

# COMUNICACION DEL ACADEMICO DE NUMERO

**Dr. GUILLERMO G. GALLO**

**SOBRE**

## **BIOTECNOLOGIA Y PRODUCCION ANIMAL**

### **SOMATOTROFINA Y LACTACION INTRODUCCION**

La biotecnología es una ciencia llamada a tener un gran impacto en la producción agraria. Uno de sus primeros productos, la somatotrofina bovina obtenida gracias a la técnica de recombinación de DNA, promete un aumento sin precedentes en la productividad y eficiencia en el uso de los alimentos en el ganado lechero.

### **RESEÑA HISTORICA**

El potencial de las hormonas anterohipofisarias para aumentar la producción lechera bovina fue por primera vez reconocido en 1937, cuando Asimov y Krouze demostraron el efecto galactopoyético de la inyección de extractos crudos de glándula pituitaria bovina, en Moscú. Durante la década del 40, científicos en Inglaterra purificaron esos extractos y establecieron que la somatotrofina (también llamada hormona del crecimiento) era el componente de efecto galactopoyético. Tan significativo era el aumento en la producción de leche, que Sir Frank Young fue convocado para evaluar las posibilidades de aumentar el abastecimiento de leche en Gran Bretaña durante la Segunda Guerra Mundial, mediante el uso de la somatotrofina. En su informe, Young demuestra

lo impráctico de la idea, para esa etapa del desarrollo tecnológico: 200 hipófisis eran requeridas para producir la dosis para 1 vaca para 1 día, por ende todas las hipófisis obtenidas en los mataderos de Gran Bretaña en un año, eran capaces de aumentar sólo 0,5 % la producción lechera total. Sin embargo, el interés por desentrañar el efecto de diferentes hormonas en el desencadenamiento, mantenimiento y aumento de la producción lechera no decayó, como tampoco disminuyó la atención sobre la somatotrofina bovina (BSI). La evaluación del efecto de la administración de la BSI de origen hipofisario, ha dado lugar a numerosos trabajos entre los cuales merecen destacarse:

Brumby y Handcock (1955), quienes comunicaron el primer experimento de larga duración, 12 semanas, usando vacas mellizas e inyecciones diarias de BSI. Los animales inyectados produjeron 50 % más que sus mellizas controles, sin cambios en el peso vivo.

Machlin, en 1973, demostraron aumentos en la producción y una mejor conversión kg/alimento en kg/leche en los animales inyectados diariamente con BST absolutamente libre de TSH (hormona estimulante de la tiroides) o prolactina en experimentos de 10 días y de 10 semanas, estos últimos con inyecciones cada 3 días. El autor informó la no existencia de anticuerpos contra BST en los animales tratados

aún durante 10 semanas. Este programa de investigación, financiado por el Laboratorio Monsanto fue suspendido cuando la hormona (que es una proteína compuesta de 191 aminoácidos) no pudo ser sintetizada en cantidades suficientes para su uso en forma comercial y cuando su parte activa (aquella que se fija a los receptores celulares para mediar su acción), generalmente formada por una decena de aminoácidos y por ende más fácilmente sintetizable, no pudo ser identificada.

**LA SINTESIS DE LA BST GRACIAS A LA BIOTECNOLOGIA**

Los conocimientos de biología molecular y de ingeniería genética han si-

do básicos para la síntesis de BST usando la técnica del DNA recombinable. Ellos hicieron posible:

1) Identificar los genes responsables de la síntesis de BST en las células de la hipófisis anterior bovina.

- Cortar ese trozo de DNA e introducirlo en el material genético de otro organismo, en este caso le bacteria **E. coli** AM7 o MC 1061.

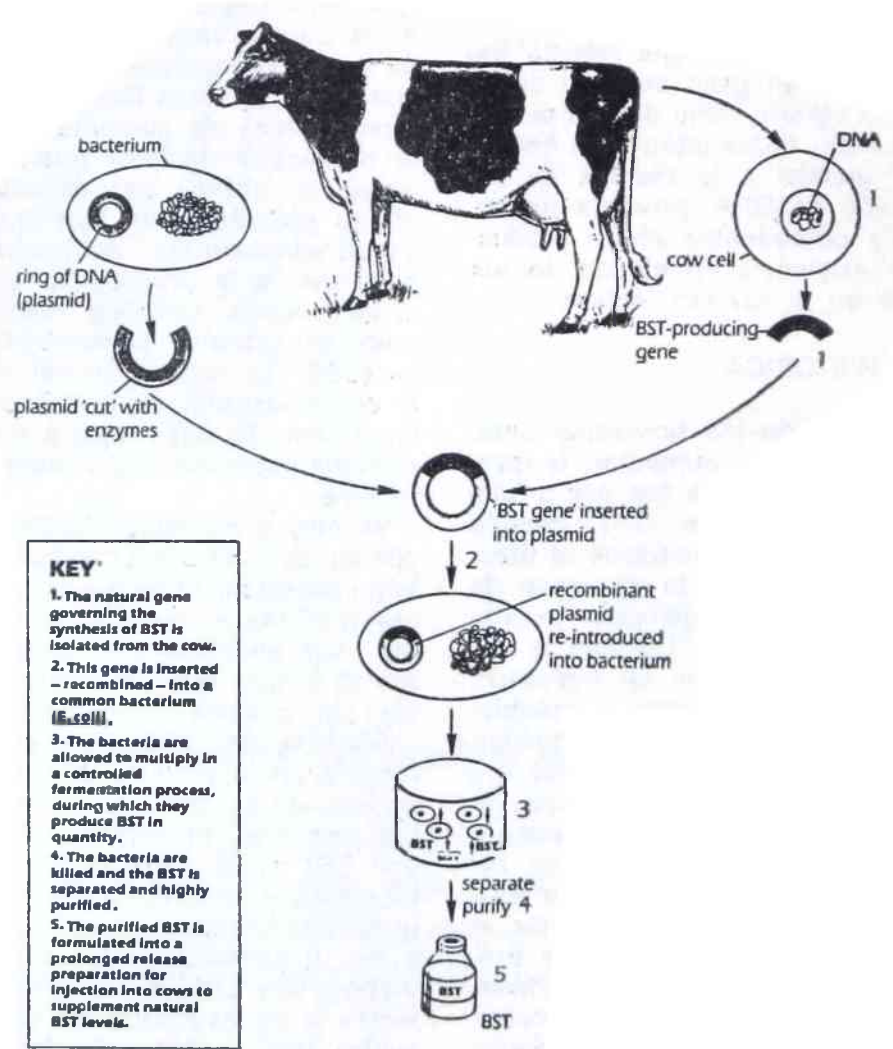
2) Mediante este procedimiento, esta bacteria es capaz de sintetizar esa nueva heteróloga-proteína como propia siendo entonces factible obtenerla en enormes cantidades.

Este proceso es utilizado actualmente para la síntesis de insulina humana somatotrofina humana y BST.

A fines de 1981, Bauman y colaboradores publicaron la primer experiencia

CUADRO 1

**The biotechnological production of BST**



sobre el uso de la metionil-BST recombinante demostrando una eficacia comparable a la de BST pituitaria en el aumento de la producción láctea y abriendo las puertas a la consideración del uso de la hormona con fines comerciales en Europa y Estados Unidos, durante esta década.

### EFEECTO DE BST SOBRE LAS VACAS DURANTE LA LACTACION

Durante la última década y especialmente los últimos 5 años, numerosos estudios han sido publicados demostrando siempre, pese a las diferencias entre grupos de animales utilizados, un efecto positivo. La mayoría de los estudios usando Holstein de alta producción han mostrado un aumento de entre 2 y 6 kg/leche/día, durante la temprana, mediana o última etapa de la lactación. Sin embargo, Peel (1983) muestra que usando vacas en 2 diferentes períodos de lactación y pese a

CUADRO 2

Peel (1983)  
PERCENTAGE CHANGES IN LACTATIONAL PERFORMANCE AND FEED INTAKE DURING GROWTH HORMONE TREATMENT AT TWO STAGES OF LACTATION

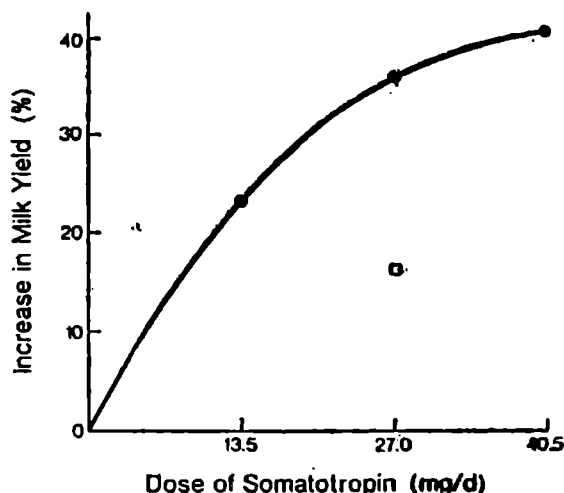
Milk yield .....	15	31
Fat percentage .....	1	9
Fat yield .....	17	42
Protein percentage .....	-2	-10
Protein yield .....	14	18
Lactose percentage .....	5	4
Lactose yield .....	21	35
Milk energy .....	17	34
Feed intake .....	-3	-16

estar todas ellas en balance energético positivo, ambas respuestas, si bien positivas, son de magnitud distinta. En la última etapa de la lactación la producción total de leche aumenta 31 %, la grasa total producida 42 %, la lactosa total producida 35 % la proteína total producida 18 % y energía en leche 34 % contra 15, 17, 21, 14 y 17 %, respectivamente, durante la temprana lactancia.

La disminución del consumo en relación con el aumento de producción ex-

plica el impresionante aumento en la eficiencia. El nivel de BST en plasma era 4 veces y 7 veces más alto que los controles durante la temprana y última etapa de la lactación, mientras la glucosa, insulina, glucagón, prolactina, tiroxina, triyodotironina y cortisol no mostraron cambios. Sólo los niveles de ácidos grasos no esterificados mostraron aumentos en plasma. Valor plasma normal 5 nanogramos/ml, temprana lact. 20 ng./ml, tardía 35 ng/ml.

CUADRO 3



La relación entre el incremento de la producción y la dosis de BST administrada es una función curvilínea y una sola dosis diaria ha demostrado ser suficiente (Bauman, 1984).

El aporte adicional de nutrientes postruminalmente, como glucosa o caseína, o grasas protegidas, no tiene efecto aditivo sobre el tratamiento con BST. A pesar del gran aumento en la producción de leche, el consumo de alimento varía poco. Se especula entonces que el efecto sea mediado principalmente:

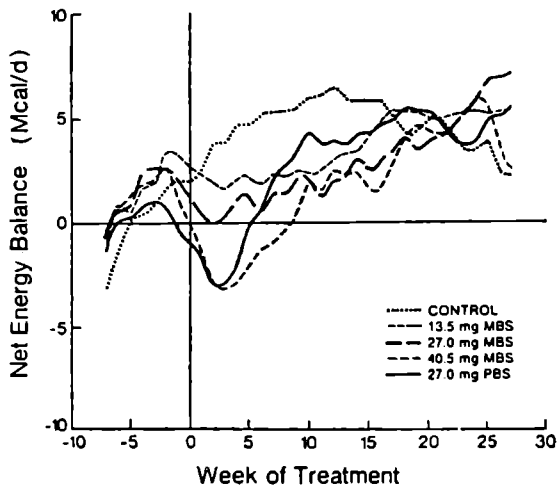
- Debido a un aumento en la digestibilidad de los alimentos.
- Debido a una alteración en los requerimientos de mantenimiento y/o producción de leche.
- Debido a una mejor distribución de los nutrientes entre los tejidos corporales y la glándula mamaria.

Las dos primeras hipótesis no han obtenido sustento en los resultados de la mayoría de los experimentos, siendo la última la más comúnmente aceptada en la actualidad.

De entre los 4 estudios de larga duración comunicados hasta el presente, el de Bauman y colaboradores en la Universidad de Cornell, en 1985, es el más interesante.

El autor informa el efecto producido en 5 grupos de 6 vacas Holstein de alta producción de 4 niveles de BST recombinada (0, 13,5, 27 y 40,5 mg/día) y uno de BST de origen pituitario de 27 mg/día, durante 188 días y comenzando 84 días postpartum.

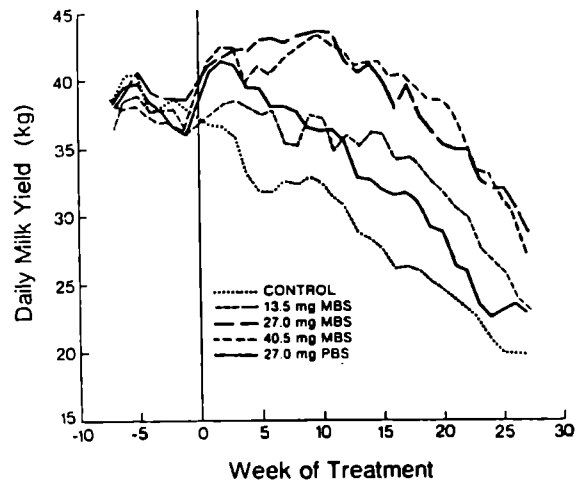
GRAFICO 4



Como puede verse en el gráfico 6, la curva de producción antes del tratamiento muestra el aspecto normal para vacas de alta producción: el pico a las 4 semanas postparto y luego una lenta declinación (7 % mensual en los controles). Las vacas que reciben BST recombinada o pituitaria logran producciones aun mayores que durante el pico y la mantienen por más de 100 días, para luego declinar lentamente. La forma de la curva normal de lactación es marcadamente distinta en los grupos BST-recombinante 27 y 40 mg/día.

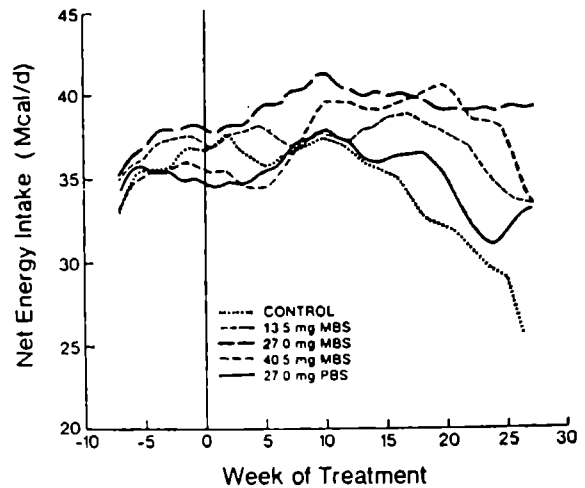
Durante el pretratamiento la producción era  $35,9 \pm 1,3$  kg/día de leche corregida al 3,5 % de grasa y los aumentos oscilaron entre 6,5 y 11,5 kg/día, dependiendo de la dosis. El consumo neto de energía aumenta lentamente luego del parto hasta ser  $3,9 \pm 0,4$  % del peso corporal total 2 semanas antes del tratamiento, se mantiene igual para todos los grupos las primeras 5 semanas del tratamiento y solo aumenta en los grupos tratados con BST-recombinante dosis 27 y 40,5 a las 10

GRAFICO 5



semanas, siendo de  $4,6 \pm 0,3$  % comparado con  $4,0 \pm 0,5$  % en los controles. El gráfico parece mostrar mayores diferencias en la última etapa, pero esto es sólo aparente siendo debido a que las vacas de mayor producción permanecieron por más tiempo en dietas altamente energéticas acordes a su producción.

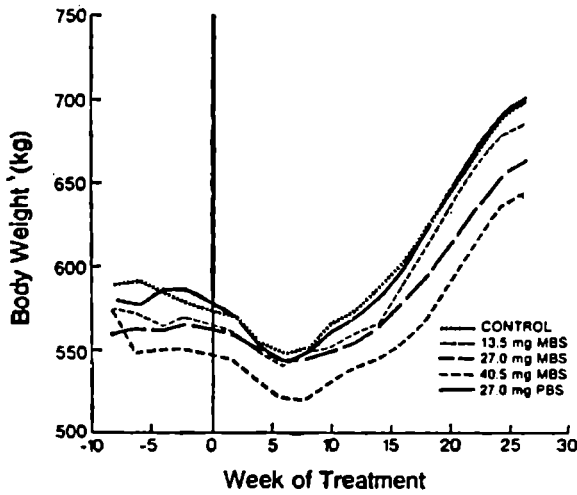
GRAFICO 6



El balance energético muestra la forma normal para los controles: negativo durante el pico de producción y luego positivo entre 3 y 6 Mcal/día durante el resto de la lactación, como vemos su producción no fue limitada por factores energéticos. Para los grupos tratados el aumento de producción determina que estén en balance negativo durante las primeras semanas de tratamiento, pero a la 10ª semana ya

todas están en balance positivo suficiente para recuperar el peso corporal.

GRAFICO 7



**MECANISMO DE ACCION DE LA SOMATOTROFINA EN EL ORGANISMO**

Son desde hace tiempo conocidas las acciones de somatotrofina sobre el organismo. Su efecto directo es pro-

ducir lipolisis en el tejido adiposo y aumento de glucosa en sangre, acciones conocidas como antiinsulínicas o efectos diabéticos, aumentando así el aporte de ácidos grasos no esterificados como fuente de energía a tejidos que puedan metabolizarlos y ahorrando la glucosa para su uso por parte del sistema nervioso central u otros órganos que no usan ácidos grasos, en períodos de bajo aporte energético son principalmente mediados gético. Los efectos sobre el crecimiento las somatomedinas I y II, producidas por el hígado.

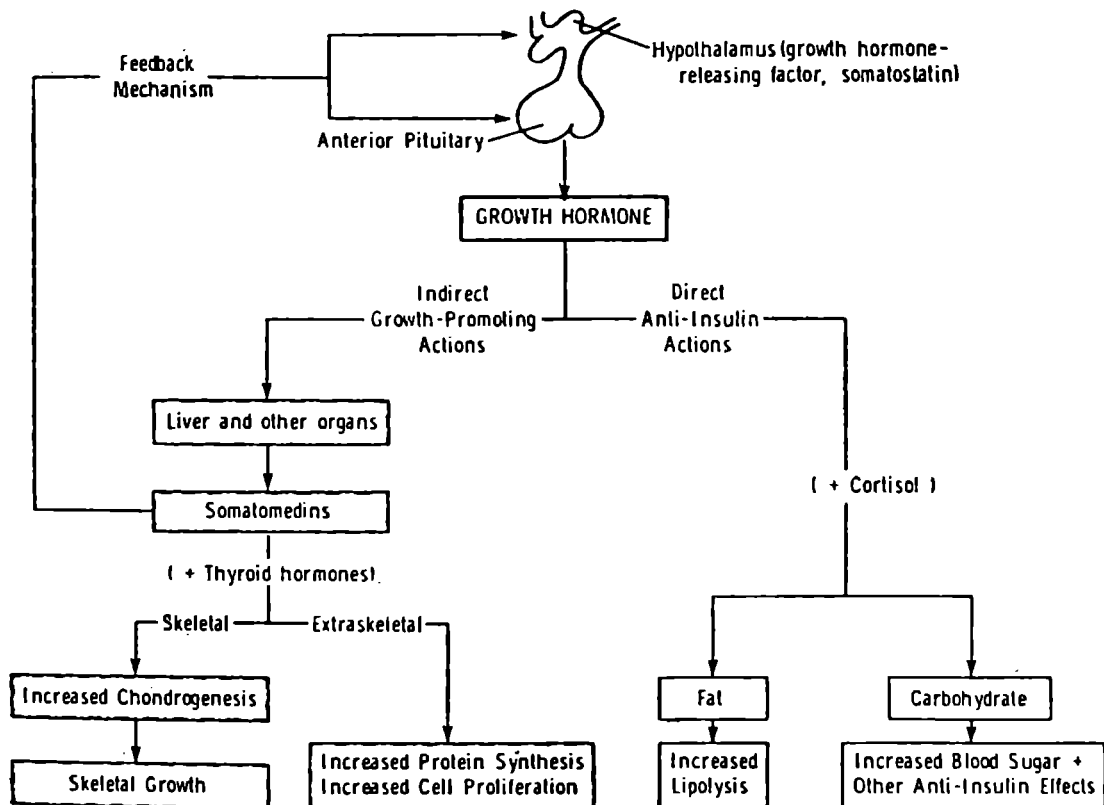
**MECANISMO DE ACCION SOBRE LA PRODUCCION**

**DE LECHE**

Es este el desafío del momento para los investigadores en esta área. No se ha podido demostrar ningún mecanismo preciso que explique el aumento de producción lechera.

Es importante destacar que no existen receptores para BST en las células epiteliales de la glándula mamaria bovina, aunque sí existen para Soma-

CUADRO 8



tomodina I y II y ambas hormonas se hallan aumentadas en los animales tratados con r-BST (somatotrofina recombinada).

Los siguientes han sido postulados como posibles mecanismos de acción de BST directamente o a través de Somatomedinas:

**En otros tejidos:**

- La BST aumenta la lipólisis, aumentando el número de beta receptores para adrenalina que es la que produce la lipólisis, aumentando así la relación lipólisis/lipogénesis y disminuye el consumo de glucosa por los te-

#### DIAPPOSITIVO 1

**MECANISMO DE ACCION  
A NIVEL DE LA GLANDULA MAMARIA  
BST directa o indirectamente aumenta  
la capacidad de síntesis de los componentes  
de la leche.  
AUMENTANDO LA SINTESIS  
DE ENZIMAS CLAVES.  
AUMENTANDO EL FLUJO SANGUINEO.  
AUMENTANDO EL NUMERO DE CELULAS.**

**En la ubre:**

- Sm (somatomedinas) aumentan la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas en varios tejidos y en la mama hay un aumento de la síntesis de enzimas. Eppard, 1985, demostró el aumento de la concentración de alfa-lactalbúmina, parte fundamental del complejo enzimático responsable de la síntesis de lactosa (principal agente osmótico de la leche y en directa relación con el volumen total).

- La BST o la Sm aumentan el flujo sanguíneo de la glándula mamaria 35 % (posiblemente a través de la secreción de prostaglandinas o vía autorregulación debida al aumento de metabolismo) aumentando así la posibilidad de captación de nutrientes por parte de la glándula (Davis y colaboradores, 1983).

- Las Sm aumentan el número de células de la mama (Bauman, 1985, demostró aumentos de peso y tamaño de glándulas mamarias de vaquillonas tratadas comparadas con testigos), aunque no se descarta un aumento de la "vida útil" celular.

jidos perisféricos, que prefieren usar los ácidos grasos no esterificados (NEFA), ambos hechos demostrados por Hart en 1978. Este efecto de ahorro de glucosa posibilita su mayor uso por la mama para sintetizar lactosa.

- La BST aumenta la gluconeogénesis hepática, sobre todo desde propionato, glicerol y alanina, incrementando la oferta de glucosa a la mama, Pocius, 1985.

Es posible que la conjunción de todos estos factores sea la responsable del efecto.

**Otras informaciones útiles  
(o inútiles):**

Las inyecciones son subcutáneas.

Algunos laboratorios están probando BST de larga duración (cada 2 ó 4 semanas) en vehículos oleosos o como microsferas, también subcutáneas.

No se sabe cuál será la forma de presentación final, dependerá del mercado, diaria para productores chicos o animales con riesgo de presentar problemas (la inyección se suspende y el efecto desaparece en 2 ó 3 días) y larga duración en rodeo grandes.

También está el problema de las asociaciones de veterinarios que se oponen a las inyecciones diarias pues pierden el control (acordarse que en Estados Unidos, Canadá y Europa solo los veterinarios venden y aplican los productos), mientras que con las de larga duración participarían "del negocio".

mentar 25 % la producción lechera, lo que ahora se puede lograr en 24 horas.

Algunos agoreros hablaron que habría "agotamiento productivo" y que las vacas se "fundirían"; no se ha observado eso. La hormona parece que será aprobada para su uso en 1990, habiendo laboratorios que van por la 2ª lactación consecutiva.

## DIAPOSITIVO 2

### **Mecanismo de acción en tejidos extramamarios aumentando la lipólisis o disminuyendo la lipogénesis en el tejido adiposo. Disminuyendo la utilización de glucosa en otros tejidos. Aumentando la gluconeogénesis en el hígado especialmente usando NEFA como sustratos.**

La FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) que controla todas las drogas, ha permitido su ensayo y la venta de la leche. Lo mismo en Canadá. La hormona si bien aumenta su concentración en leche es destruida por la pasteurización y en leche cruda por los jugos gástricos humanos; además es especie-específica, no uniéndose la BST a los receptores de células humanas.

A pesar de ello las ligas de consumidores están en contra, sobre todo en Europa y California donde "hormona" es una mala palabra.

También están en contra los representantes de las asociaciones de Holstein; hay que imaginarse que los pedigree, controles de producción, etc., ¡se van todos al canasto!

El costo será de 1 dolar diario y su equivalente en las de 2 y 4 semanas (15 y 30 Dls).

No se han visto problemas mayores de salud: acetonemia, mastitis o problemas de reproducción; las vacas parecen comportarse como cualquier vaca de alta producción, algunas presentan más servicios/concepción y mayor intervalo entre partos, pero nada más. Los terneros nacidos son normales. La hormona ha vencido a los genetistas; éstos se han pasado 50 años para au-

Los mejores resultados se han visto en rodeos muy bien manejados; esto es una herramienta más de producción. Los malos productores no se van a salvar, pues sus problemas concurrentes (manejo, alimentación, sanidad) van a enmascarar los resultados de modo que no verán diferencias. En los países con cuotas de producción (Canadá y ahora Europa) los productores podrán reducir el número de animales en ordeño y su beneficio será disminuir los costos de producción.

En otros, como Estados Unidos y Latinoamérica, con mercados libres, indudablemente habrá aumento de producción, no sólo individual sino también global.

¿Qué hará Estados Unidos que ya tiene un gran excedente de producción de leche? Parece que la pelea será salvaje y más de un productor será desplazado por los costos; ellos ya tienen ese problema con la producción de grano de modo que otro más parece no afectarlos; en definitiva ellos impusieron el dogma de la eficiencia personal sobre los beneficios comunitarios y están felices con ello, sólo grandes problemas les hará cambiar la manera de pensar.