

## MODELOS ANIMALES POR MANIPULACIÓN GENÉTICA



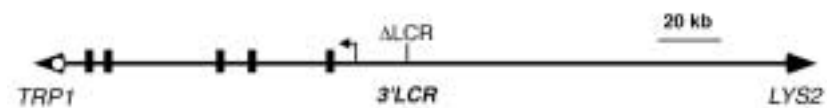
**Lluís Montoliu**

### Resumen

Estamos interesados en entender el funcionamiento y la organización de los dominios de expresión de en el genoma de mamíferos. Nos gustaría conocer los elementos reguladores necesarios que identifican un dominio de expresión determinado y especifican su patrón de expresión en espacio, en tiempo y cantidad, con objeto de mejorar el diseño de estra-

tegias de transferencia génica, usadas en transgénesis animal y en terapia génica. Usamos dos modelos experimentales: el gen de la tirosinasa y el gen de la proteína ácida del suero de la leche de ratón, dos locus independientes, regulados a nivel de desarrollo y específicos de tejido, que nos han servido para identificar elementos reguladores fundamentales, como por ejemplo aisladores genómicos y regiones controladoras de locus (LCR). Desarrollamos nuestros experimentos in vivo, mediante el uso de animales transgénicos, con grandes construcciones basadas en cromosomas artificiales que modificamos mediante recombinación homóloga, con objeto de investigar el papel funcional de secuencias específicas. También in vitro, mediante el uso de células y análisis cromatínicos de

interacción DNA-proteína. Adicionalmente, nuestro laboratorio ha generado y analizado nuevos modelos animales para el estudio de las anomalías en el desarrollo de la retina asociadas al albinismo, y de los genes implicados en el proceso. Finalmente, a través de colaboraciones, hemos desarrollado varios modelos animales adicionales (transgénicos y mutantes) para el estudio de enfermedades o procesos asociados al SNC (Alzheimer, dolor, psicosis).



· · · Figura 1. Ratón albino y transgénico (delante)  
· · · generado por ICSI con un YAC que contiene el gen  
· · · de la tirosinasa en el que se ha eliminado la región  
· · · controladora de locus (LCR) mediante recombinación  
· · · homóloga en levaduras. Se aprecia una disminu-  
· · · ción importante de la expresión de tirosinasa en  
· · · la piel pero no en el ojo (ver Moreira et al. 2004).

## PERSONAL



Fotografía del Laboratorio (Diciembre 2004) De izquierda a derecha: Lluís Montoliu, Alfonso Lavado, Victoria Tovar, Lucía Regales, Julio Pozueta, Rosa Roy (delante), Soledad Montalbán, Marta Cantero, Ángel García, Patricia Cozar.

### Jefe de Línea:

Dr. Lluís Montoliu José

### Investigadores Postdoctorales :

Dr. Alfonso Lavado Júdez  
(desde / from 01-04-2004)

Dra. Patricia Giraldo Carbajo  
(hasta / up to 30-03-2003)

Dra. Victoria Tovar Herrador

Dra. Rosa Roy Barcelona

(desde / from 01-11-2003)

Dr. Francisco Javier Rodríguez Jiménez  
(desde / from 01-10-2003 hasta / up to  
28-02-2004)

### Becarios Predoctorales:

Alfonso Lavado Júdez  
(hasta / up to 31-03-2004)

Lucía Regales Álvarez

Ángel García Díaz

Julio Pozueta Larios

Julia Fernández Punzano (Titulado Superior,  
desde / from 01-11-2004)

### Estudiantes Predoctorales Visitantes:

Rodolfo Moreno (desde / from 01-02-2003  
hasta / up to 30-04-2003)

### Estudiantes de licenciatura visitantes:

Elisa Jiménez (hasta / up to 30-06-2003)

### Técnicos de investigación:

Patricia Cozar López

Marta Cantero González

### Servicio de Histología del CNB:

Noemí Magán (desde / from 01-03-2004  
hasta / up to 30-11-2004)

Soledad Montalbán Iglesias

(desde / from 01-12-2004)

### Científicos Visitantes:

Dra. Karoline Lassnig (IFA Tulln, Department  
of Animal Production, Tulln, Austria) (March  
2003)

Dra. M<sup>a</sup> Carmen Muñoz (Trasngenic Unit,  
Parc Científic de Barcelona, PCB) (July-  
August 2004)

Dr. Glen Jeffery (University College London,  
Institute of Ophthalmology, London, UK)  
(January and December 2004)

## PUBLICACIONES

### INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNALS

Moreira, P.N., Giraldo, P., Cozar, P., Pozueta, J., Jiménez, A., Montoliu, L.\* and Gutiérrez-Adan A\*.(2004). Efficient generation of transgenic mice with intact yeast artificial chromosomes by intracytoplasmic sperm injection. *Biology of Reproduction* Dec;**71(6)**:1943-7.

Montoliu, L. (2004). 5th Transgenic Technology meeting (<http://www.imbim.uu.se/transtech>) Transgenic Research 13:605-6. [meeting report]

Giménez, E., Lavado, A., Giraldo, P., Cozar, P., Jeffery, G., Montoliu, L. (2004). A transgenic mouse model with inducible Tyrosinase gene expression using the tetracycline (Tet-on) system allows regulated rescue of abnormal chiasmatic projections found in albinism. *Pigment Cell Research* Aug;**17(4)**:363-70.

Montoliu, L., Larue, L. and Beermann, F. (2004). On the use of regulatory regions from pigmentary genes to drive the expression of transgenes in mice. *Pigment Cell Research* Apr;**17(2)**:188-90.

Regales, L., Giraldo, P., García-Díaz, A., Lavado, A. and Montoliu, L. (2003). Identification and functional validation of a 5' upstream regulatory sequence in the human tyrosinase gene homologous to the locus control region of the mouse tyrosinase gene. *Pigment Cell Research* Dec;**16(6)**:685-92.

Giraldo, P., Rival-Gervier, S., Houdebine, L.M. and Montoliu, L. (2003). The potential benefits of insulators on heterologous constructs in transgenic animals. *Transgenic Research* Dec;**12(6)**:751-5.

Giménez, E., Lavado, A., Giraldo, P. and Montoliu, L. (2003). Tyrosinase gene expression is not detected in mouse brain outside the retinal pigment epithelium cells. *European Journal of Neurosciences* Nov;**18(9)**:2673-6.

Montoliu, L. (2003). Manipulating the mouse embryo: easier than ever! *Transgenic Research* **12**:635-6. [book review].

Giraldo, P., Martínez, A., Regales, L., Lavado, A., García-Díaz, A., Alonso, A., Busturia, A. and Montoliu, L. (2003). Functional dissection of the mouse tyrosinase locus control region identifies a new putative boundary activity. *Nucleic Acids Research* Nov **1;31(21)**:6290-305.

Langa, F., Codony, X., Tovar, V., Lavado, A., Giménez, E., Cozar, P., Cantero, M., Dordal, A., Hernández, E, Pérez R, Monroy, X., Zamanillo, D., Guitart, X. and Montoliu, L. (2003). Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (sigma 1) knockout mice. *European Journal of Neurosciences* **18(8)**:2188-96.

Millot, B., Montoliu, L., Fontaine, M.L., Mata, T. and Devinoy, E. (2003). Hormone-induced modifications of the chromatin structure surrounding upstream regulatory regions conserved between the mouse and rabbit whey acidic protein genes. *Biochemical Journal* **15;372(Pt 1)**:41-52.

Montoliu, L. (2003). Simple databases to monitor the generation and organisation of transgenic mouse colonies. *Transgenic Research* **12(2)**:251-3.

#### INTERNATIONAL BOOKS AND BOOK CHAPTERS

Montoliu, L. (2003). Large-scale preparation of agarose plugs of yeast DNA (pp. 326-328); Purification of YAC DNA with filtration units (pp- 329-331). Preparing injection buffer for BAC/YAC DNA (pp. 333). In: *Manipulating the Mouse Embryo. A Laboratory Manual (Third Edition)*. Andras Nagy, Marian Gertsenstein, Kristina Vintersten, Richard Behringer (Eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.

Millot, B., Montoliu, L., Petitbarat, M., Mata, T., Fontaine, M.L. and Devinoy, E. (2003). Regulation of milk protein gene expression. In: *Milk & Research (38º Simposio Internazionale di Zootecnia)* G.F. Greppi & G. Enne (eds.). MG Print on Demad. Lodi, pp. 3-13.

#### NATIONAL BOOKS AND BOOK CHAPTERS

Montoliu, L. (2004). Clonación en mamíferos: aspectos científicos e implicaciones terapéuticas. En: Últimas investigaciones en biología: células madre y células embrionarias. José Fernández Piqueras (Ed.), Publicaciones de la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo (UIMP), Ministerio de Educación y Ciencia. (pp. 55-88).

Montoliu, L. (2003). Traslado de genes (animales transgénicos, mutantes y clónicos). En: 50 años de ADN. Pedro García Barreno (Ed.), Editorial Espasa-Forum, capítulo 6, (pag. 183-227), Madrid.

Montoliu, L. (2003). Células troncales: aspectos científicos. En: Células troncales humanas: aspectos científicos, éticos y jurídicos. Juan Ramón Lacadena (Ed.), Colección Dilemas Éticos de la medicina actual-17, Vol. 49 (pag. 23-62). Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas/Editorial Desclée de Brouwer, S.A.

Índice sección

Índice general

HOME

## PROYECTOS CIENTÍFICOS

### Montoliu, Lluís

Functional and structural characterisation of genomic boundaries  
Spanish Ministry of Science and Technology, National Plan R+D+i, Biotechnology Program, BIO2003-08196, 2004-2006.

### Montoliu, Lluís (sub-project, Coordinator: Dr. Mara Dierssen, CRG, Barcelona)

Murine models of central nervous system (CNS) disease.  
Autonomous Government of Catalunya, Generalitat de Catalunya, Thematic Network, 2003-2005, 2001-2003.

### Montoliu, Lluís

Identification of genes associated with retinal development: analysis of visual deficits associated with hypopigmentary diseases (albinism).  
Autonomous Government of Madrid, CAM, 08.5/0046.1/2003, 2003-2004.

### Montoliu, Lluís (Austrian partner: Prof. Mathias Müller, Veterinary University of Vienna)

Artificial chromosomes in mammary gland transgenesis.  
Joint Collaborative Project, Spain-Austria, HU2001-0025, 2002-2003.

### Montoliu, Lluís

Genomic boundaries in gene transfer events.  
Spanish Ministry of Science and Technology, National Plan R+D+i, Biotechnology Program, BIO2000-1653, 2001-2003.

## TESIS DOCTORALES

### **Mata González, Teresa**

Functional and structural characterisation of new mammary gland-specific expression vectors based in the mouse whey acidic protein gene.

Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Instituto Politécnico Nacional, México DF (2004). Mark: Apto  
Supervisors: Dr. Vianney Ortiz-Navarrete (CINVESTAV, México, DF) and Dr. Lluís Montoliu.

### **Lavado Júdez, Alfonso Javier**

Animal models for the functional study of the mouse tyrosinase gene and the consequences associated with its mutation in the mammalian visual system.

Autonomous University of Madrid (2004). Mark: Excellent cum laude.

Supervisor: Dr. Lluís Montoliu

Índice sección

Índice general

HOME



## CONTRATOS

### Lluís Montoliu

Formation in techniques for the generation and the analysis of trasngenic and knockout mice.  
Fundación Parc Científic de Barcelona (PCB), Barcelona Science Park Foundation (Barcelona), June-August 2004.

### Lluís Montoliu

Generation of chimeras to obtain knockout mice for the LAT2 gene.  
Fundación Institut de Recerca Oncològica (IRO), Institute of Oncology Research Foundation (Barcelona).  
June-August 2004.

### Lluís Montoliu

Production, rederivation and cryopreservation of knockout mice for the Sigma-I receptor gene.  
Laboratorios del Dr. Esteve, S.A. (Barcelona).  
July 2003- June 2006.

### Lluís Montoliu

Analysis of genetic polymorphisms (microsatellite variants) in mice.  
Bionostra, S. L. (Madrid).  
May-July 2003.

### Lluís Montoliu

Analysis of the phenotype of knockout mice for the Sigma-I receptor gene.  
Laboratorios del Dr. Esteve, S.A. (Barcelona).  
September 2001-August 2004.



## PATENTES

Moreira, P.N, Gutiérrez-Adán, A. and Montoliu, L.I.

A method for the stable introduction of large DNA sequences in the genome of non-human mammals  
INIA and CSIC

Spain (OEP: P 200400857) 6 April 2004

Índice sección

Índice general

HOME