

12 DE AGOSTO DE 05

PiggyBac allana el camino hacia una mayor comprensión de genes humanos

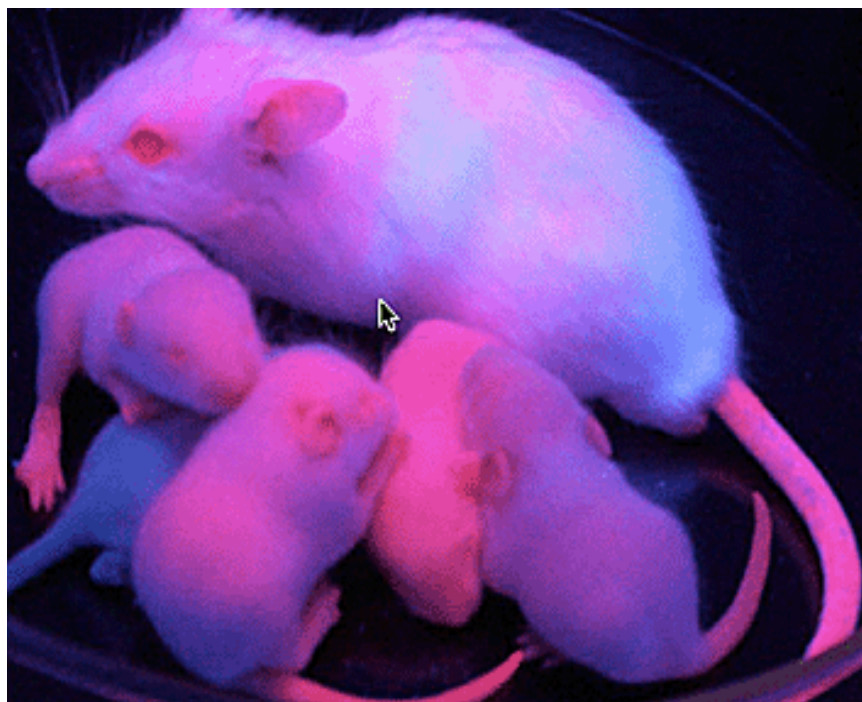


Image Title: La imagen muestra ratones transgénicos que llevan el transposón piggyBac que hace que sus células expresen una proteína fluorescente roja. - Cortesde Tian Xu, HHMI en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han tomado un gen móvil de la polilla de la col *Trichoplusia ni* y lo han modificado para utilizarlo rutinariamente con el fin de determinar la función de genes en ratones y otros vertebrados. Si la herramienta nueva funciona como lo esperan, acelerará la comprensión de genes involucrados en la biología y las enfermedades humanas e impulsará la búsqueda de nuevas terapias eficaces.

Los investigadores publican su estudio en el número del 12 de agosto de 2005, de la revista *Cell*.

Ciertos genes o elementos genéticos, llamados transposones, pueden saltar de un lugar a otro en los genomas de varios organismos. En las personas, esta mezcla genética asegura que el sistema inmune pueda generar una gran variedad de anticuerpos protectores. Las bacterias utilizan el mecanismo para intercambiar genes de resistencia a antibióticos entre sí. Y los científicos “han pedido prestados” y han adaptado la misma técnica práctica para insertar genes y mutar genes en moscas de la fruta y organismos más sencillos para aprender la función de genes individuales.

"Hemos encontrado una forma de inactivar sistemáticamente a genes en el genoma de ratón para comprender las funciones de estos genes."

- Tian Xu

“Sabemos cuántos genes se encuentran en el genoma, pero eso no nos dice la forma en la que realizan sus trabajos”, dijo el autor senior Tian Xu, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale. “Hemos encontrado una forma de inactivar sistemáticamente a genes en el genoma de ratón para comprender las funciones de estos genes”.

Gracias a un gran inventario de secuencias del genoma disponibles, durante los últimos años muchos científicos han puesto su atención en la determinación de la función de todos esos genes. La estrategia es tan sistemática como los proyectos de secuenciación del genoma -mutar cada gen, observar las consecuencias e investigar los mecanismos moleculares-. En las últimas dos décadas, sólo se han analizado en detalle cerca de 3.000 de los 25.000 genes que se estiman son compartidos por ratones y humano, dijo Xu. Una herramienta confiable de transposición de genes podría hacer ese trabajo mucho más fácil y más rápido.

Xu y sus colegas en la Universidad de Fudan en Shanghai, China, comenzaron sus estudios con un transposón llamado *piggyBac*. Con la ayuda de una enzima asociada, *piggyBac* puede insertarse a sí mismo de forma confiable y eficiente en los genomas de líneas celulares humanas y de ratón, y en embriones de ratón, incluso mientras lleva un par de genes adicionales, según demuestra el estudio.

“Este artículo podría ser un avance muy importante”, dijo Allan Spradling, investigador del HHMI en el Instituto Carnegie, en Baltimore. “Realmente depende de su aplicación en la práctica -qué tan bien funciona, todo el tiempo-. Es bastante raro obtener un transposón que funcione a gran escala de una forma eficiente. Esto parece muy prometedor”.

Los transposones se han utilizado en ratones con anterioridad. Pero uno de esos transposones activos, *Sleeping Beauty*, no parece viajar extensamente entre los cromosomas y no puede llevar fragmentos más grandes de ADN. Como resultado, los científicos han estado buscando transposones estables y versátiles que puedan insertarse aleatoriamente en distintos cromosomas mamíferos y también que puedan insertar genes en ratones y otros organismos que están relacionados más estrechamente con las personas.

PiggyBac fue identificado originalmente en la polilla de la col. A diferencia de muchas unidades genéticas móviles que sólo funcionan en sus huéspedes nativos, *piggyBac* puede revolotear alrededor de los genomas de otros insectos. Por esa razón, se lo ha utilizado experimentalmente como herramienta para controlar plagas de insectos que van desde las polillas hasta las moscas y los mosquitos. El transposón también se ha utilizado mucho en el caballo de batalla genético, *Drosophila*, donde se encuentra quizás en segundo lugar después del elemento P, cuyo talento para diseñar cambios en el genoma de la mosca fue descubierto por Spradling, entre otros, hace 23 años. El elemento P se ha convertido desde entonces en la columna vertebral de la genética moderna de la mosca de la fruta.

Los investigadores del grupo de Xu primero intentaron adaptar el elemento P para utilizarlo en ratones y para mejorar la eficacia del sistema de transposón *Sleeping Beauty*. Cuando esos esfuerzos fallaron, eligieron a *piggyBac* porque su enzima parecía y actuaba de forma diferente y tenía buenos antecedentes en una variedad de insectos.

En sus experimentos, *piggyBac* se incorporó a sí mismo en muchos cromosomas de células humanas y de ratón. También transportó otros genes con eficacia. Cuando se lo insertó en embriones de ratón, el transposón y su carga fueron transmitidos por cinco generaciones. *PiggyBac* también se puede eliminar de su lugar en el árbol genealógico al cruzar un ratón con otro que lleve la enzima necesaria para cortar el gen saltarín.

“No sabemos por qué el elemento P no funcionó en organismos mamíferos y no sabemos por qué éste en particular funciona”, dijo Xu, “pero este sistema es una herramienta ideal para los genetistas que trabajan con vertebrados y mamíferos”.

PiggyBac se inserta aleatoriamente en el genoma, con una preferencia clara por los genes. Esto es un buen augurio para su uso en la mutación de genes y para la identificación de genes desconocidos en lugares del genoma que han sido especialmente difíciles de secuenciar. Además, los marcadores que lleva hacen que sea fácil de encontrar. En el laboratorio de Xu, el gen saltarín llevaba una proteína fluorescente roja y una enzima que cambia el color de la cubierta de un ratón blanco a gris o negro. El transposon actúa como un faro genético, así que los investigadores pueden rastrear fácilmente su localización sin tener que secuenciar el genoma entero, como sucede con la técnica mutagénesis química.

En tres meses, los dos estudiantes de doctorado que condujeron el proyecto generaron ratones knock-out para 75 genes distintos. Xu, Min Han, que es investigador del HHMI en la Universidad de Colorado, en Boulder, y Yuan Zhuang de la Universidad de Duke y sus colegas en la Universidad de Fudan están en camino a agrandar el uso de *piggyBac* para el Proyecto Genómico Funcional de Ratón, cuyo objetivo es la mutación de la mayoría de los genes de ratón en una instalación de investigación de avanzada en China.

Xu espera que la técnica sea particularmente útil para modelos animales de enfermedades genéticamente complejas, tales como la diabetes, donde muchos genes contribuyen al proceso de la enfermedad.