

El aniversario de Dolly, la primera oveja clonada

DAVID ROMERO CAMARENA

El Dr. Romero es investigador del Centro de Ciencias Genómicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Cuernavaca, Morelos. Su área de especialidad es la genómica bacteriana, con énfasis en mecanismos de cambio en genomas. Es miembro y expresidente de la Academia de Ciencias de Morelos.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

El 5 de julio de 1996 es una fecha que marca el inicio de una era en la biología moderna. En esa fecha nació *Dolly*, una oveja que fue el primer mamífero clonado. Para entender el término y la novedad de *Dolly*, tenemos que comparar con cómo nacemos todos los mamíferos: somos el producto de reproducción sexual, en donde tanto la madre como el padre contribuyen con su material genético para formar un nuevo individuo. Esto ocurre cuando el espermatozoide se une con el óvulo, para formar un cigoto, iniciando el proceso para formar un nuevo individuo. El espermatozoide contribuye la mitad del material genético mientras que el óvulo provee la otra mitad. Esto explica el por qué tenemos características que son una combinación tanto del padre como de la madre.

Dolly fue formada por un proceso artificial, no sexual, que no depende de una madre o un padre como siempre había ocurrido. Este proceso, conocido como *clonación*, suena bastante increíble. Los investigadores tomaron una célula de una oveja adulta, y la unieron con un óvulo al que le habían extraído previamente el núcleo (donde se encuentra el material genético). Activaron entonces la división celular de esa célula fusionada: aunque solo unas pocas células lograron activar la división, estas se comportaban como un cigoto, por lo que las implantaron en el útero de una oveja (que funcionaría como una "madre sustituta") y esperarían a que ese embarazo llegara a término. Para sorpresa de los investigadores (y del mundo entero) el proceso funcionó y nació *Dolly*. A diferencia de las ovejas producidas por reproducción sexual, *Dolly* solo contenía el material genético de la célula adulta de la que se tomó el núcleo: el animal entero es una copia genética idéntica a la célula que le dio origen, por lo que se le conoce como *clona*.

Como podrán imaginar, esto despertó mucho interés y una intensa investigación. Si podía hacerse con ovejas ¿podría hacerse con otros animales? ¿Qué consecuencias o utilidad podría tener esto? A casi 30 años del nacimiento de *Dolly* exploremos cómo lo hicieron y qué se ha aprendido.

La clonación reproductiva que produce a Dolly

El proceso de clonación reproductiva que condujo a *Dolly* se conoce como *transferencia nuclear de células somáticas* (TNCS o SNCT por sus siglas en

inglés), resumido en la Fig. 1. Para este proceso, se tomaron óvulos de una oveja y se les quitó el núcleo celular (su material genético) por manipulación bajo el microscopio. Paralelamente, se tomaron células de la ubre (células somáticas) de otra oveja y se fusionaron con los óvulos carentes de núcleo empleando pulsos eléctricos. La eficiencia de este proceso de fusión es limitada, de aproximadamente el 63%.

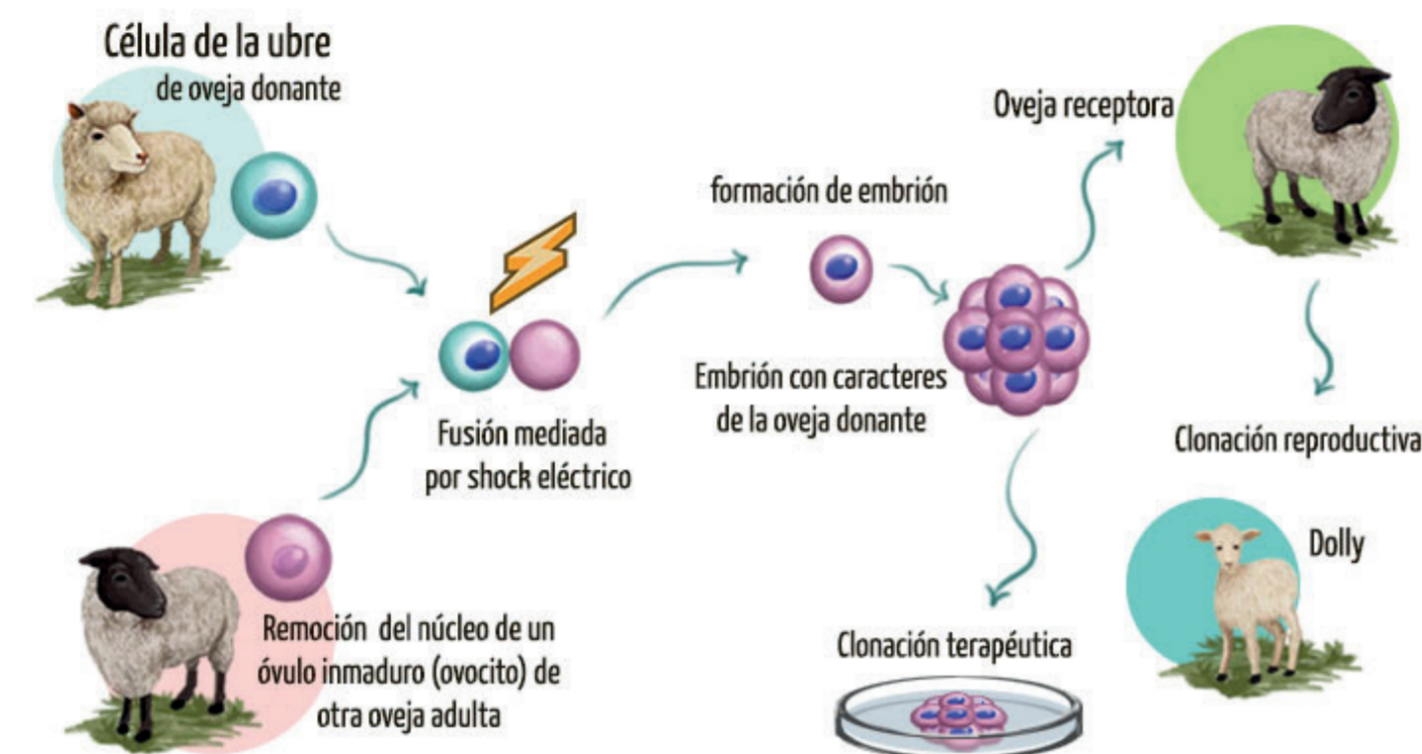


FIGURA 1. EL proceso de transferencia nuclear de células somáticas (TNCS). Fuente: El Portal Académico CCH, Biología 1 Unidad 3. <https://e1.portalacademico.cch.unam.mx/alumno/biologia1/unidad3/manipulacionGenetica/clonacion>

El siguiente paso consistió en cultivar las células para seleccionar aquellas que ahora se comportan con las características de división de un cigoto, con la posibilidad de desarrollarse como un embrión. La eficiencia de esta etapa es francamente baja, solo una de cada diez células fusionadas fue capaz de desarrollarse como cigoto. Aún así, implantaron estos 29 embriones potenciales en el útero de ovejas que funcionarían como madres sustitutas, obteniendo un único nacimiento, el de *Dolly*. La eficiencia es pues de solo el 3.9% (1). A pesar de la baja eficiencia del proceso, el resultado fue muy interesante. Aunque *Dolly* tuvo un alto peso al nacer (y la placenta producida también era más grande de lo normal), se desarrolló normalmente. Vivió seis años y fue fértil por reproducción sexual, produciendo seis crías.

La clonación reproductiva se ha ampliado a otras especies

Después del nacimiento de *Dolly*, ha habido un gran interés acerca de qué tan general sería el éxito de este proceso. La manera estaba descrita, restaba por saber si podía aplicarse a otras especies de mamíferos y cuáles serían sus consecuencias. *Dolly* parecía sana, pero ¿lo serían también las clonas generadas en otras especies? Como puede verse en la

Fig. 2, en estos años ha habido una intensa investigación, pudiéndose aplicar la tecnología TNCS a veintitrés mamíferos (2). Uno de los principales intereses de la aplicación de esta tecnología viene de la ganadería, con la intención de preservar las características productivas de una variedad mejorada, sin recurrir a reproducción sexual. Diez de los mamíferos clonados caen en esta categoría, incluyendo vacas, ovejas, cerdos, cabras, caballos, mulas, ciervos, conejos, búfa-

los de agua y aún dromedarios. Esta lista incluye a la mula, un animal que es infértil. Además de estos animales, se han clonado también animales que son mascotas, como el ratón, el gato, el perro y el hurón. Más aún, el interés de conservación de especies amenazadas ha motivado la clonación de especies en peligro de extinción, como el muflón, el gaur, el banteng, lobos, coyotes y el íbex de los Pirineos. El caso del íbex, un animal extinto, es interesante, ya que se clonó

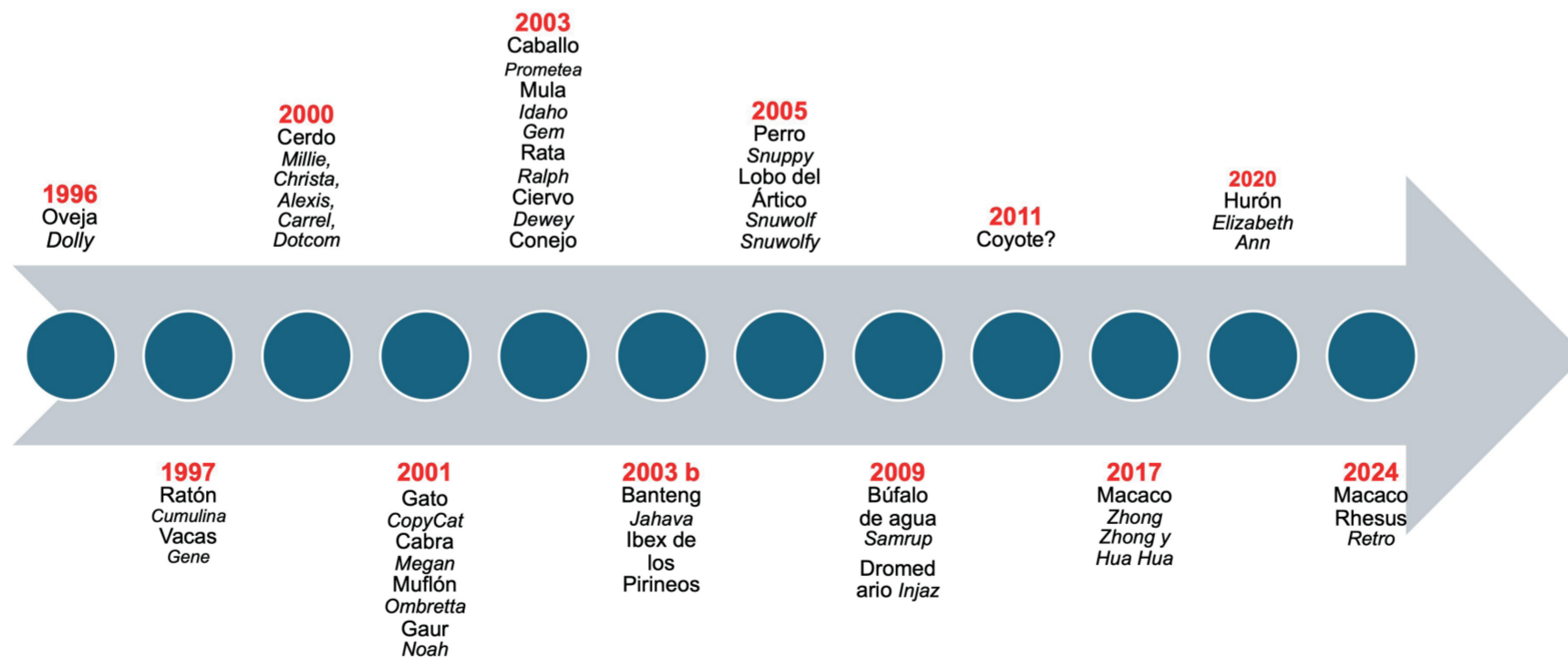


FIGURA 2. APLICACIÓN exitosa de la tecnología de TNCS (o sus variantes) a veintitrés mamíferos. Se muestra en rojo el año de éxito para el animal correspondiente, en cursivas el nombre asignado a las clonas producidas. Elaboración propia con información de https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_cloned_animals y referencia (2).

a partir de una célula de un espécimen conservado; lamentablemente, el animal clonado murió a las 48 horas de nacido.

A excepción del íbex, estos animales clonados han tenido un lapso de vida normal, reteniendo las características de fertilidad en reproducción sexual (salvo las mulas, por supuesto). A pesar de diferentes mejorías a la tecnología original (2, 3) la eficiencia de éxito en el nacimiento de estos animales se mantiene típicamente baja, siendo de entre el 3 y el 15%. En la Fig. 3 pueden verse fotografías de algunos animales clonados por TNCS.

Problemas derivados del uso de TNCS

Lo que hemos hablado hasta el momento podría generar la impresión de una tecnología segura y de aplicación general, pero eso sería una impresión falsa. La tecnología presenta dos conjuntos de problemas, que dividiré en problemas básicos y de percepción-aceptación social. Con respecto a los básicos, es una tecnología que elude la reproducción sexual normal. Las células somáticas, que son las que se usan para esta tecnología, proveen el material genético, pero estas van acumulando modificaciones en la estructura de la cromatina, el material que protege, pero que también modifica la expresión del material genético. Estos cambios (llamados *cambios epigenéticos*), si bien son inocuos para el animal adulto que los posee, pasan intactos al animal



FIGURA 3. ALGUNOS animales clonados empleando TNCS. Fuente: composición propia, con imágenes tomadas de <https://www.reuters.com/news/picture/cloned-creatures-idUKRXT4K1RY/>

nacimiento en los animales clonados, así como placentas más grandes. Para mitigar este problema, se han tratado las células somáticas a emplearse en esta tecnología con agentes químicos que remueven estos cambios epigenéticos, lográndose algunas mejoras en eficiencia, pero persistiendo el problema de alto peso al nacimiento. Para poder estimarse mejor qué tan problemático pudieran ser estos cambios epigenéticos se requieren estudios detallados de expresión genética en diferentes tejidos a lo largo de la

decibles con respecto a expresión genética. La baja eficiencia, además de hacerla de aplicación costosa, puede infligir sufrimiento. Se imaginan implantar embriones clonados en una madre potencial... ¿y tener éxito en solo el 5% de los casos? El sufrimiento ante repetidos embarazos fallidos sería inaceptable. ¿Se imaginan lograr tener éxito en el nacimiento de un niño clonado y después descubrir que los cambios en expresión genética producto de la tecnología podrían provocarle una enfermedad o discapacidad? Estas consideraciones explican la restricción, adoptada por prácticamente todos los países, para prohibir la clonación humana, en tanto no se mejore la tecnología y puedan evaluarse mejor sus consecuencias, primordialmente por estudios en animales.

Por otro lado, ¿cuáles podrían ser las motivaciones para emplear clonación reproductiva en humanos? Si bien podría ser de ayuda en un número reducido de casos de infertilidad, desde luego existen alternativas (como la fertilización *in vitro* y la adopción) que son alternativas mejores. Otras posibles motivaciones, como podría ser "revivir" a un ser querido ya fallecido, son percepciones equivocadas que parten de una concepción equivocada de la genética. La genética no lo es todo, la interacción de nuestro genoma con el ambiente sí que lo es. Hemos aprendido del estudio de animales clonados que, si bien se preservan características relacionadas a producción, fortaleza física y apariencia, otras características como conducta y preferencias suelen ser diferentes a las del animal que proveyó la célula somática. Conducta y preferencias son características afectadas fuertemente por nuestro ambiente, incluyendo interacciones y experiencia de vida. Mis seres queridos son irrepetibles, al igual que yo: el tener el mismo genoma no nos hace iguales y qué bueno que sea así.

Acumulación de mutaciones en animales clonados seriamente

El problema más reciente detectado en animales clonados requirió un experimento de larga duración y una enorme paciencia. Uno de los grupos que logró la clonación de ratones decidió explorar las consecuencias a largo plazo de la clonación. Para ello, además de estudiar detalladamente diferentes aspectos de la vida de un ratón clonado, decidieron clonarlo seriamente: usar el animal clonado como donador para clonarlo, el animal resultante volverlo a clonar y así sucesivamente, hasta completar 58 generaciones de clonación. A pesar del rápido crecimiento de los ratones, esto significó un experimento con duración de 20 años (4). Lo que hallaron fue muy interesante. La salud de los animales se mantuvo bien en cada generación del experimento (hasta la generación 53), si acaso con una tendencia de alto peso al nacer y placentas más grandes. La eficiencia de éxito en clonación se mantuvo entre el 3 y el 8%; sin embargo, la eficiencia de clonación comenzó a declinar a partir de la generación 53, hasta que para la generación 58 fue imposible continuar con la clonación seriada. La razón para este descenso la encontraron al secuenciar el material genético de los animales en cada generación. A partir de una concepción equivocada de la genética. La genética no lo es todo, la interacción de nuestro genoma con el ambiente sí que lo es. Hemos aprendido del estudio de animales clonados que, si bien se preservan características relacionadas a producción, fortaleza física y apariencia, otras características como conducta y preferencias suelen ser diferentes a las del animal que proveyó la célula somática. Conducta y preferencias son características afectadas fuertemente por nuestro ambiente, incluyendo interacciones y experiencia de vida. Mis seres queridos son irrepetibles, al igual que yo: el tener el mismo genoma no nos hace iguales y qué bueno que sea así.

Para saber más

- Wilmot, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., and Campbell, K. H. S. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810-813. doi: 10.1038/385810a0
- Keefe, C. L. (2015). Artificial cloning of domestic animals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 8874-8878. doi: 10.1073/pnas.1501718112
- Su, R., Ding, F., Sorgog, M., Li, L., Bai, S., Ritu, X., et al. (2025). Optimization of handmade cloning enhances pregnancy rates and live calf production in cattle. *Sci. Rep.* 15, 15032. doi: 10.1038/s41598-025-96511-8
- Wakayama, S., Ito, D., Inoue, R., Ooga, M., Toshihige, M., Satoh, Y., et al. (2026). Limitations of serial cloning in mammals. *Nat. Commun.* 17, 2495. doi: 10.1038/s41467-026-69765-7

Como se había encontrado en mamíferos debido a que se reproducen de manera sexual... hasta que surgió la tecnología TNCS, una manera asexual. Con esto llegamos al final de la historia de esta semana. La tecnología TNCS permite la clonación reproductiva en una gran variedad de mamíferos, con aplicaciones prácticas, pero también con limitaciones para el sector ganadero. Pero también el estudiar a los animales clonados nos ha mostrado la importancia de los cambios epigenéticos y su importancia para el organismo. Nos ha mostrado también la importancia de la reproducción sexual para evitar la acumulación de mutaciones, esencial para la preservación de la especie. Y tal vez lo más importante: nos ha mostrado también las limitaciones de una visión puramente genética para explicar el funcionamiento de un organismo. No es genética o ambiente, es *genética con ambiente*.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos.