

30 DE OCTUBRE DE 03

Atlas de expresión génica proporcionará nueva dirección a estudios del cerebro y de la médula espinal

Utilizando una técnica para insertar en ratones vivos genes marcados fluorescentemente, unos investigadores han creado un nuevo atlas que literalmente iluminará el camino para que los neurocientíficos exploren el laberinto de conexiones que existe entre las células del sistema nervioso central (SNC).

Los investigadores que desarrollaron el atlas dijeron que el mismo permitirá que los científicos determinen cuándo y dónde se activan genes específicos en el SNC. Los investigadores pueden utilizar tales indicios para explorar la maquinaria molecular que coordina el desarrollo nervioso y para trazar el circuito funcional del cerebro y de la médula espinal. Todos los datos del Atlas del Sistema Nervioso de Expresión Génica (GENSAT, por sus siglas en inglés) del Proyecto Transgénico BAC, estarán accesibles en Internet a investigadores de todo el mundo en <http://www.gensat.org>.

Los datos derivados del proyecto podrían tener un impacto importante sobre la comprensión de trastornos neurológicos, según dicen los líderes del proyecto, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), [Nathaniel Heintz](#), y Mary E. Hatten, de la Universidad Rockefeller. Los investigadores publicaron los primeros resultados del proyecto en un artículo publicado en el número del 30 de octubre de 2003, de la revista *Nature*.

"Este proyecto les brindará a los investigadores un atlas de expresión génica con resolución celular, lo que les permitirá visualizar y caracterizar las poblaciones y subpoblaciones celulares nuevas que expresen un gen determinado."

- Nathaniel Heintz

Heintz y Hatten colaboraron con la investigadora del HHMI, Alexandra Joyner, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, así como con científicos de la Universidad Estatal East Tennessee, del Instituto del Cáncer Roswell Park y del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Apoplejía.

Para rastrear la expresión génica, los investigadores desarrollaron cromosomas artificiales bacterianos (BAC, por sus siglas en inglés) que contenían un segmento de cromosoma de ratón que representaba a un solo gen encontrado en el sistema nervioso central -incluyendo los segmentos reguladores que determinan cuándo y adónde será activado y desactivado-. En lugar de insertar únicamente el gen de ratón en el BAC, los investigadores también unieron un gen que expresaba una proteína fluorescente verde.

Cuando los investigadores introducen los BACs en las células del SNC, las células emiten una fluorescencia verde si los genes que contiene el BAC se activan. Además, las células marcadas son viables y prácticamente normales, dado que el gen natural, o endógeno, permanece sin ser perturbado.

El Proyecto Transgénico GENSAT BAC proveerá de un atlas de imágenes micrográficas que representan la expresión génica en las células marcadas, la "biblioteca" de BACs y de los ratones transgénicos que contienen los BACs.

Hasta ahora, Heintz, Hatten y sus colegas han aplicado la técnica para obtener datos sobre unos 400 genes que se expresan en el SNC y esperan que la base de datos crezca a una velocidad de varios cientos de genes por año.

"Este proyecto les brindará a los investigadores un atlas de expresión génica con resolución celular, lo que les permitirá visualizar y caracterizar las poblaciones y subpoblaciones celulares nuevas que expresen un gen determinado", dijo Heintz. "Esta información permitirá que los investigadores formen hipótesis muy precisas sobre la función de un gen basándose en dónde y cuándo se expresa en el cerebro, que consiste en miles de tipos de células".

El proyecto también es único porque proporcionará materiales experimentales para los neurocientíficos. “La biblioteca de vectores BAC que estamos desarrollando les permitirá identificar y tener acceso a cualquier tipo de célula importante del cerebro. Y los ratones transgénicos proporcionarán a los neurocientíficos de animales en los cuales las células vivas específicas de interés están marcadas fluorescentemente, para que las puedan separar, generar imágenes con ellas o tomar medidas electrofisiológicas de las mismas”, dijo Heintz. “Este acceso a ratones con poblaciones celulares marcadas con precisión estimulará toda el área de la neurobiología que estudia la fisiología celular y sus conexiones”, dijo.

Joyner, que ayudó a dirigir el grupo que produjo los ratones transgénicos para el proyecto, dijo, “los que estudiamos un área particular del cerebro podemos utilizar estos ratones para descubrir los genes que se expresan en esa área. Puede ser que veamos patrones nuevos de expresión -en los que genes diferentes se expresan en distintos subconjuntos de células- que nos indiquen que estas áreas no son tan homogéneas como creíamos. Esto nos indicaría la existencia de nuevos procesos biológicos insospechados. De este modo, estos ratones serán un recurso inestimable para exploraciones futuras”.

En el artículo de *Nature*, los investigadores presentaron datos sobre una variedad de genes del SNC, para ilustrar la utilidad del atlas. Los genes incluían aquellos que codifican para “marcadores de linaje” que revelan la localización y el desarrollo de subpoblaciones específicas de células del SNC; genes que codifican para moléculas guías que gobiernan el patrón de conexiones nerviosas de los circuitos neurales durante el desarrollo embrionario; y genes que codifican para moléculas que les permiten a los investigadores rastrear la migración de células nerviosas durante el desarrollo del cerebro y de la médula espinal.

Heintz y sus colegas también esperan que los datos del atlas permitan mejores análisis funcionales del circuito nervioso al permitir que los investigadores manipulen los circuitos individuales del cerebro. “Es bien sabido que el sistema nervioso funciona formando y utilizando circuitos muy específicos”, dijo Heintz. “Y, en algunos casos, esos circuitos han sido mapeados con detalle celular, lo que hace que los investigadores puedan saber qué neuronas cerebrales contribuyen realmente al circuito que controla un comportamiento específico. Aunque esto es algo futurista, varios laboratorios están trabajando en métodos genéticos para controlar la actividad eléctrica de las neuronas. El proyecto GENSAT permitirá que estas estrategias se utilicen sobre las células específicas de un circuito, para comprender mejor cómo funciona ese circuito y controla el comportamiento”.

Para los investigadores que estudian trastornos neurológicos, el atlas permitirá la disección de los mecanismos moleculares y del circuito nervioso subyacente a esos trastornos, dijo Heintz. “Actualmente existen muchos modelos en ratón de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Huntington, que reproducen con bastante precisión los síntomas que se observan en humanos”, dijo. “No obstante, en la mayoría de

los casos, es difícil saber dónde reside la patología primaria -qué células son las responsables de contribuir a los efectos primarios de la enfermedad-. En base a los datos proporcionados por este atlas, los investigadores pueden expresar una proteína mutante que cause una enfermedad humana en cada uno de los tipos de células involucradas en la enfermedad, y descubrir cuáles son afectadas principalmente por este producto genético mutante. Tales estudios permitirán diseccionar los mecanismos de degeneración en el cerebro intacto a un nivel mucho más preciso”.