

Los tres investigadores premiados con el Nobel de Fisiología y Medicina de este año contribuyeron de forma decisiva a establecer, en la década de los ochenta, la base teórica y experimental para la modificación genética dirigida en el ratón. Los tres son investigadores de reconocido prestigio en la investigación biomédica y son los pioneros en las técnicas de alteración del genoma de mamíferos de forma controlada.

Martin Evans (junto con M. Kaufman y también, de forma independiente, Gail Martin) fue de los primeros investigadores en describir y obtener cultivos de células pluripotentes embrionales del ratón en 1981 (en inglés, *embryonic stem cells*), o células ES, a partir de embriones en el estadio de blastocisto, previo a la implantación. Todos los tejidos que conforman un organismo adulto, todos sus órganos, derivan de estas células ES, también aquellos que, como testículos y ovarios, producirán espermatozoides y óvulos que pasarán a formar parte de las generaciones posteriores.

En 1987, los laboratorios de Mario Capecchi y Oliver Smithies desarrollaron mé-

Modificación genética

LLUÍS MONTOLIU

todos para modificar genéticamente estas células ES de forma controlada, lo que permitió inactivar específicamente un gen dejando el resto del genoma intacto. Los ratones que pudieron obtenerse a partir de estas células ES genéticamente modificadas manifestaban los efectos de la mutación en un gen determinado. Esta estrategia, y todas las que se han desarrollado posteriormente a partir de ella, ha posibilitado conocer la función de muchos genes en el ratón y deducir con ello la función normal de los genes humanos correspondientes, en razón de su similitud, lo que ha servido para entender las causas patológicas de muchas enfermedades cuando estos mismos genes dejan de funcionar correctamente.

Estos métodos de modificación dirigida del genoma del ratón son hoy ampliamente utilizados en los centros de investigación biomédica de todo el mundo, pues permiten analizar en un animal relativamente parecido a nosotros, un mamífero, como el ratón, el impacto que tiene el funcionamiento correcto y anómalo de nuestros genes.

Ya se conocen, con mucho detalle, las consecuencias de la eliminación de centenares de genes. En la actualidad, varios consorcios internacionales de investigación planean ir más allá y obtener mutaciones de todos y cada uno de los más de 20.000 genes del genoma del ratón, para describir la función de los mismos usando tecnologías derivadas de las que han merecido el premio Nobel.

Lluís Montoliu es investigador científico del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología (Madrid), coordinador nacional de la red de Transgénesis en Mamíferos y presidente de la Sociedad Internacional de Tecnologías Transgénicas (ISTT).

<http://www.cnb.uam.es/~montoliu/>