

06 DE FEBRERO DE 2004

Investigadores adaptan la interferencia de ARN para estudiar en gran escala la función genética

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) que se encuentran en la Facultad de Medicina de Harvard desarrollan y prueban un método para determinar la función de una gran cantidad de genes. En una prueba de la técnica, los investigadores caracterizaron la función en el crecimiento y en la viabilidad de casi todos los genes del genoma de la mosca de la fruta *Drosophila*.

Aunque el genoma de la mosca de la fruta fue elegido para el primer estudio, los investigadores están seguros de que su técnica se puede aplicar a cualquier otro organismo, incluso a los seres humanos. “Un desafío importante ahora que se han determinado las secuencias de muchos genomas, es extraer de esos proyectos información funcional significativa”, dijo el investigador del HHMI, Norbert Perrimon, quien dirigió el estudio. “A pesar de que existen varias metodologías analíticas que pueden medir el nivel de expresión génica o la interacción entre proteínas, nuestra metodología representa, en realidad, el primer método de alto rendimiento de un examen genético de un genoma completo que permite la interrogación sistemática de la función de cada gen”.

"Nuestra metodología representa, en realidad, el primer método de alto rendimiento de un examen genético de un genoma completo que permite la interrogación sistemática de la función de cada gen."

— **Norbert Perrimon**

El equipo de investigación, que incluía a Perrimon y a sus colegas de la Facultad de Medicina de Harvard, de la Universidad de Heidelberg y del Instituto de Genética Molecular del Max Planck, en Alemania, describió su técnica en el número del 6 de febrero de 2004, de la revista *Science*.

La técnica de examen genético que desarrollaron Perrimon y sus colegas se basa en métodos desarrollados que corresponden a una de las áreas más

populares de la biología, la investigación de la interferencia de ARN (iARN). En la iARN, el ARN de doble cadena (ARNdc) que corresponde al ARN mensajero producido por un gen determinado degrada a ese ARN mensajero -destruyendo la función de ese gen en una célula-. La iARN se utiliza extensamente como una herramienta de investigación para eliminar selectivamente las contribuciones celulares de genes individuales con el objetivo de estudiar su función.

En su técnica de examen genético masivo, Perrimon y sus colegas primero crearon una biblioteca de 21.000 ARNdc, los que correspondían a cada uno de los más de 16.000 genes que se encuentran en el genoma de *Drosophila*. Luego aplicaron cada una de estas moléculas de ARNdc a cultivos de células de *Drosophila* y estudiaron la forma en la que la anulación de la función de un gen diana afectaba la cantidad de células de los cultivos. Esta medida básica, dijo Perrimon, reveló genes que están involucrados no sólo en el crecimiento celular general, sino también en el ciclo celular, la supervivencia celular y otras funciones semejantes.

Luego, los investigadores seleccionaron 438 genes para caracterizarlos en mayor detalle. La degradación de estos genes afectó profundamente el número de células. “A partir de este subconjunto, encontramos a muchos que producían proteínas involucradas en procesos metabólicos generales, tales como los ribosomas que son componentes de la maquinaria de síntesis proteica”, dijo Perrimon. “Pero también encontramos genes que son más específicos para la supervivencia celular”.

Según Perrimon, sólo el 20 por ciento de los genes que fueron identificados tenían mutaciones correspondientes -una característica importante para estudiar la función de los genes-. “La metodología clásica para estudiar la función de los genes es identificar mutaciones en los mismos y seleccionar los que produzcan fenotipos interesantes que ayuden a comprender la función”, dijo Perrimon. “Pero esta metodología nunca nos ha dado realmente acceso a todo un conjunto de genes. Sin embargo, con esta tecnología de alto rendimiento, podemos estudiar la función de un conjunto completo de genes. Podemos identificar sistemáticamente todos los genes que están involucrados en un proceso”.

Los investigadores también encontraron que una gran proporción de genes identificados en el estudio genómico no codifican para proteínas conocidas, “lo que significa que hay una gran cantidad de proteínas que aún no han sido identificadas”, dijo Perrimon.

Perrimon acentuó que “a pesar de que en este artículo describimos la aplicación de esta técnica sólo a un análisis específico -el efecto sobre el número de células- ya estamos aplicando la metodología para determinar las funciones de genes en muchos otros aspectos de la transducción de señales y de la biología celular. Estamos utilizando la técnica para estudiar la función de genes de vías involucradas en la comunicación entre células y aquellas que están asociadas al cáncer; así como aspectos de la biología celular tales como la forma celular y la organización del citoesqueleto”.

Una vez que los investigadores acumulen datos sobre la función de genes a partir de muchos de estos análisis, dijo Perrimon, podrán comenzar a agrupar genes según las características de sus respuestas en tales análisis. Tales agrupaciones serán una guía para estudios biológicos adicionales tendientes a mapear la maquinaria proteica celular funcional que los genes producen en los organismos vivientes.

“La idea es que con esta información podríamos ser capaces de conectar varias proteínas juntas, sugiriendo que podrían funcionar ya sea en la misma vía o que podrían ser parte de la misma maquinaria molecular de la célula”, dijo Perrimon.

El análisis de iARN contribuirá a la búsqueda de nuevas drogas, dijo. “Un aspecto apasionante de esta metodología es que podemos combinar nuestro análisis con la investigación de compuestos terapéuticos potenciales”, dijo. “Uno de los grandes problemas de la industria farmacéutica es que los investigadores pueden descubrir compuestos farmacológicamente activos pero no tienen idea de cuáles son sus blancos de ataque en la célula. Sin embargo, sería posible realizar estudios genéticos coordinados -uno para los compuestos que interfieren con una vía que es blanco de ataque y un estudio genético de interferencia de ARN para genes que actúan en esa vía-. Esta correlación permitiría relacionar de una forma mucho más útil a los compuestos con las proteínas que éstos afectan”.

De forma semejante, dijo Perrimon, los investigadores puede utilizar iARN para afectar de forma selectiva a genes que se encuentran en células infectadas con bacterias patógenas, para determinar cuáles afectan la capacidad de las bacterias de infectar las células. Tal estudio genético podría proporcionar blancos claves para drogas antibacterianas que sean específicas para ciertos patógenos, dijo.