

08 DE ABRIL DE 05

Herramienta genética colecta gran cosecha

De un solo golpe, unos científicos han incrementado de docenas a centenares el número de genes que se sabe controlan pasos cruciales en el desarrollo de organismos que van desde moscas de la fruta hasta seres humanos.

Utilizando el poder de una técnica genética conocida como interferencia de ARN, los investigadores identificaron unos 238 genes que regularían la vía de señalización de Wnt. La comprensión de esta vía otorgará a los investigadores de una nueva comprensión del desarrollo de cánceres de hígado, colon, mama y de piel, así como de otras enfermedades genéticas.

Los científicos publicaron su análisis genómico-funcional de la vía Wnt en la edición del 8 de abril de 2005, de *Science Express*, la cual proporciona una publicación electrónica rápida de artículos seleccionados de la revista *Science*. La investigación fue conducida por los primeros autores Ajamete Kaykas y Ramanuj DasGupta. Ellos trabajan, respectivamente, en los laboratorios de Randall Moon, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, y de Norbert Perrimon de la Facultad de Medicina de Harvard. Moon y Perrimon son investigadores del Instituto Médico Howard Hughes.

"Antes, llevaba años identificar unos pocos genes. Pero con esta tecnología, podemos identificar en sólo semanas todos los genes que están involucrados funcionalmente en una vía."

- Norbert Perrimon

La vía de señalización de Wnt, que está conservada evolutivamente en los organismos, gobierna un conjunto de procesos centrales para el desarrollo y las funciones celulares. Estos procesos incluyen la proliferación celular, la diferenciación de células en tejidos especializados y el establecimiento de regiones distintas dentro de la célula. Cambios en la vía Wnt han sido

relacionados a una variedad de enfermedades humanas, incluyendo el cáncer y la enfermedad de Alzheimer.

Según Moon, antes del nuevo análisis, la identificación de los genes que producen componentes de la vía Wnt era un arduo y largo trabajo de identificación de gen por gen. Básicamente, los investigadores mutaban un único gen en un organismo y analizaban si afectaba la vía.

“Cuando se realizó este examen genético, el número total de genes involucrados en la vía era probablemente de entre cuarenta y sesenta”, dijo Moon. “Pero esto era en múltiples organismos y no era realmente claro si todos estos componentes funcionaban en un organismo o si se estaba comparando distintos genes en distintas criaturas. No había un examen genético de todo el genoma en un solo organismo que fuera sistemático como para preguntarse: ‘¿cuál es el número aproximado de genes que afectan esta vía?’”, dijo.

En un intento para desarrollar una metodología más eficiente, DasGupta y Kaykas realizaron una búsqueda genética en células de mosca para genes asociados a Wnt utilizando una tecnología llamada búsqueda genética de alto rendimiento de interferencia de ARN, desarrollada en el laboratorio de Perrimon. La interferencia de ARN (iARN) se considera una de las nuevas técnicas más importantes para analizar la actividad génica. Se basa en el hecho de que un segmento corto de ARN de doble cadena con una secuencia idéntica a la de un ARN mensajero -que consiste en una copia de un gen que es utilizada como templado para la síntesis proteica- puede interferir con ese ARN mensajero. La interacción esencialmente desactiva la función del gen correspondiente. Perrimon y sus colegas han creado grandes bibliotecas de segmentos de ARN que juntos comprenden el genoma entero de la mosca de la fruta *Drosophila*.

“Nuestra tecnología de búsqueda genética de alto rendimiento de iARN puede estudiar la actividad génica con mucha más sensibilidad de lo que era posible antes”, dijo Perrimon. “Puede detectar una actividad muy sutil para revelar muchos más genes que funcionan en vías de señalización”. En el análisis genético, DasGupta y Kaykas utilizaron una biblioteca de unas 22.000 moléculas cortas de ARN que correspondían a los genes de *Drosophila*. Trataron a las células de la mosca con cada una de las moléculas de ARN y determinaron el efecto de cada una en la vía Wnt. Para detectar el efecto de desactivar un gen, midieron el brillo fluorescente indicador de una proteína producida por un “gen reportero” que habían incorporado en el genoma de la mosca de forma tal que fuera activado sólo cuando la vía Wnt estaba activa.

Su investigación reveló 238 genes candidatos que fueron involucrados en la vía Wnt -ya sea activándola o inhibiéndola-. Estos genes codificaban para proteínas con una amplia gama de funciones, entre las que se encuentran el control de otros genes, la función de interruptores moleculares para enzimas y la función como componentes del sistema de desecho celular de proteínas,

o proteosoma.

Los investigadores validaron aún más sus resultados confirmando que una selección de los genes que habían identificado funcionaban en la vía Wnt en otras células de mosca, en células humanas y en embriones del pez cebra. Según Moon, el hecho de que los resultados de la búsqueda genética incluyeran muchos genes que otros estudios genéticos ya habían identificado estaban involucrados en la vía Wnt fue una validación adicional de la nueva técnica.

“El descubrimiento de que todos estos genes estuvieran involucrados en la vía Wnt y su diversidad, me pareció absolutamente increíble”, dijo Moon.

Según Perrimon, cuyo laboratorio está conduciendo una amplia gama de búsquedas genéticas de alto rendimiento de iARN, los resultados correspondientes a la vía Wnt ofrecen una evidencia dramática del alcance de la técnica. “Hemos estudiado la vía Wnt por muchos años y utilizado técnicas genéticas clásicas para identificar la mayor parte de los componentes iniciales”, dijo Perrimon. “El estudio genético de iARN está cambiando totalmente la forma en la que abordamos estos problemas. Antes, llevaba años identificar unos pocos genes. Pero con esta tecnología, podemos identificar en sólo semanas todos los genes que están involucrados funcionalmente en una vía”.

Moon dijo que el aumento explosivo en el número de genes conocidos que están asociados a Wnt ofrece una oportunidad importante para comprender la función de estos genes y para el desarrollo de drogas para tratar el cáncer y otras enfermedades.

“Cerca del dieciocho por ciento de los genes humanos involucrados en la vía Wnt están ligados a enfermedades, según indican bases de datos genómicas”, dijo Moon. “Pienso que éste es un porcentaje extremadamente alto que resalta el valor de realizar búsquedas genéticas rápidas en organismos modelos tales como la mosca”.

“Es posible utilizar el mismo sistema reportero para buscar moléculas pequeñas que afecten la vía Wnt”, dijo Moon. “Utilizando nuestro nuevo conocimiento de los genes que funcionan en la vía, podemos identificar los blancos de ataque de esas moléculas. Y esta identificación rápida crea el marco para caracterizar moléculas pequeñas que sean compuestos principales que puedan ser utilizados en tratamientos para cánceres y otras enfermedades que involucren a esta vía”, dijo.

Perrimon dijo que la nueva tecnología llevará a conocimientos científicos más allá de la función genética individual. “Por primera vez, podemos explorar estos sistemas de forma global, identificando patrones de correlaciones entre los grupos de genes, comprendiendo la forma en la que la información fluye dentro de redes de señalización celulares enteras”, dijo.