

MODIFICACIÓN GENÉTICA EN MAMIFEROS

PROGRAMA CURSO DOCTORADO 2005-2006

SUPUESTO PRACTICO

Existe una enzima con un previsible papel importante en tumorigénesis y en proliferación celular. El *knockout* constitutivo del gen que codifica para esa enzima en el ratón es letal muy temprano durante el desarrollo embrionario, hasta el punto de que es difícil obtener blastocistos homocigotos mutante del cruce de dos animales heterocigotos, lo que sugiere que esa proteína es esencial para la proliferación celular. Si es así, esta proteína sería en principio una buena diana para el diseño de compuestos con actividad antitumoral.

Para demostrar esto se quiere diseñar un modelo animal experimental en el que el gen en cuestión se pueda inactivar genéticamente de forma regulada para estudiar el posible efecto en tumorigénesis. Por otro lado, para que el modelo animal sea similar a lo que ocurriría en el tratamiento farmacológico de un tumor, el gen debe estar presente en las células tumorales pero deberíamos poder inactivarla en el momento deseado.

Además, queremos distinguir fácilmente en qué células se produce esta inactivación génica en el tumor, mediante una monitorización sencilla de expresión de un marcador o indicador.

Partimos del conocimiento de que una mutación puntual (que implica cambio de un aminoácido) en el dominio catalítico de esta proteína produce una enzima completamente inactiva, sin alterar de forma evidente su conformación tridimensional y su interacción con otros posibles sustratos y reguladores.

Describir las posibles estrategias genéticas experimentales para generar este modelo en ratón y discutir las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.