

El Nobel de Medicina premia las tecnologías para la manipulación genética en ratones

El comité del Instituto Karolinska ha galardonado a los estadounidenses Mario Capecchi y Oliver Smithies y al británico Sir Martin Evans con el Nobel de Medicina 2007 por sus trabajos sobre manipulación genética.

El Nobel de Medicina premia las tecnologías para la manipulación genética en ratones

El comité del Instituto Karolinska ha galardonado a los estadounidenses Mario Capecchi y Oliver Smithies y al británico Sir Martin Evans con el Nobel de Medicina 2007 por sus trabajos sobre manipulación genética.

Los descubrimientos de Capecchi, Smithies y Evans han permitido poner en marcha, según el comité Nobel del Instituto Karolinska, "una tecnología de una importancia inmensa para manipular genes en modelos animales".

Este año, el Nobel de Medicina ha recompensado no un hallazgo concreto y bien definido, sino una serie de técnicas relacionadas con la recombinación del ADN en mamíferos y la manipulación genética de células madre embrionarias. Tales avances han conducido al desarrollo de tecnologías muy poderosas de manipulación genética en ratones que ya se están aplicando en biomedicina, tanto en investigación básica como en el diseño de nuevas terapias.

La manipulación genética se emplea a menudo para inactivar genes, como se hace habitualmente en los experimentos de los llamados ratones knockout. Gracias a esta tecnología se ha descubierto el papel de numerosos genes en el desarrollo embrionario, en la fisiología del adulto y en la manera en que la edad afecta a la aparición de las enfermedades. Basta un dato para conocer la importancia de esta línea de investigación: más de diez mil genes de ratón (aproximadamente la mitad de los genes de los mamíferos) ya han sido desactivados de una forma u otra en los laboratorios de medio mundo. Actualmente, grandes grupos de investigación se esfuerzan para crear ratones knockout para todos los genes.

La manipulación genética ha permitido realizar casi cualquier tipo de modificación en el ADN del genoma murino y establecer los papeles de cada gen individual en los procesos fisiológicos y en los patológicos. Asimismo, ha facilitado la producción de más de quinientas clases diferentes de modelos de ratones con patologías humanas, como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y oncológicas.

Recombinación

La información sobre el desarrollo de las funciones corporales está almacenada en el ADN, que está empaquetado en los cromosomas: uno heredado del padre y otro de la madre. El cambio de las secuencias de ADN dentro de cada par de cromosomas incrementa la variación genética de la población y se produce gracias a la recombinación homóloga. Este proceso, que ha permanecido activo a través de toda la evolución humana, fue descubierto hace 50 años por Joshua Lederberg, que recibió el premio Nobel por sus investigaciones en 1958.

Mario Capecchi y Oliver Smithies sospechaban que la recombinación homóloga podía ser usada específicamente para modificar los genes en las células de mamíferos y trabajaron para conseguir este objetivo.

Capecchi demostró que la recombinación homóloga podía producirse en el momento de la introducción del ADN y de los cromosomas en las células de mamífero, y que los genes defectivos

podrían ser reparados por la recombinación homóloga gracias al ADN recibido. Smithies trató de reparar genes alterados en células humanas y comprobó que los genes endógenos podían modificarse con independencia de su actividad, lo que sugería que la recombinación homóloga podía utilizarse en todo tipo de genes.

Las líneas celulares que Smithies y Capecchi estudiaron inicialmente no podían utilizarse para crear modelos animales modificados genéticamente. Esto requería otro tipo de células que condujeran a la aparición de células germinales; sólo entonces las modificaciones genéticas podrían heredarse.

Línea germinal

Por su parte, Evans trabajaba con células de carcinoma de ratón de tipo embrionario (células EC), que podrían generar todo tipo de células. Utilizó estas células para introducir el material genético en la línea germinal del modelo murino y, aunque al principio su labor no dio resultados porque las células EC contenían cromosomas anormales, descubrió más tarde que podía lograr células con cromosomas sanos directamente de células procedentes de embriones de ratón (células ES). El siguiente paso consistió en mostrar que estas células podían contribuir a la línea germinal.

Los embriones de una cepa de ratón fueron inyectados con células ES de otra cepa. Estos embriones mosaico se introdujeron en otras hembras. Los genes derivados de células ES serían heredados según las leyes de Mendel.

Capecchi y Smithies ya habían mostrado que los genes podían ser manipulados por recombinación homóloga en cultivos celulares, y Evans había aportado el necesario vehículo para la línea germinal, las células ES. El próximo paso era combinar ambos métodos, algo que se logró en 1989. Desde entonces, esta genética dirigida o controlada se ha convertido en una tecnología de gran versatilidad.

Razones de peso

Uno de los mayores adelantos científicos de los últimos años ha sido el conocimiento y desarrollo de tecnología que permite descifrar y conocer algunos genes y su papel en el ámbito de la salud humana.

La manipulación o modificación genética dirigida es, sin duda, una de las herramientas más vanguardistas en lo que a uso y estudio de enfermedades se refiere.

En la nota oficial elaborada por el jurado del Instituto Karolinska, de Estocolmo, y que justifica algunas de las contribuciones científicas para merecer el ansiado Nobel, se indica que en el de este año se ha valorado el hecho de que casi todos los aspectos de la fisiología de los mamíferos pueden estudiarse mediante manipulación genética dirigida. La contribución de los galardonados cristaliza en la posible utilización de este método por diferentes grupos científicos de diversas áreas de la salud.

La manipulación genética controlada ayuda a comprender el papel de cientos de genes en el desarrollo fetal de los mamíferos: Capecchi descubrió el papel de los genes embrionarios Hox; Evans ha aplicado esta técnica en el desarrollo de modelos murinos en enfermedades humanas, y Smithies se ha centrado en hipertensión y aterosclerosis.