Línea de investigación

Publicaciones

Proyectos financiados

Tesis doctorales

Patentes

Cursos y reuniones

Personal

Indice sección

Indice general

HOME

Línea de investigación

Lluís Montoliu

Modelos animales por manipulación genética

Resumen de Investigación

La experimentación con animales transgénicos va habitualmente asociada a una variabilidad temporal y espacial en la expresión del transgén, debido principalmente a los efectos de posición, relacionados con el lugar de inserción del transgén en el genoma del huésped. Por ello, el estudio de los mecanismos que regulan la adecuada expresión de los transgenes es fundamental para el desarrollo de modelos animales por manipulación genética y, simultáneamente, permite incrementar nuestro conocimiento sobre la organización y estructura de los dominios de expresión eucarióticos.

En nuestro laboratorio utilizamos dos modelos experimentales para analizar elementos reguladores de dominios de expresión genómicos: el gen de la tirosinasa, específico de melanocitos y del epitelio pigmentado de la retina, y el gen de la proteína ácida del suero de la leche (WAP), específico de glándula mamaria durante la fase de lactación (en colaboración, éste último, con los laboratorios de la Dra. Eve Devinoy, INRA, Jouy-en-Josas, France y del Prof. Mathias Müller, Veterinary University of Vienna, Austria). Hemos usado varios mutantes naturales del gen de la tirosinasa y generado diversos animales transgénicos con fragmentos genómicos de ambos dominios para acotar los elementos reguladores más importantes que restringen la expresión específica de tejido e impiden su activación ectópica. Entre los elementos que han sido identificados y se están caracterizando estructural y funcionalmente se encuentra una región controladora de locus (LCR), en el gen de la tirosinasa, y las denominadas fronteras génicas (o boundaries/insulators), en ambos sistemas experimentales. La función principal de estas últimas es delimitar la zona de influencia de los reguladores transcripcionales propios del dominio e impedir la interferencia de activadores y represores de dominos circundantes. Su presencia puede ponerse de manifiesto mediante experimentos realizados en organismos transgénicos en los que se evalúa la capacidad de

Línea de investigación

Publicaciones

Proyectos financiados

Tesis doctorales

Patentes

Cursos y reuniones

Personal

Indice sección

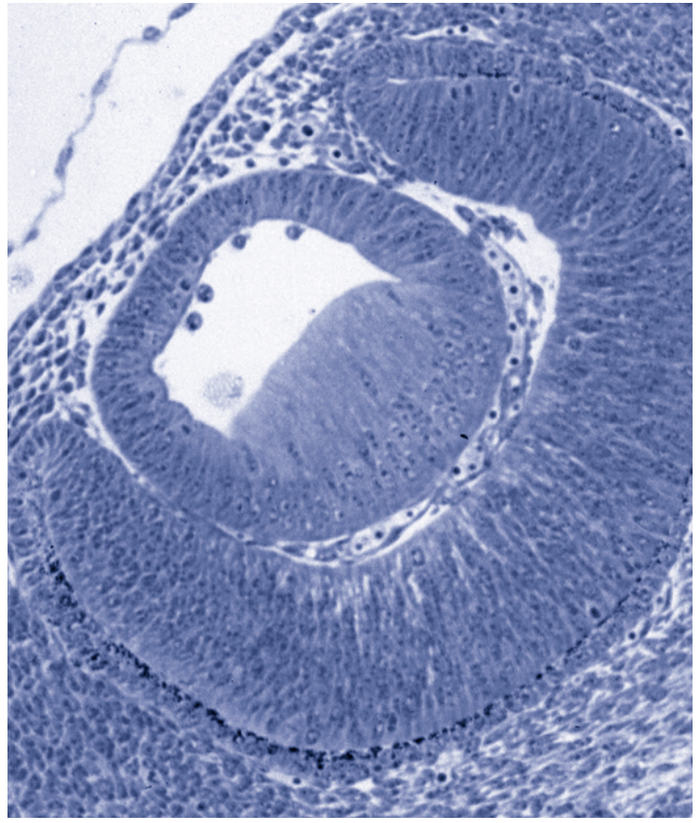
Indice general

HOME

estas secuencias de proteger a un transgén heterólogo frente a los efectos de posición. En colaboración con el laboratorio de la Dra. Ana Busturia, del CBMSO de Madrid, hemos generado y analizado múltiples líneas de moscas Drosophila transgénicas portadoras de diferentes construcciones, con o sin fronteras.

El modelo experimental de la tirosinasa también los usamos en el laboratorio para investigar la función de esta proteína, enzima clave en la biosíntesis de melanina, en el desarrollo de la retina de mamíferos. El albinismo oculocutáneo de tipo I está causado por mutaciones en el gen de la tirosinasa. Este defecto genético, que afecta a 1:10000 Europeos, está caracterizado por la hipopigmentación y por la presencia de múltiples anomalías en la retina y el sistema visual. Todas esta anomalías desaparecen en ratones transgénicos obtenidos con construcciones funcionales de la tirosinasa. En nuestro laboratorio, en colaboración con el laboratorio del Dr. Glen Jeffery (University College London, London, UK) estudiamos de qué forma, directa o indirecta, la tirosinasa afecta al desarrollo normal de la retina de mamíferos, utilizando diversos modelos de ratones transgénicos.

El estudio de los mecanismos, funcionales y estructurales, implicados en la obtención de un adecuado patrón de expresión del transgén trasciende al modelo de la tirosinasa y es de importancia capital en proyectos de biotecnología animal y terapia génica, en los cuales se debe garantizar una expresión óptima. Por ello nuestro laboratorio ha desarrollado diversas construcciones transgénicas basadas en cromosomas artificiales (BACs y YACs) con el objetivo de optimizar la expresión heteróloga en animales transgénicos.



Corte histológico de un ojo de embrión de ratón a día 11.5 de gestación. Se aprecia la aparición de melanina en el epitelio pigmentado de la retina.

Línea de investigación

Publicaciones

Proyectos financiados

Tesis doctorales

Patentes

Cursos y reuniones

Personal

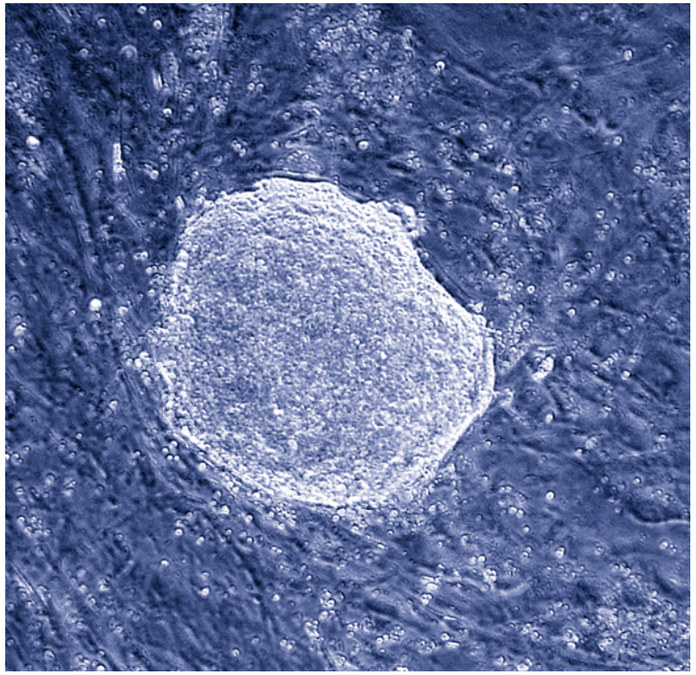
Indice sección

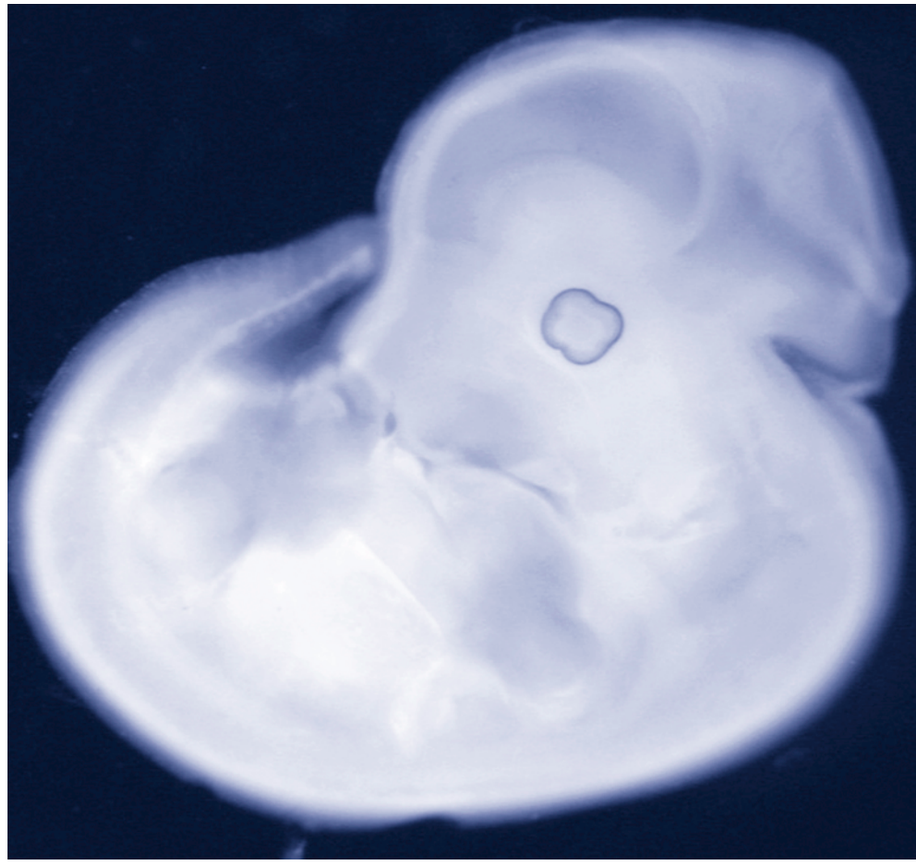
Indice general

HOME

En colaboración con el laboratorio del Profesor. F. Valdivieso del CBMSO de Madrid, estamos generando un nuevo modelo animal de la enfermedad de Alzheimer mediante la preparación de un ratón transgénico con un nuevo cromosoma artificial del gen APP.

Finalmente, en colaboración con una empresa farmacéutica nacional, hemos generado y estamos analizando el fenotipo de un modelo animal realizado con ratones knock-out que incorporan una mutación, generada por recombinación homóloga en células ES de ratón, en el gen que codifica para el receptor Sigma de tipo I, implicado en fenómenos de analgesia, esquizofrenia y psicosis.





Hibridación *in situ* sobre un embrión de ratón de día 12.5 con una sonda específica del gen de la tirosinasa. Solamente el epitelio pigmentado de la retina muestra una señal específica de la expresión del gen.

Microfotografía de una colonia de células ES de ratón creciendo en cultivo sobre un césped de fibroblastos embrionarios. Estas células se usan para generar nuevos ratones mutantes.

Línea de investigación
Publicaciones
Proyectos financiados
Tesis doctorales
Patentes
Cursos y reuniones
Personal

Indice sección
Indice general
HOME

Publicaciones

Giménez, E. and Montoliu, L. (2001). A simple polymerase chain reaction assay for genotyping the retinal degeneration mutation (Pdeb(rd1)) in FVB/N-derived transgenic mice. *Lab Anim.* **35(2)**: 153-6.

Montoliu, L. (2001). Trabajando en las fronteras del ADN. *Boletín de la SEBBM* **132**: 9-11.

Giménez, E., Giraldo, P., Jeffery, G. and Montoliu, L. (2001). Variegated expression and delayed retinal pigmentation during development in transgenic mice with a deletion in the locus control region of the tyrosinase gene. *Genesis.* **30(1)**: 21-5.

Rikke, B.A., Simpson, V.J., Montoliu. L. and Johnson, T.E. (2001). No effect of albinism on sedative-hypnotic sensitivity to ethanol and anesthetics. *Alcohol Clin Exp Res.* **25(2)**: 171-6.

Montoliu, L. (2001). Animales transgénicos. En: Gafo J (Ed.), *Aspectos científicos, jurídicos y éticos de los transgénicos*. Colección Dilemas Éticos de la medicina actual-14, Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas, Madrid, **37**: 49-67.

Giraldo, P. and Montoliu, L. (2001). Size matters: use of YACs, BACs and PACs in transgenic animals. *Transgenic Res.* **10(2)**: 83-103.

Langa, F., Lafon, I., Vandormael Pournin, S., Vidaud, M., Babinet, C. and Morello, D. (2001). Healthy mice with an altered c-myc gene: role of the 3' untranslated region revisited. *Oncogene* **20(32)**: 4344-53.

Riu, E., Mas, A., Ferre, T., Pujol, A., Gros, L., Otaegui, P., Montoliu, L. and Bosch, F. (2002). Counteraction of type 1 diabetic alterations by engineering skeletal muscle to produce insulin: insights from transgenic mice. *Diabetes* **51(3)**: 704-11.

Montoliu, L., (2002). Gene transfer strategies in animal transgenesis. *Cloning & Stem Cells* **4(1)**: 39-46.

Giraldo, P. and Montoliu, L. (2002). Artificial chromosome transgenesis in pigmentary research. *Pigment Cell Res* **15(4)**: 258-64.

Línea de investigación
Publicaciones
Proyectos financiados
Tesis doctorales
Patentes
Cursos y reuniones
Personal

Indice sección
Indice general
HOME

Montoliu, L. (2002). Utilización responsable de animales modificados genéticamente en biología, biomedicina y biotecnología. En: Ferrer, J.J., Martínez, J.L. (Eds.), *Bioética: un diálogo plural, Homenaje a Javier Gafo Fernández*, Colección Dilemas Éticos de la medicina actual-14, Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas, Madrid, 285-292.

Montoliu, L. (2002). Clonación en mamíferos. En: De la Fuente J, Sáiz F (Eds.), XXV Curso Internacional de Reproducción Animal, Dpto. de Publicaciones de la E.U.I.T. Agrícolas, Madrid, 439-448.

Montoliu, L. (2002). Medicina genómica: la utilización de animales transgénicos en modelos de enfermedades genéticas humanas. En: Reol JM (Ed.) *Genómica y farmacogenómica, Publicaciones de la Real Academia de Farmacia*, Madrid, 55-74.

Montoliu, L. (2002). La investigación animal: historia y perspectiva futura. En: Lacadena JR (Ed.), *Los derechos de los animales*, Colección Dilemas Éticos de la medicina actual-15, Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas/Editorial Desclée de Brouwer, S.A., Bilbao, **44**: 15-29.

Montoliu, L. (2002). Simple databases to monitor the generation and organisation of transgenic mouse colonies. *Transgenic Res.:* in press.
Giraldo, P., Rival Gervier, S., Houdebine, L.M. and Montoliu, L. (2002). The potential benefits of insulators on heterologous constructs in transgenic animals. *Transgenic Res.*: in press.

García Díaz, A., Oya, R., Sánchez, A. and Luque, F. (2002). Effect of prolonged vegetative reproduction of olive trees cultivars (Olea europaea L.) in mitochondrial homoplasmy and heteroplasmy (2002). *Genome*: in press.

Millot, B., Montoliu, L., Fontaine, M.L., Mata, T. and Devinoy, E. (2002). Hormone induced modifications of the chromatin structure surrounding 5' upstream regulatory regions conserved between the mouse and rabbit WAP genes. *Biochem J.*: in press.

Giraldo, P., Martínez, A., Regales, L., Lavado, A., García Díaz, A., Alonso, A., Busturia, A. and Montoliu, L. (2002). Functional dissection of the mouse tyrosinase locus control region identifies a novel boundary activity. *Nucleic Acids Res.*: in revision.

Giménez, E., Lavado, A., Giraldo, P. and Montoliu, L. (2002). Tyrosinase is not expressed in mouse brain. *Eur. J. Neurosci.*: in revision.

Línea de investigación
Publicaciones
Proyectos financiados
Tesis doctorales
Patentes
Cursos y reuniones
Personal

Indice sección
Indice general
HOME

Proyectos financiados

Montoliu, L.
Obtención de un ratón mutante para el gen del receptor Sigma de tipo I.
Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., 1998-2001.

Montoliu, L.
Estrategias para desarrollar mutaciones inducibles en el ratón utilizando el sistemacre/LoxP.
FEDER (FD97-2059), 2000-2001.

Montoliu L.
Elementos aisladores en procesos de transferencia génica.
Plan Nacional I + D + I/CICYT (Bio2000-1653), 2001-2003.

Montoliu, L. (subproyecto)
Red "Modelos animales de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central"
Dierssen M (coordinadora). DURSI/Generalitat de Catalunya, 2001-2002.

Montoliu, L.
Artificial chromosomes in mammary gland transgenesis.
Acción Integrada España-Austria (HU2001-0025), con Prof. M. Müller (Institute of Animal Breeding and Genetics, Veterinary University of Vienna, Austria), 2002-2003.

Montoliu L.
Evaluación del fenotipo de los ratones mutantes para el gen del receptor Sigma de tipo I.
Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., 2001-2004.

Montoliu, L.
Utilización de secuencias aisladoras genómicas en vectores retrovirales.
Genetrix, S. L., 2002-2003.

Montoliu, L.
Evaluación de la actividad FSH en ratones.
Bionostra, S. L., 2002.

Línea de investigación
Publicaciones
Proyectos financiados
Tesis doctorales
Patentes
Cursos y reuniones
Personal

Indice sección
Indice general
HOME

Tesis doctorales

Estela Giménez. (2002).
Estudios funcionales de la tirosinasa en el desarrollo de la retina de mamíferos.
Universidad Autónoma de Madrid, Sobresaliente *cum laude*.

Patricia Giraldo. (2002).
Análisis funcional y estructural de la región controladora de locus del gen de la tirosinasa de ratón.
Universidad Autónoma de Madrid, Sobresaliente *cum laude*.

Patentes

Montoliu, L., Giraldo, P. y Busturia, A.
Molécula de ADN con actividad aisladora de efectos de posición cromosomales en procesos de transferencia génica en células animales.
CSIC, 18 de mayo de 2001.
Todos los países de Europa, OEP: 200101133.

Zamanillo, D., Montoliu, L., Langa, F., Lavado, A.J. y Tovar, V.E.
Mamíferos no humanos mutantes deficientes en receptores Sigma y sus aplicaciones.
Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., 9 de diciembre de 2002.
Todos los países del mundo, OEP: P 200202815.

Línea de investigación
Publicaciones
Proyectos financiados
Tesis doctorales
Patentes
Cursos y reuniones
Personal

Indice sección
Indice general
HOME

Cursos y reuniones

III Curso de Doctorado sobre "Transferencia Génica en Mamíferos" (Postgraduate course)
Dpto. Biología Molecular UAM (curso 2000-2001)
Montoliu, L. (coordinador).

Simposio sobre “Transgenic animal systems”
X Congreso Europeo de Biotecnología ECB10 (Madrid, Julio 2001)
Montoliu, L. (co-organizador).

II Reunión del Grupo de “Transgénesis en Mamíferos”
XXIV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y de Biología Molecular, Valencia (2001)
Montoliu, L. (coordinador).

IV Curso de Doctorado sobre "Transferencia Génica en Mamíferos" (Postgraduate course)
Dpto. Biología Molecular UAM (curso 2001-2002)
Naranjo, J.R., Montoliu, L. (coordinadores).

Simposio sobre "Modelos Animales y Nuevas Estrategias Terapéuticas"
XXV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y de Biología Molecular, León (2002)
Lucas, J.J., Montoliu, L. (coordinadores).

Línea de investigación
Publicaciones
Proyectos financiados
Tesis doctorales
Patentes
Cursos y reuniones
Personal

Indice sección
Indice general
HOME

Personal

Jefe de Línea

Lluís Montoliu

Personal Investigador

Estela Giménez (hasta 28-02-2002)
Patricia Giraldo
Alfonso Lavado
Francina Langa (hasta 31-01-2001)
Lucía Regales
Ángel García Díaz (desde 01-04-02)
Victoria Tovar (desde 01-06-2002)
Patricia Cozar (desde 16-02-2001)
Marta Cantero (desde 01-12-2001)

Visitantes

Miguel Angel Chinchetru (desde 01-10-2001 hasta 31-09-2002)
Sabbatical, Universidad de León

Julio Pozueta (desde 15-10-2001)
CBMSO-UAM/CSIC, Madrid

Mª Teresa Mata Gónzalez (desde 01-11-2001 hasta 31-12-2002)
CINVESTAV, Mexico DF

Glen Jeffery (Mayo 2001)
Institute of Ophthalmology, UCL, London, UK

Marc Tibber (Junio 2002)
Institute of Ophthalmology, UCL, London, UK

Elisa Jiménez Desde 01-10-2002
UAM, Madrid