

Cell: Investigadores del CNIC desarrollan nuevos métodos para analizar la función de los genes

10/08/2017

El estudio que se publica en Cell permitirá que cualquier investigador pueda generar mosaicos genéticos multiespectrales en modelos de animales vertebrados, como el ratón o el pez cebra

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) han desarrollado nuevos métodos para inducir y analizar mosaicos genéticos. Estos ocurren cuando en un tejido celular hay varios subgrupos de células con un genotipo distinto y conocido, lo que permite estudiar las diferencias que dicho genotipo genera entre ellas. Estos métodos, que se publican en la revista [Cell](#), permitirán que **cualquier investigador pueda generar mosaicos genéticos multiespectrales en modelos de investigación de animales vertebrados, como el ratón o el pez cebra**. Según los investigadores esta nueva tecnología resultará útil para entender cómo funcionan e interaccionan distintos genes entre sí, con gran resolución espacio-temporal, durante el desarrollo de órganos o en procesos patológicos. Los genes codifican la información necesaria para sintetizar proteínas, los elementos básicos para el funcionamiento de nuestras células.

La mejora de los métodos para estudiar la función génica permitirá “ampliar el conocimiento sobre la función que tiene nuestro genoma en los numerosos tipos celulares que constituyen nuestro organismo y establecer las redes de interacción génica y sus jerarquías regulatorias”. Además, este conocimiento es clave para diseñar estrategias terapéuticas eficientes enfocadas a modificar o corregir la actividad génica en enfermedades.

La capacidad para modificar la actividad génica ha cambiado radicalmente la manera en la que se estudian procesos de relevancia biológica o biomédica. Actualmente, la mayoría de investigadores analizan la función de un único gen a la vez, mediante la modificación de su actividad, ya sea aumentándola o eliminándola, en todas o parte de las células de un órgano o de un animal. El análisis de las alteraciones que dichas modificaciones genéticas producen en el desarrollo, funcionamiento o enfermedad del órgano o animal, permiten entender la función del gen estudiado en estos procesos.

Genotipos

En el caso de ensayos experimentales utilizando mosaicos genéticos inducibles, explica Rui Benedito, responsable del estudio publicado en *Cell*, estas alteraciones se inducen únicamente en algunas células del animal (células mutantes) manteniendo el resto sin alterar (células normales). “El uso de mosaicos genéticos inducibles es muy importante ya que permite estudiar cómo se comportan células con distintos genotipos en un mismo ambiente celular, por lo que cualquier diferencia en su comportamiento se debe a la alteración genética inducida”, comenta el investigador del CNIC. Este tipo de procedimiento es mucho más preciso e informativo que los estudios genéticos clásicos en los que la modificación genética no es inducible y está presente en todas las células del animal, lo que puede generar alteraciones secundarias que no se pueden controlar en el tiempo ni en el espacio y podrían distorsionar la interpretación de la función del gen en el proceso biológico estudiado.

Esta nueva tecnología será útil para entender cómo funcionan e interaccionan distintos genes entre sí, con gran resolución espacio-temporal, durante el desarrollo de órganos o en procesos patológicos

El análisis de mosaicos genéticos es un método científico común en organismos invertebrados como la mosca de la fruta, debido a su facilidad experimental, lo que ha contribuido enormemente al conocimiento de la función de los genes y su papel en la biología celular. Sin embargo, señalan los investigadores en su trabajo, el estudio de mosaicos genéticos en el ratón, el principal modelo de investigación biomédica, ha estado mucho más limitado, debido a una mayor dificultad técnica para generar e insertar las moléculas de ADN necesarias en su genoma.

Con el objetivo de estudiar mosaicos genéticos en ratón, investigadores del Laboratorio de Genética Molecular de la Angiogénesis del CNIC han desarrollado nuevos métodos de biología molecular y transgénesis que permiten inducir simultáneamente, en un solo ratón, diversas modificaciones genéticas en mosaico, asociadas a la expresión de distintos marcadores fluorescentes detectables por microscopía multiespectral de alta resolución.

Para facilitar el uso de estas nuevas herramientas genéticas por otros laboratorios, los investigadores del CNIC inicialmente desarrollaron una estrategia de ingeniería de ADN de código abierto, que puede ser utilizada por cualquier investigador y que simplifica la producción de grandes moléculas de ADN conteniendo los genes y los marcadores fluorescentes que se pretenden expresar. También han desarrollado nuevos métodos basados en el sistema CRISPR/Cas9 para introducir estos fragmentos de ADN en células madre o en cigotos para producir ratones transgénicos de manera más sencilla, rápida y consistente.

La información derivada del uso de esta tecnología podrá ser clave para diseñar estrategias terapéuticas eficientes enfocadas a modificar o corregir la actividad génica en enfermedades

Con estas herramientas y ratones transgénicos, los investigadores han podido analizar en un mismo tejido y mediante microscopía avanzada de fluorescencia, el comportamiento de hasta 15 poblaciones celulares que expresan distintas proteínas fluorescentes, cada una asociada a una modificación genética específica. Según Rui Benedito, “esta tecnología permite, por primera vez, inducir y analizar mosaicos genéticos múltiples, de manera combinatoria, en distintas células individuales de un mismo ratón. Como todas las distintas poblaciones celulares se encuentran en el mismo animal o tejido, y se pueden detectar simultáneamente, el análisis de las diferencias entre sus comportamientos permitirá obtener datos más precisos y reveladores sobre la función de los genes estudiados, que los obtenidos con procedimientos de análisis genético tradicionales, que requieren el estudio y comparación de células presentes en distintos animales, con o sin modificaciones genéticas”.

Figura 1: Pontes-Quero et al han desarrollado nuevas herramientas genéticas, líneas celulares y ratones transgénicos para analizar la función de distintos genes con una gran resolución celular. La imagen es una representación artística basada en imágenes de microscopía reales y muestra un grupo de células madre, en las que se ha inducido la expresión de un mosaico genético fluorescente, a partir del cual se pueden diferenciar células endoteliales que migran y se dividen para formar nuevos vasos sanguíneos. Células con distintas alteraciones genéticas se diferencian en sus comportamientos migratorios y proliferativos durante este proceso.

[Pontes-Quero, S., Heredia, L., Casquero-Garcia, V., Fernandez-Chacon, M., Luo, W., Hermoso, A., . . . Benedito, R. \(2017\). Dual ifgMosaic: A Versatile Method for Multispectral and Combinatorial Mosaic Gene-Function Analysis. *Cell*, 170\(4\), 800-814 e818. doi:10.1016/j.cell.2017.07.031](#)

URL de origen: <https://www.cnic.es/es/noticias/cell-investigadores-cnic-desarrollan-nuevos-metodos-para-analizar-funcion-genes>