

15 DE FEBRERO DE 2004

## Clonación de ratones a partir de células olfativas

Unos investigadores han podido clonar un ratón, utilizando neuronas olfativas maduras como donantes genéticos. Los científicos atribuyen la idea de los experimentos a Woody Allen cuya clásica comedia *Sleeper* mostraba a científicos que intentaban clonar a un dictador muerto a partir de su nariz.

El presente estudio tiene como objetivo contestar antiguos interrogantes sobre el potencial de desarrollo de las células maduras. Al realizar sus experimentos, los investigadores intentaron determinar si una única neurona olfativa madura, una vez introducida en un huevo u oocito al que se le ha quitado el núcleo, podría volver a un estado indiferenciado en el cual podría dar lugar a un ratón adulto que posea la gama completa de receptores olfativos.

---

"Las imágenes son de un ratón recién nacido, clonado a partir de una neurona sensorial olfativa que había sido marcada mediante una sustitución genética para que fuera verde bajo la luz fluorescente. Aquí se ve a la derecha, una cría clonada verde y, para comparar, en la parte superior izquierda se ve un ratón normal recién nacido que no es verde."

---

De hecho, los ratones resultantes exhibieron una serie de receptores odoríferos muy organizados que eran indistinguibles de los de ratones normales, informaron los investigadores en un artículo del 15 de febrero de 2004, en una publicación electrónica adelantada de la revista *Nature*. La investigación fue realizada en los laboratorios de Rudolf Jaenisch, en el Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, en el MIT, y de Richard Axel, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de Columbia. Los coautores principales del artículo fueron Kevin Eggan, del laboratorio de Jaenisch, y Kristin Baldwin, del laboratorio de Axel.

“Nuestro estudio demuestra por primera vez que se pueden generar animales a partir del núcleo de neuronas maduras después de que son transferidos a oocitos. Dado que los animales clonados son normales, nuestro experimento también demuestra que [algunas] funciones cerebrales no requieren de alteraciones genéticas del genoma de las neuronas”, dijo Jaenisch.

Según los investigadores, intentos anteriores de clonación de animales a partir de núcleos de cualquier tipo de célula “post-mitótica” madura, tal como las neuronas -es decir, aquellas células que han dejado de dividirse para producir nuevas células- habían fallado.

Un interrogante central, dijeron los científicos, era si las células maduras habían experimentado ciertos procesos genéticos irreversibles, tales como reordenamientos genéticos, que impedirían la reprogramación de sus núcleos para permitir el desarrollo totipotencial. Estos procesos podrían interferir con la capacidad de la célula de volverse totipotente, propiedad de ciertas células troncales que les permite diferenciarse en cualquier tipo de célula

Los investigadores eligieron neuronas olfativas como fuente del material genético porque trabajos anteriores había sugerido que estas células podrían experimentar reordenamientos genéticos durante el desarrollo. Independientemente del proceso subyacente involucrado en la generación de su espectacular diversidad, las neuronas olfativas se distinguen por su capacidad de expresar aleatoriamente cualquiera de unos 1.500 genes de receptores odoríferos distintos. Tales genes dan lugar a receptores proteicos ubicados en la superficie de las neuronas que detectan productos químicos odoríferos específicos.

Al realizar sus estudios, los investigadores del laboratorio de Axel generaron ratones con neuronas sensoriales olfativas marcadas mediante el uso de moléculas que contienen genes marcadores. Utilizando técnicas estándares de clonación, los investigadores del laboratorio de Jaenisch, aislaron neuronas individuales, quitaron los núcleos de las células marcadas e introdujeron los núcleos en óvulos de ratón a los que se les había quitado los núcleos. Cuando se introdujeron estos huevos en ratones hembras que actuaron como madres sustitutas, los descendientes resultantes fueron viables y fértiles. Además, presentaron patrones normales de expresión génica de receptores odoríferos y de organización de genes de receptores odoríferos.

Según Axel, el haber conseguido realizar esta clonación elimina un mecanismo potencial y disminuye las posibilidades mediante las cuales una célula elige uno de los miles de genes de receptores. Los descubrimientos también demuestran que los cambios que tienen lugar en el desarrollo son reversibles.

Axel dijo que la técnica de clonación debería tener amplias aplicaciones. “Desde un punto de vista mecanístico, es muy importante poder investigar si cambios irreversibles en el ADN acompañan al desarrollo, la diferenciación y la maduración”, dijo. “Esta metodología, aunque es tecnológicamente difícil, ofrece una oportunidad para detectar, en virtualmente todas las células, los cambios que son irreversibles”.

Axel enfatizó que sus experimentos no tienen ninguna relación con el logro de clonar embriones humanos, que recientemente anunciaron científicos de Corea del Sur. “Nuestros experimentos se realizaron en gran parte para tratar problemas de diversidad neuronal”, dijo.