Nucleic Acids Research: Un equipo del CNIC crea una innovadora herramienta para estudiar la función de los genes de forma más segura y eficaz

11/06/2024

iSuRe-HadCre promete ser crucial para la investigación biomédica utilizando modelos de ratón para modificar y comprender la función génica

Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), liderado por Rui Benedito, ha desarrollado una innovadora herramienta genética, denominada **iSuRe-HadCre**, que permite realizar alteraciones genéticas precisas en tejidos o en células individuales, con una elevada eficiencia y fiabilidad. Esta tecnología, que se presenta en un estudio que se publica en la revista *Nucleic Acids Research*, promete ser crucial para la investigación biomédica utilizando modelos de ratón para modificar y comprender la función génica.

Durante décadas, la genética condicional dependiente de la recombinasa Cre ha sido el estándar de oro para el análisis de la función génica. Esta técnica permite un control preciso sobre las alteraciones genéticas y la expresión génica. Aunque tecnologías emergentes como **CRISPR/Cas9** han revolucionado el campo de la modificación genética, el sistema Cre-Lox sigue siendo incomparable en términos de eficiencia, precisión y aplicabilidad en la investigación biomédica. Dicho sistema permite a los investigadores manipular la expresión génica de manera temporal y espacial, facilitando el estudio de la función génica en cualquier tejido y en diversos contextos biológicos o modelos de enfermedad.

Sin embargo, el sistema Cre-Lox presenta ciertas limitaciones, como la variabilidad en la eficiencia de la recombinación mediada por Cre, lo cual requiere controles genéticos y moleculares costosos para asegurar la correcta ejecución de los experimentos genéticos condicionales dependientes de Cre.

Para superar estas limitaciones, el grupo del CNIC liderado por Rui Benedito desarrolló previamente la tecnología iSuRe-Cre, un modelo transgénico de ratón que vinculaba la expresión de un marcador fluorescente a la actividad permanente de Cre, eliminando el problema de los falsos positivos y de la necesidad de comprobaciones adicionales para validar la alteración de genes. No obstante, este modelo transgénico de primera generación presentaba todavía algunas limitaciones, como recombinaciones esporádicas no deseadas y toxicidad en algunas células con alta y permanente expresión de Cre.

Con el objetivo de solucionar estas limitaciones, el equipo del CNIC desarrolló y caracterizó una nueva herramienta genética llamada iSuRe-HadCre. “**Esta herramienta utiliza una novedosa cascada genética de doble recombinasa inducible, asegurando que todas las células que expresan un marcador fluorescente tuvieron, pero ya no tienen, alta actividad de Cre**”, explica, Irene García González, primera autora del estudio.

Aclara García González que “esta expresión transitoria de Cre es suficiente para eliminar eficazmente todos los genes flanqueados por loxP testados y, al mismo tiempo, evita la toxicidad derivada de la expresión permanente de Cre. Además, el sistema iSuRe-HadCre no presenta recombinaciones esporádicas no deseadas y es mucho más sensible a la inducción por CreERT2 y su ligando tamoxifeno”.

Para Rui Benedito, “las características superiores y el alto rendimiento de iSuRe-HadCre lo convierten en una herramienta indispensable para los laboratorios que estudian la función genética utilizando modelos de ratón”.

Y añade que “es especialmente útil para aquellos interesados en microscopía de alta resolución in vivo, análisis funcionales y genéticos de células individuales, o estudios de epistasis genética en los que es necesario modificar la función de varios genes diferentes simultáneamente y con alta eficiencia y fiabilidad”.

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Fundación "la Caixa", Consejo Europeo de Investigación, Fundación Leducq, Fundación Knut y Alice Wallenberg y la Fundación Göran Gustafsson.

Figura: iSuRe-HadCre es una nueva herramienta para manipular genes de una forma fiable y eficaz en ratones. Las imágenes muestran la comparación entre el uso de un indicador estándar de la actividad de Cre (Rosa26-LSL-YFP) y el nuevo alelo iSuRe-HadCre. Este último asegura deleciones genéticas efectivas (Vegfr2 o Notch1) en tejidos o células individuales

- *Garcia-Gonzalez I, Rocha SF, Hamidi A, Garcia-Ortega L, Regano A, Sanchez-Muñoz MS, Lytvyn M, Garcia-Cabero A, Roig-Soucase S, Schoofs H, Castro M, Sabata H, Potente M, Graupera M, Makinen T, Benedito R. iSuRe-HadCre is an essential tool for effective conditional genetics. Nucleic Acids Res. 2024 Jun 8:gkae472. doi: 10.1093/nar/gkae472. Epub ahead of print. PMID: 38850155.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nucleic-acids-research-un-equipo-cnic-crea-innovadora-herramienta-para-estudiar-funcion