecerán en el individuo de por vida. El objetivo es que los nuevos genes se encuentren incluidos en sus células germinales (espermatozoides u óvulos). Estos animales serán capaces de actuar como “fundadores” de un nuevo linaje transgénico y podrán transmitir a su descendencia las modificaciones genéticas realizadas por el hombre. Si bien en la actualidad más del 95% de los animales transgénicos utilizados en investigación biomédica son ratones, también se está avanzando en incrementar la eficiencia en la obtención de animales transgénicos de interés zootécnico. La expresión óptima de un transgen requiere de elementos de codificación (genes de interés) y control (ej: promotores específicos) que deben estar incluidos en la construcción del ADN transgénico que se desea incorporar. Los elementos de control dirigen la expresión de los genes de interés hacia un tejido específico. Por ejemplo, la expresión del transgen puede dirigirse hacia la glándula mamaria para que se produzca un determinado producto de interés farmacéutico en la leche. Los vectores posibilitan el proceso de transferencia de un gen exógeno a la célula, facilitando su entrada y biodisponibilidad intracelular. Actualmente se han utilizado una gran variedad de vectores con fines experimentales, pudiendo ser clasificados en: vectores virales (adenovirus, retrovirus) y vectores no virales (plásmidos, cromosoma artificial de levaduras o YACs). (Gibbons, 2014).

A pesar de los grandes avances científicos, todavía hoy es necesario realizar múltiples estudios a nivel básico, para poder llegar a entender cómo funcionan los diferentes genes y sus reguladores (promotores que dirigen la expresión a determinados tipos celulares y señales secretoras, responsables del destino de las proteínas codificadas por los genes).

## **PRODUCCION DE ANIMALES TRANSGÉNICOS**

La preparación tradicional de un transgen comienza con el aislado de una molécula de ADN más compleja, básicamente con el uso de enzimas de restricción, oligonucleótidos y PCR. Normalmente se combinan en el transgen secuencias de distintos orígenes, como por ejemplo el gen que codifica la proteína de interés y el promotor que dirige la expresión a un determinado tejido (ej. glándula mamaria para lograr la producción de la proteína de interés en la leche). En la actualidad existen

empresas capaces de sintetizar moléculas de ADN de una secuencia dada, que simplifican la preparación del transgen (Gibbons, 2014).

La transgénesis ha buscado como fines importantes:

- Mejora de los caracteres productivos de los animales, y de la calidad de sus producciones, en particular el crecimiento (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Resistencia a enfermedades en ganadería (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Desarrollo de modelos animales para el estudio de enfermedades humanas (por ejemplo ratones knock-out) o para el estudio de enfermedades de los animales domésticos o útiles de gran valor (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Biomedicina: Animales como donantes de órganos en prácticas de trasplantes (xenotrasplantes) (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Animales transgénicos como biorreactores para la síntesis de proteínas “terapéuticas” de alto valor para el ser humano, además disponer de “granjas farmacéuticas o moleculares” a partir de animales con modificaciones que les permiten producir sustancias cuya alternativa actual es un tipo de síntesis química muy compleja y costosa. Los animales transgénicos son posibles integrantes de granjas farmacéuticas. (*Rodríguez et al., 2003*).
- Avanzar en el conocimiento y descifrar el código genético. Estudiar el control genético de los procesos fisiológicos (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Producción de alimentos más saludables a partir de animales transgénicos en los que se varía la composición nutricional de los animales y/o los productos que generan (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Producción animal más limpia para el medioambiente: que puedan digerir ciertas formas de fósforo vegetal (fitatos) que les permite crecer más con raciones de menor calidad y con una eliminación menor de fósforo en sus excretas, lo que representa menor contaminación hídrica (*Peñaranda y Asensio, 2008*).
- Otras aplicaciones: Corresponden a propósitos ornamentales o estéticos de los animales (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

<b>Productos Farmacéuticos en desarrollo obtenidos en la Leche con Animales de Granja Transgénicos.</b>		
<b>Animal</b>	<b>Droga / Proteína</b>	<b>Uso</b>
<b>Oveja</b>	Alfa anti tripsina	Enfisema
	CFTC	Fibrosis quística
	Activador tisular de plasminógeno	Trombosis
	Factor VIII, IX de la coagulación	Hemofilia
	Fibrinógeno	Heridas
<b>Cerdo</b>	Activador tisular del plasminogeno	Trombosis
	Factor VIII, IX de la coagulación	Hemofilia
<b>Cabra</b>	Proteína C Humana	Trombosis
	Antitrombina 3	Trombosis
	Acido glutámico decarboxilasa	Diabetes tipo I
	Pro 542	VIH
	Lisozima	Digestivo niños
<b>Vaca</b>	Alfa – lactoalbúmina	Antiinfección
	Factor VIII	Hemofilia
	Fibrinógeno	Cicatrizante, heridas
	Colágeno I, colágeno II	Artritis reumatoide
	Albumina sérica humana	Volemia
	Anticuerpos monoclonales	Inmunodiagnóstico e inmunotratamientos
	Hormona de crecimiento (hGH)	

## Aplicaciones.

Desde que aparecieron publicados los primeros trabajos sobre animales transgénicos, hace casi cuarenta años, se han sugerido una gran variedad de aplicaciones, como las que se mencionan a continuación:

### a) *Ciencia básica.*

La producción de organismos transgénicos ha supuesto un gran avance técnico en el estudio de la biología, ya que permite cambiar la composición genética de un animal (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

La creación de animales modificados genéticamente en ciencia básica permite:

- Identificación de genes, el conocimiento de su estructura, función y regulación.
- La manipulación de la expresión de génica “in vivo”
- El estudio de los procesos involucrados en la síntesis proteica.
- El estudio, a nivel molecular, del desarrollo embrionario y su regulación (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

### b) *Biomedicina*

La biomedicina es una parte de la medicina que integra, de manera interdisciplinar, los conocimientos de las ciencias básicas para aplicarlos en el desarrollo de la investigación en todos los campos de la medicina (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

La creación de animales modificados genéticamente en biomedicina permite:

- El desarrollo de modelos animales para el estudio de enfermedades humanas.
  - La utilización de animales modificados genéticamente como donantes de órganos para humanos: xenotrasplantes.
  - La utilización de animales transgénicos en terapia génica (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

Existen modelos transgénicos animales para el estudio de una amplia variedad de enfermedades humanas. Las características de un modelo animal ideal son:

- Facilidad de cría en cautividad.
- Tiempos de reproducción cortos.
- Disponibilidad de métodos de manipulación genética y experimental.
- Elevado número de genes conservados respecto al ser humano  
(*Peñaranda y Asensio, 2008*).

### c) *Industria farmacéutica*

Una importante aplicación de los transgénicos es la producción de proteínas terapéuticas para uso clínico en humanos. Es posible expresar proteínas de alto valor farmacéutico en la leche de ratones, conejos, cerdos, cabras y ovejas. Se pueden producir proteínas terapéuticas en los huevos de las gallinas, si bien en cantidades más pequeñas que en mamíferos. Se puede orientar la fracción de albumina mediante construcciones transgénicas y obtener la consiguiente cosecha de proteínas que estarán presentes en la clara del huevo. El huevo tiene la ventaja sobre la leche de que los gastos son menores, si bien la producción de proteínas es mucho menor (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

En aves existen tres métodos para la producción:

- a) Uso de vectores virales para introducir ADN foráneo en el genoma
- b) Inyección directa de ADN en el cigoto recién fertilizado
- c) Utilización de un método celular para realizar modificaciones en el genoma

De estos métodos, el último, con el uso de células germinales primordiales, parece el más prometedor para realizar cambios específicos en el genoma con resultados satisfactorios. A pesar de los enormes esfuerzos mundiales que se están realizando, el método molecular de la resistencia a las enfermedades en las aves de corral ha tenido hasta ahora solo un impacto modesto; dos áreas en las que se ha obtenido una respuesta relativamente buena son la selección para la resistencia a la enfermedad de Marek, basada en los haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), y la selección para la resistencia al virus de la leucosis aviar, basada en las diferencias de los receptores de los genes identificados. La combinación del método molecular y tradicional de selección de hermanos ha producido mejoras significativas en la resistencia general de una serie de líneas comerciales de producción de carne y huevos (*FAO, 2010*). Aunque las tecnologías transgénicas abren interesantes posibilidades para la cría de aves de corral, su aplicación se ve obstaculizada por la renuencia de los consumidores a aceptar los huevos y la carne de las aves de corral comerciales transgénicas (*FAO, 2010*).

## Metodologías de transgénesis animal.

### A) Microinyección pronuclear

Se realiza mediante la utilización de una micropipeta de vidrio (0,1 micras de diámetro) para poder inyectar el ADN de interés en el pronúcleo de un óvulo fecundado. Esta metodología requiere un equipo de ópticas y brazos mecánicos móviles (micromanipulador). La microinyección de ADN fue la primera técnica exitosa para lograr un mamífero transgénico y fue aplicada en ratones por Gordon y Ruddle (1981), luego se utilizó en otras especies como ratas, conejos, ovejas, cerdos, aves y peces. Sin embargo, aún es difícil controlar el lugar donde se integrará el transgen en el cromosoma, y esto a veces es causa de variación en el nivel de su expresión. La microinyección de pronúcleos es técnicamente exigente y tiene una baja tasa de éxito, sobre todo en especies donde la visualización de los pronúcleos es compleja. Por ejemplo, estudios de transferencia de genes revelan que en bovinos fue necesario inyectar 36500 cigotos para generar 18 terneros transgénicos. La inserción de ADN es un proceso aleatorio y existe una alta probabilidad de que el transgen introducido no se inserte en el sitio adecuado para su expresión (*Gibbons, 2014*).

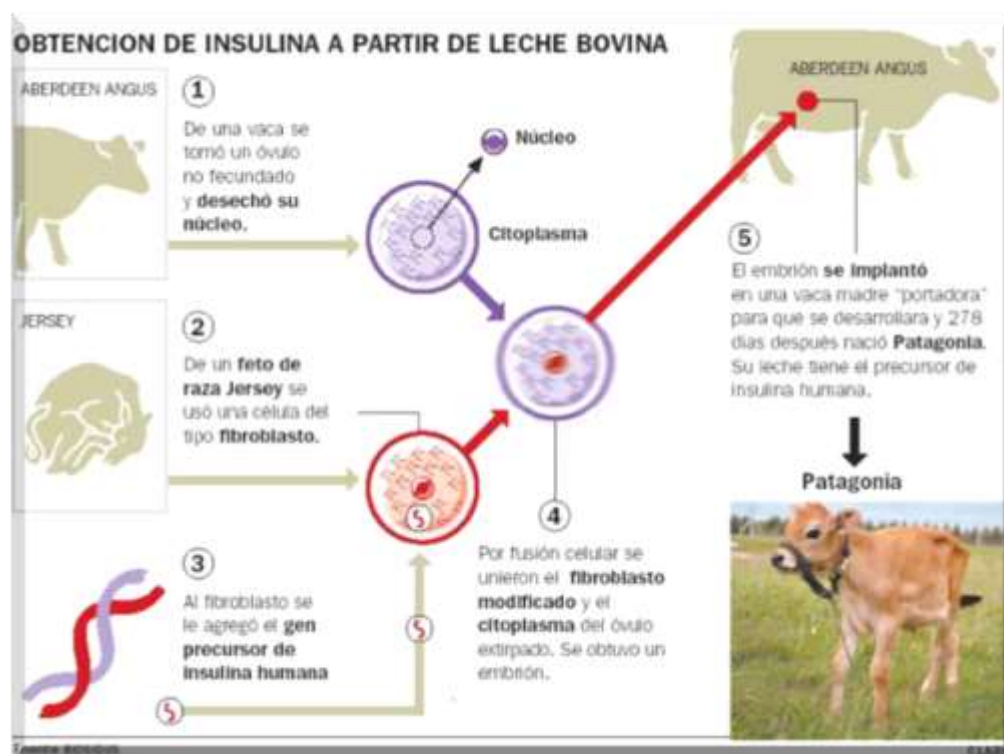
### B) Transgénesis mediada por vectores virales

Los virus son muy eficientes en la incorporación de su propio ADN o ARN en el ADN de una célula por consiguiente se preconizó la utilización viral como vectores de la transgénesis. Estos vectores son más eficientes que la microinyección, en términos de tasas de transformación y expresión, pero una limitación es el tamaño del transgen que es posible incorporar. La utilización de la transgénesis mediada por virus y la microinyección pronuclear están actualmente limitadas por la integración al azar, ya que su ubicación puede alterar la expresión del transgen (*Gibbons, 2014*).

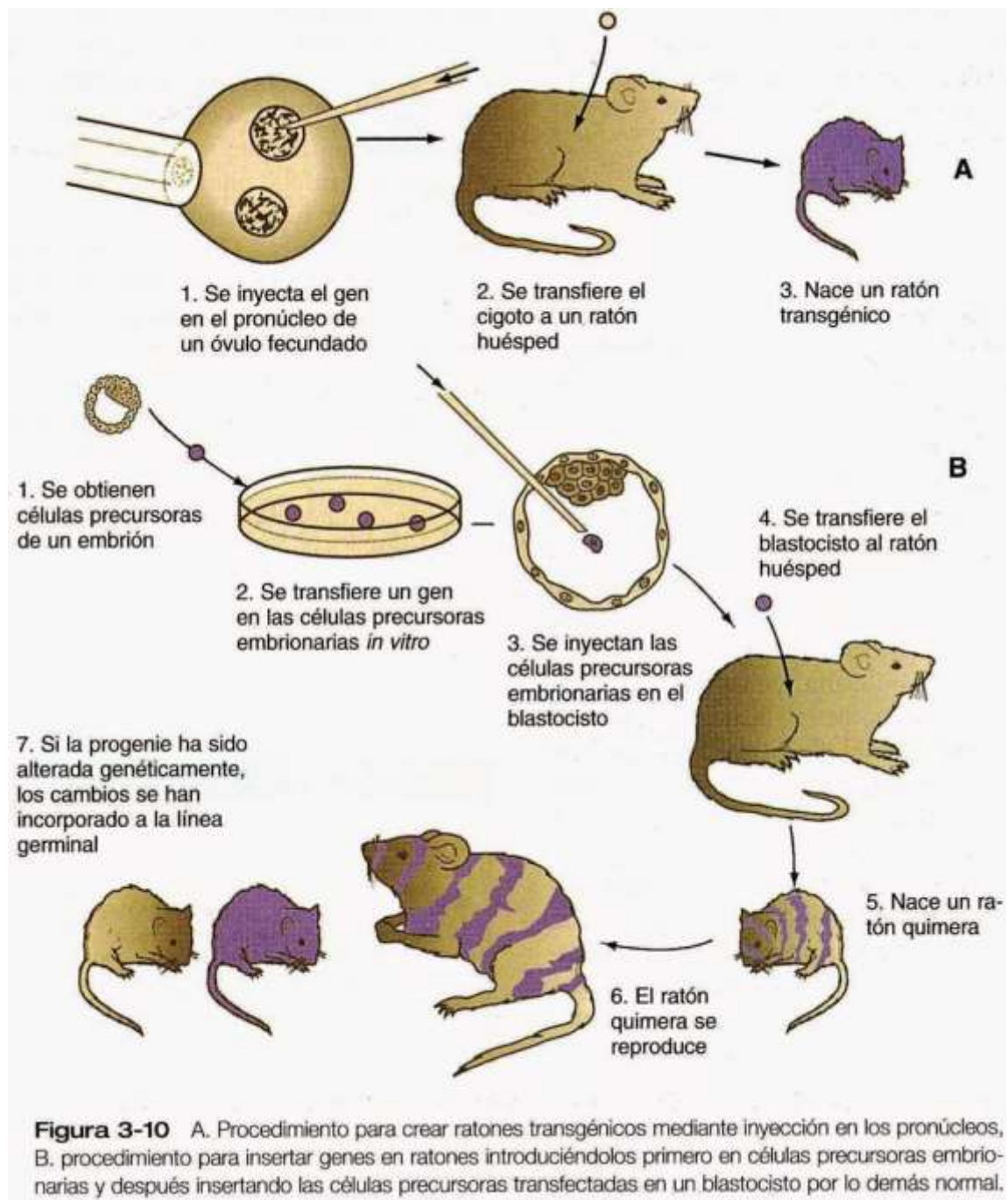
Los vectores virales son todos aquellos que han sido obtenidos a partir de un virus, tratando de eliminar sus características patológicas y adaptarlos a una nueva función como transportadores de material genético heterólogo. Pretenden aprovechar las ventajas que aportan los virus como vectores naturales que han sufrido procesos de evolución complejos a lo largo de millones de años para optimizar su función de introductores de material genético en las células que invaden. Para modificar un virus y transformarlo en un vector de transferencia génica en animales, el primer paso es bloquear su capacidad de propagación eliminando los genes responsables de su replicación. El segundo paso es la eliminación de parte del genoma viral para crear espacio para introducir el material genético de interés (gen o genes, más los elementos de control). Se han de eliminar genes que no sean esenciales, y especialmente aquellos que puedan resultar tóxicos o perjudiciales para el individuo a manipular (*Narbón, 2008*).

### C) Transferencia nuclear mediante células somáticas.

Esta tecnología proporciona una alternativa más eficaz con respecto a la microinyección de ADN. La SCNT ha sido reportada como un método de transgénesis eficiente en los bovinos; la tasa de embriones transgénicos producidos a través de este método oscila en un 20%. La transgénesis por SCNT requiere la obtención previa de *clones celulares* a partir de una única célula que contenga el transgen de interés, para luego poder ser usados como donantes de núcleos transgénicos. Es actualmente el método más utilizado para la generación de animales transgénicos de granja con modificaciones precisas, como los *knock-out* o pérdidas de alelos. La tasa de éxito (animales transgénicos nacidos vivos) en mamíferos es reducida (generalmente 1-3% de los embriones transferidos). Sin embargo, en la especie bovina se han logrado valores del 15-20%. Aquí *la clonación* se utiliza como una herramienta para realizar transgénesis en animales, al transferir células o núcleos con ADN con un gen de interés a ovocitos enucleados, que luego son sometidos a impulsos eléctricos para la fusión de la membrana del núcleo transferido con el ovocito receptor. Finalmente, se procede a la activación química o eléctrica de la división celular para la formación de los embriones. La SCNT tiene su limitación por la alta incidencia de anomalías embrionarias, fetales y/o perinatales y podría ser considerada ineficaz hasta que se logren superar estos inconvenientes (Gibbons, 2014).







**Figura 3-10** A. Procedimiento para crear ratones transgénicos mediante inyección en los pronúcleos, B. procedimiento para insertar genes en ratones introduciéndolos primero en células precursoras embrionarias y después insertando las células precursoras transfectadas en un blastocisto por lo demás normal.

## AVES TRANSGÉNICAS.

Algunas especies de aves son ampliamente utilizadas para la agricultura, medicina, y con fines de investigación. A continuación se muestran datos de los avances en las aves transgénicas:

- Más de 9 mil millones de pollos de engorde y 90 mil millones de huevos de pollo fueron producidos en los Estados Unidos solamente en 2008 (Scott, 2010).
- Durante los últimos 30 años, la producción mundial de la vacuna contra la influenza se ha producido en huevos embrionados de pollo (Scott, 2010).
- En las ciencias biológicas, la especie aviar históricamente ha servido como sistema modelo para el estudio de embriones en desarrollo, comportamiento, fisiología y neurociencia; por ejemplo, el embrión de pollo ha sido un modelo de elección para muchos biólogos del desarrollo de más de un siglo, debido a su accesibilidad y facilidad de manipulación en su entorno natural (Scott, 2010).
- La generación de animales transgénicos depende de la entrega de ADN extraño en la línea germinal, que conduce a la transmisión estable del transgén en todas las múltiples generaciones. En las aves, los estudios han descrito la introducción eficiente de ADN extraño en la línea germinal mediante la inyección lentiviral de vectores en embriones de huevos recién puestos, el éxito de esta técnica depende de la capacidad de las partículas lentivirales para infectar las CGP (células germinales primordiales). El enfoque ha sido utilizado para producir pollos transgénicos, codorniz y pinzones cebrá, lo que sugiere que puede ser exitosa en la manipulación de los genomas de otras especies aviares (Scott, 2010).
- Los oncoretrovirus son vectores útiles para células eucariotas, porque poseen la maquinaria enzimática específica que activamente cataliza la integración del genoma viral en el ADN de las células diana. Una vez infectadas las células, llevan permanentemente el ADN retroviral integrada, llamado provirus, en su genoma. Un embrión infectado con oncoretrovirus desarrolla sus tejidos, incluyendo las PGCs y su descendiente esperma o los ovocitos, contienen provirus cuando se reproducen, un porcentaje de su progenie G1 llevar el provirus en cada célula de sus cuerpos, mientras otros llevan sin ADN viral (Scott, 2010).

- Las aves viven cerca de 3 veces más que un mamífero promedio de tamaño similar. Exhiben esta notable resistencia a los procesos degenerativos del envejecimiento a pesar de rasgos como la elevada temperatura corporal, una tasa metabólica rápida y alta glucosa en la sangre que pudiera llevar a esperar que sean especialmente de corta duración. Por lo tanto, las aves pueden revelar nuevos mecanismos de resistencia a la senescencia. Un impedimento anterior a la utilización de aves en la investigación biomédica moderna fue la imposibilidad de realizar manipulaciones genéticas específicas, pero con la publicación de toda la secuencia del genoma de dos especies de aves y el desarrollo de la tecnología de genes, este impedimento parece ir desapareciendo. Al menos cinco especies de aves merecen una atención especial para el desarrollo de modelos de envejecimiento exitoso. Tres de estas especies periquitos, canarios, y zebras finches, son aves de jaula común. Además, dos especies salvajes estornino pinto y el gorrión también puede hacer excelentes modelos para la investigación del envejecimiento. Las aves viven comienzan a mostrar signos de senescencia en edades mucho más tarde (*Austad, 2011*).
- Una nueva innovación es en la cáscara de huevo, que contiene una proteína ancestral (ovocleidin-116) que parecía probable en primer lugar con los dinosaurios y se conservó a través del linaje terópodo en las aves modernas y reptiles. Ovocleidin-116 pertenece a un grupo de proteínas llamadas glicoproteínas. Investigaciones recientes han demostrado que tienen funciones reguladoras en la mineralización de los huesos y dientes, la regulación de fosfato, la vascularización, la calcificación de los tejidos blandos, la osteoclastogénesis, mecanotransducción, y el metabolismo energético de grasa (*Rowe, 2012*).
- Se llevó una investigación para demostrar que la proteína S-100 si existe en el testículo y el epidídimo de pollos adultos, patos Sudani, palomas y conejos. Este estudio puede representar el primer indicio de la presencia de S-100 en los órganos reproductores masculinos de estas especies y, por tanto, puede servir como un hito para mayores informes. En el testículo de gallinas, palomas y conejos, intenso S-100 se observó en las células de Sertoli. S-100 también se observó en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en los testículos de conejo. Por el contrario, no se detectó reacción S-100 en las células de Sertoli de patos Sudani. En conclusión, la distribución de los S-100 proteínas en el testículo y el epidídimo podría ser un señalamiento muy bueno a sus papeles en la reproducción masculina (*Elmaksoud, 2014*).

- Muchos de los principios de la inmunidad humoral fueron descubiertos en los pollos, pero la falta de tecnologías a la orientación de genes en las aves ha limitado la investigación biomédica utilizando esta especie. Si se orientaran los genes en las células germinales primordiales aviar fomentaría los avances en diversos campos de la investigación biomédica, como la virología, células madre, y la biología del desarrollo, y proporcionar enfoques únicos en biotecnología, en particular en el campo del descubrimiento de anticuerpos (*Schusser, 2013*).

## 10. DISCUSION

Las investigaciones iniciales en la obtención de animales transgénicos de granja han ido acompañadas también de perturbaciones manifiestas en la fisiología, incluidas deficiencias en el proceso reproductivo. Estas experiencias han suscitado problemas éticos en cuanto al bienestar de los animales y han reducido ulteriormente el interés de los consumidores (*Narbón, 2008*). Hasta el momento, la perspectiva de alimentos obtenidos de animales transgénicos de granja no ha sido bien recibida por los consumidores. Las encuestas indican sistemáticamente que el público acepta de mejor grado las plantas transgénicas que los animales transgénicos. La experimentación con animales y su alteración es menos aceptable y tiene repercusiones más amplias. Diversas culturas y religiones limitan o prohíben el consumo de ciertos alimentos derivados de animales. Sin embargo, la ingestión o inyección de ciertos productos farmacéuticos derivados de animales transgénicos parece más aceptable para el público (*Narbón, 2008*).

La biotecnología ha aplicado técnicas experimentales de modificación genética y se han creado “granjas farmacéuticas o granjas moleculares” en las que se crían ovejas, cabras, vacas y cerdos que producen proteínas de uso farmacéutico en una variedad de fluidos biológicos tales como leche, orina, saliva y fluido seminal. De esta manera se podrían llegar a producir grandes cantidades de proteínas utilizando como vehículos los fluidos corporales de las especies domesticas de ganado, incluidos los caballos y las aves de corral (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

Se han desarrollado muchas aplicaciones potenciales de la ingeniería genética en el desarrollo de nuevas y mejores estirpes de animales de granja que tendrían utilidades prácticas en la producción: incremento de la prolificidad y mejora de las características reproductivas, aumento de los índices de conversión y de las tasas de crecimiento, mejora en la composición de las canales, mayor y mejor producción láctea y mayor resistencia a las enfermedades. Un uso en la tecnología transgénica es la modificación de la eficiencia alimentaria o el apetito de los animales de producción. El aumento de la absorción de nutrientes en el aparato digestivo, por la alteración de los perfiles enzimáticos en el intestino, podría aumentar la eficiencia alimentaria. La posibilidad de introducir enzimas como la fitasa o la xilanasa en el intestino de especies en las que normalmente no están presentes, como el cerdo o las aves de corral, pueden ser particularmente interesante (*Peñaranda y Asensio, 2008*).

## 11. CONCLUSION

Es importante señalar que más allá del conocimiento técnico adecuado, la experimentación animal requiere que las preocupaciones éticas hablen más fuerte que los intereses científicos. Cada investigador debe tener un conocimiento completo del modelo animal que se utiliza y de la biología y el comportamiento de esa especie. Los investigadores también deben ser conscientes de la importancia del trabajo que se está realizando y considerar todas las premisas que justifican cada proyecto específico con base en una sólida formación científica. La experimentación con animales solo debe realizarse cuando exista una necesidad absoluta de conocimientos que serán útiles para salvar o prolongar la vida o aliviar el sufrimiento. Los animales deben estar anestesiados. Los animales deben ser sacrificados inmediatamente después del procedimiento experimental si pudieran resultar heridos o con dolor como resultado del experimento

## 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

AnimalResearch. 2014. Transcripción de Granjas farmacéuticas., 3° C.N.Pol. <http://www.animalresearch.info/es/disenio-de-la-investigacion/266/la-codorniz/>

Austad, Steve. (2011). *Candidate Bird Species for Use in Aging Research*. ILAR J.,52(1):89-96, PMID:21411861 [en línea]. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411861>

Castro F A. 2013. Granjas farmacéuticas. <http://prezi.com/xrukwpfu91m2/granjas-farmaceuticas/> / consultado el 08 de Enero de 2021

Delugan, M. 2013. Granjas farmacéuticas. <https://prezi.com/xrukwpfu91m2/granjas-farmaceuticas/> (Consultado el 08 de enero de 2021)

Domínguez, A. 2012. Factores de Coagulación: Avances en el desarrollo Farmacéutico y su impacto en el Sistema Sanitaria. [https://www.sefh.es/sefhjornadas/11\\_1.Dr.A.Dominguez.pdf](https://www.sefh.es/sefhjornadas/11_1.Dr.A.Dominguez.pdf) ( Consultado el 07 de enero de 2021)

Elmaksoud, Ahmed; Shoeib, Mahmoud y Marei, Hany. (2014). *Localization of S-100 proteins in the testis and epididymis of poultry and rabbits*. *Anat Cell Biol*, 47(3):180-7 [en línea]. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5115/acb.2014.47.3.180>

FAO. (2010). *Genética y cría de aves de corral en los países en desarrollo*. Fecha de consulta: 12 de Octubre de 2014, FAO, pagina web de revisión del desarrollo avícola: <http://www.fao.org/docrep/016/al726s/al726s00.pdf>

Felmer D, Ricardo, Arias, Maria Elena y Muñoz V, Gaston. 2007. Transferencia nuclear de células somáticas (clonación): aplicaciones en producción animal y biotecnología [en línea]. Tierra Adentro Disponible en: <http://biblioteca.inia.cl/medios/biblioteca/ta/NR34778.pdf> Disponible en: <https://biblioteca.inia.cl/handle/123456789/6378> (Consultado: 6 enero 2021).

Gibbons, A., Bevacqua, R.J., Fernández-Martín, R., Pereyra-Bonnet, F., Cueto, M., Bruno-Galarraga, M. y Salamone, D. 2014. Transgénesis: una moderna biotecnología reproductiva en animales de interés zootécnico. RIA. Revista de Investigaciones Agropecuarias. 40(2):141-144. ISSN: 0325-8718. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=864/86431785008> (Consultado el 07 de enero de 2021).

Lacadena, Juan. (2011). *Genética y sociedad*. Fecha de consulta: 18 de Noviembre de 2014, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, página web: <http://analesranf.com/index.php/discursos/article/viewFile/1129/1168>

Narbón Fernández, Patricia. (2008). *Transferencia génica en animales*. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014, Universidad Nacional de Educación a Distancia, página web: <http://www.uned.es/experto-biotecnologia-alimentos/TrabajosSelecc/PatriciaNarbon.pdf>

Peñaranda, M. 2008. Animales Modificados Genéticamente: (II): Aplicaciones. 64-73.  
Tormo, A. 2012. Fundamentos de la Transgénesis. RE. 5 (4): 1-30. ISSN: 1989-3620.

Rodríguez, Elías F.; Zumalacárregui, José M<sup>a</sup>; Otero, Andrés; Calleja, Alfredo y Fuente Crespo, Luis. (2003). *Lo que vd. debe saber sobre: Los alimentos transgénicos (y organismos manipulados genéticamente)*. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014, Universidad de León, página web: <http://www.saber.es/web/biblioteca/libros/los-alimentos-transgenicos/los-alimentos-transgenicos.pdf>

Rowe, Peter S. (2012). *Regulation of Bone–Renal Mineral and Energy Metabolism: The PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM Pathway*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr., 22(1): 61–86, PMID: PMC3362997 [en línea]. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362997/>

Schusser B.; Collarini E.J.; Yi H.; Izquierdo S.M.; Fesler J.; Pedersen D.; Klasing K.C.; Kaspers B.; Harriman W.D.; van de Lavoie M.C.; Etches R.J. y Leighton P.A. (2013). *Immunoglobulin knockout chickens via efficient homologous recombination in primordial*

*germ cells*. Proc Natl Acad Sci, 110(50):20170-5 [en línea]. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/doi:10.1073/pnas.1317106110>

Scott, Benjamin; Velho, Tarciso; Sim, Shuyin y Lois, Carlos. (2010). *Applications of Avian Transgenesis*. ILAR J., 51(4):353-61, PMID: 21131712 [en línea]. Fecha de consulta: 19 de Noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131712>