

Encuentros con las novedades

Cruzando las barreras de la reproducción en mamíferos: realidad y retos futuros:

¿Por qué los mamíferos necesitan el sexo para la reproducción? ¿Cuáles son las barreras que impiden la reproducción entre individuos del mismo sexo? ¿Qué reglas es necesario romper para conseguir crías viables a partir de dos individuos del mismo sexo? Estas son algunas de las preguntas que se hacían Li y colaboradores, investigadores de la Academia de Ciencias de China, cuando comenzaron el estudio publicado el pasado 11 de octubre de 2018 en la revista *Cell Stem Cell*, en el que conseguían, por primera vez en la historia, obtener crías viables de ratón a partir de dos progenitores del mismo sexo utilizando tecnologías de edición genética y células madre^[1]. La reproducción es fundamental para todas las formas de vida existentes, pero existe una gran variedad de métodos reproductivos entre las distintas especies. Hay animales vertebrados, como algunos reptiles, peces y anfibios, que cuentan con métodos de reproducción a su disposición que les permiten generar descendencia sin necesidad de aparearse con otro individuo, como la partenogénesis y la ginogénesis. Esto no es posible en el caso de los mamíferos, que se encuentran con la barrera del llamado «sellado génico», un mecanismo epigenético por el cual la expresión de ciertos genes procede del genoma materno o del paterno, al contrario que la mayoría de los genes, que se expresan a partir de los dos. Los mamíferos heredan normalmente dos conjuntos de genes, uno procedente del padre y otro de la madre, y durante el desarrollo, hay genes de uno de estos dos conjuntos cuya expresión se «apaga» o se debilita, reduciéndose así la expresión génica de una de las copias parentales. Este proceso, que subyace a las barreras para la reproducción uniparental de los mamíferos, no es un capricho de la naturaleza, pues promueve el intercambio beneficioso de información genética entre los individuos y ayuda a la propagación de las mutaciones que confieren ventajas evolutivas y al mantenimiento de la competitividad en la descendencia^[2]. Por tanto, el sellado génico constituye un mecanismo de control genético esencial para el éxito evolutivo de los mamíferos y debe entenderse como tal, pero supone, a su vez, un reto atractivo para la ciencia entender las reglas que lo rigen con el fin de cruzar los límites que este impone. Y el resultado de ello es tan llamativo que los principales medios de comunicación nacionales e internacionales se hicieron eco de la noticia inmediatamente. No es casualidad

esta repercusión mediática, no solo por el enorme éxito científico alcanzado, sino porque este implica cruzar las barreras biológicas de la reproducción, con el debate ético y el enfrentamiento social que ello conlleva.

Este no un logro aislado, sino un enorme paso en el camino que comenzaron en 1999 Kato y colaboradores, que intentaron eliminar el sellado génico por primera vez en células germinales primordiales, los precursores más tempranos de los gametos, para producir descendencia uniparental viable^[3]. Los embriones generados no prosperaron, lo que permitió concluir que el sellado es esencial para el desarrollo normal y que no puede ser eliminada de los ovocitos maduros. En 2004, Kono y colaboradores produjeron los primeros ratones procedentes de dos madres mediante la delección de la región de sellado paterno metilada *H19-Ig2*^[4]. Sin embargo, los ratones obtenidos presentaban un desarrollo defectuoso y una supervivencia muy baja, algo que pudo superarse parcialmente mediante la delección de un locus adicional del sellado, IG-DMR^[5]. Estos experimentos demostraron que, efectivamente, la expresión del sellado génico era la principal barrera para el desarrollo partenogénico en mamíferos. Aunque son muchos los misterios que rodean aún a la asimetría genómica en el desarrollo, hoy en día, se conoce la existencia de unos 100 genes sellados^[6]. Con estos conocimientos y el avance de las células madre embrionarias haploides como plataforma para el screening genético y la producción de animales, Li y colaboradores han utilizado CRISPR-Cas9 para eliminar 3 regiones selladas en haploides partenogénicos (dos genomas maternos) y 7 en haploides androgenéticos (dos genomas paternos) para obtener ratones con dos madres y con dos padres, respectivamente (Figura ??). Los ratones bimaternalmente obtenidos fueron completamente viables; los bipaternalmente, aunque murieron a las 48 horas, suponen un enorme logro de este estudio, ya que no había sido posible anteriormente generar ratones viables con dos padres. Al analizar los fenotipos, se observó que los ratones con dos genomas paternos mostraban un tamaño corporal mayor, frente al tamaño más reducido de los ratones con dos genomas maternos. Esto apoya lo previsto por la teoría de conflicto genético, según la cual, los genes de sellado paterno «extraen» nutrientes de la madre durante la gestación, mientras que los genes de sellado materno contrarrestan el efecto de los anteriores, resultando en el mayor crecimiento de los individuos con genes paternales.

Esta investigación muestra que la razón por la que

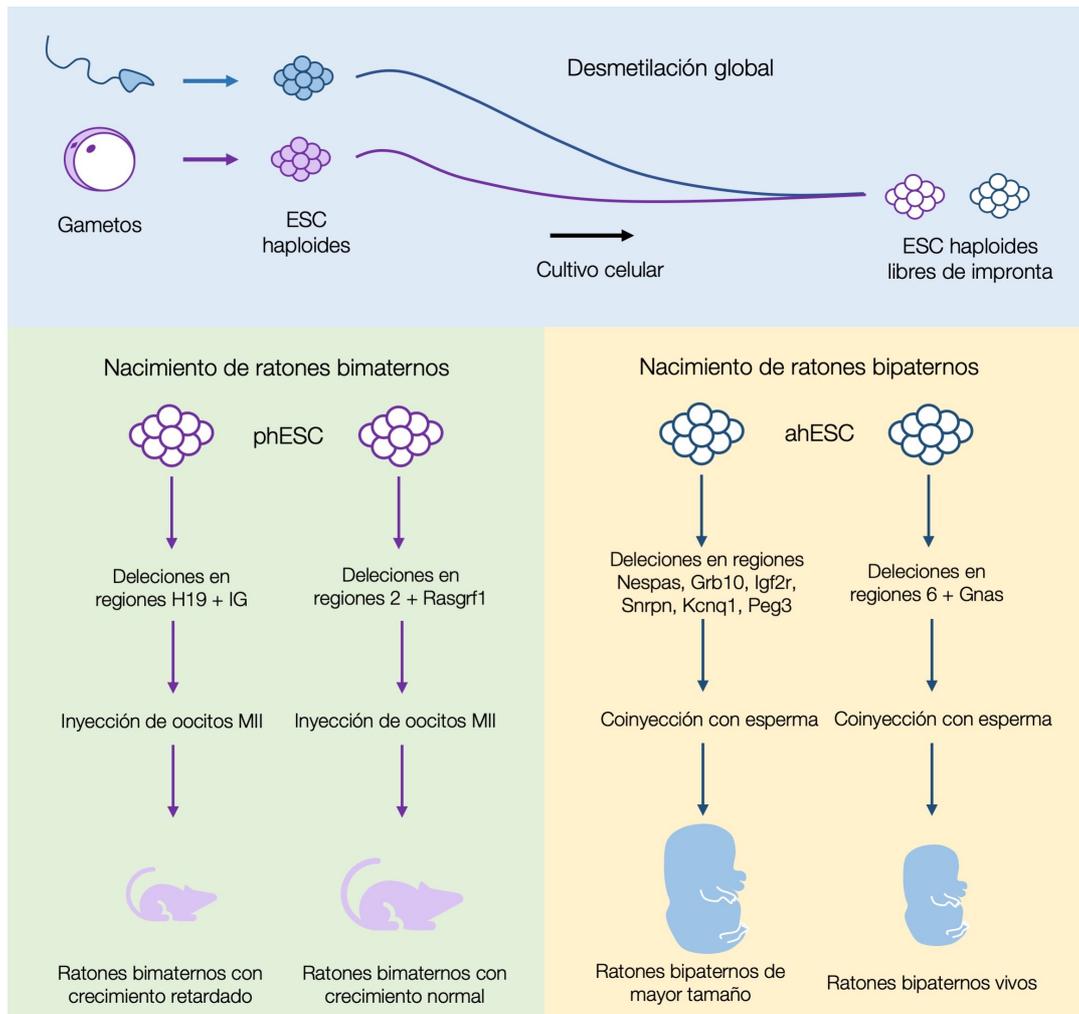


Figura 1: Procedimiento realizado por Li Z et al. para obtener ratones bimaternos y bipaternos. Los autores del estudio utilizan células madre embrionarias (ESC) para poder generar ratones bimaternos y bipaternos. Las células partenogénicas (con dos genomas maternos) permiten el crecimiento normal de ratones bimaternos y las células androgenéticas (dos genomas paternos) permiten el desarrollo de ratones bipaternos vivos. Adaptado de Li Z y otros, 2018^[1].

los mamíferos necesitan el sexo para reproducirse es por el comportamiento del propio ADN según el progenitor del que provenga. El sellado génico es la barrera que impide la reproducción entre individuos del mismo sexo, pero esta barrera se puede cruzar gracias a las técnicas de edición genética. Ante este hallazgo, es común que una de las primeras cuestiones planteadas sea su posible aplicación en humanos. Los investigadores aseguran que existen numerosas dificultades para alcanzar esta quimera, pues los riesgos de anomalías severas son muy altos y se necesitarían muchos años de investigación en modelos animales para controlar por completo el proceso y poder realizarlo de forma segura. Además, en caso de desarrollarse un protocolo seguro, es muy probable que la gran manipulación genética necesaria para obtener embriones humanos viables a partir de progenitores del mismo sexo deje a esta técnica reproductiva estancada en los tribunales de todo el mundo. Si a esto añadimos que este método podría favorecer la reproducción en parejas del mismo sexo, no es difícil imaginar que la mera propuesta de su utilización pueda

constituir un cóctel con todos los ingredientes necesarios para enfrentar a distintos sectores de la sociedad.

Aunque su uso como técnica reproductiva se enfrente a todas las dificultades mencionadas, los resultados del estudio revelan aspectos importantes de la reproducción en mamíferos que pueden ser el punto de partida para el desarrollo de estrategias terapéuticas para las enfermedades relacionadas con el sellado génico, las disomías uniparentales humanas (UPD) de loci sellados. Los genes sellados son funcionalmente haploides, por lo que las mutaciones en estos genes suelen ser dominantes cuando afectan al alelo expresado, ya que se hace imposible aumentar la expresión del alelo silenciado para mantener el fenotipo normal, dando lugar al desarrollo del síndrome. Los organismos no cuentan con los mecanismos necesarios para sustituir la expresión del alelo mutado por la del otro alelo sellado, pero el conocimiento de todos los detalles subyacentes a este proceso podría dar lugar al desarrollo de herramientas terapéuticas que permitan acabar con UPD como el

síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Angelman o la diabetes neonatal.

Es evidente la magnitud del logro científico alcanzado en este estudio, al obtenerse descendencia de progenitores del mismo sexo viables por primera vez en la historia. Es cierto que esto podría dar lugar al desarrollo de una interesante técnica reproductiva y es comprensible el impacto mediático y social de este planteamiento. Sin embargo, quizá no sea el momento de especular con el alcance de esta utopía, sino de felicitar a los investigadores por el gran trabajo realizado y esperar a que sus descubrimientos sirvan para seguir progresando en el conocimiento de los mecanismos que rigen el sellado génico, con el fin de superar retos más realistas, como el desarrollo de las mencionadas terapias para enfermedades relacionadas con el sellado génico.

Referencias

- [1] Li Z y otros. Generation of Bimaternal and Bipaternal Mice from Hypomethylated Haploid ESCs with Imprinting Region Deletions. *Cell Stem Cell* 23: 665-76, 2018.
- [2] Wilkins JF y Haig D. What good is genomic imprinting: the function of parent-specific gene expression. *Nat Rev Genet* 4: 359-68, 2003.
- [3] Kato Y y otros. Developmental potential of mouse primordial germ cells. *Development* 126: 1823-32, 1999.
- [4] Kono T y otros. Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood. *Nature* 428: 860-864, 2004.
- [5] Kawahara M y otros. High-frequency generation of viable mice from engineered bi-maternal embryos. *Nat Biotechnol* 25: 1045-1050, 2007.
- [6] Bartolomei MS y Ferguson-Smith AC. Mammalian genomic imprinting. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3: a002592, 2011.

BELÉN DELGADO MARTÍN

eb