



- **Jefe de Línea / Group Leader:**
● Dr. Lluís Montoliu José
- **Becarios Postdoctorales / Postdoctoral Fellows:**
● Dr. Alfonso Lavado Júdez
● Dra. Patricia Giraldo Carbajo
● Dra. Victoria Tovar Herrador
● Dra. Rosa Roy Barcelona
● Dr. Francisco Javier Rodríguez Jiménez
- **Becarios Predoctorales / Predoctoral fellows:**
● Alfonso Lavado Júdez
● Lucía Regales Álvarez
● Ángel García Díaz
● Julio Pozueta Larios
● Julia Fernández Punzano
- **Técnicos de Investigación / Technical Assistance:**
● Patricia Cozar López
● Marta Cantero González
- **Estudiantes predoctorales visitantes / Visiting graduate students:**
● Rodolfo Moreno
- **Estudiantes de licenciatura visitantes / Visiting undergraduate students:**
● Elisa Jiménez
- **Científicos visitantes / Visiting Scientists:**
● Dra. Karoline Lassnig
● (IFA Tulln, Department of Animal Production, Tulln, Austria)
● Dra. M^a Carmen Muñoz
● (Transgenic Unit, Parc Científic de Barcelona, PCB)
● Dr. Glen Jeffery
● (University College London, Institute of Ophthalmology, London, UK)
- **Servicio de Histología del CNB / Histology Facility at CNB:**
● Noemí Magán
● Soledad Montalbán Iglesias

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 estrategias 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).

Summary

We are interested in understanding how mammalian expression domains work and how they are organised within genomes.

We would like to know the required regulatory elements that identify a given expression domain and specify its expression pattern in space, time and level, to improve the design of gene transfer strategies, used for animal transgenesis and for gene therapy.

We use two experimental models: the mouse tyrosinase and whey acidic protein genes, two independent developmentally regulated and tissue-specific loci that have served us to identify a number of key regulatory elements, including boundaries and LCRs.

We address our experiments *in vivo*, using transgenic mice carrying large chromosomal-type constructs that we engineer by homologous recombination to investigate the functional role of specific sequences,

and *in vitro*, using cells and chromatin DNA-protein analyses. Further, our laboratory generates and analyses new animal models of human diseases by genetic modification of mice.

We have used a number of tyrosinase transgenic mice to address the retinal deficits commonly associated with albinism, the normal mammalian retinal development and the genes involved in the process.

Finally, through collaborations, we have a number of additional animal models (transgenics and knockouts) for CNS-related diseases or conditions (Alzheimer, pain, psychosis).

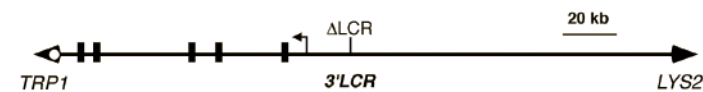


Figura 1 / Figure 1

- **Figura1.** 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 disminución importante de la expresión de tirosinasa en la piel pero no en el ojo (ver Moreira et al. 2004).
- **Figure 1.** Albino and transgenic mouse (in front) generated by ICSI with a YAC carrying the tyrosinase gene with a deleted LCR prepared by homologous recombination in yeast cells. A severe decrease of tyrosinase expression is seen in the skin but not in the eye (see Moreira et al. 2004).

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* **71**(6), 1943-7.

Giménez, E., Lavado, A., Giraldo, P., Cozar, P., Jeffery, G. and Montoliu, L. A. (2004). 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* **17**(4), 363-70.

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 Neuroscience* **18**(8), 2188-96.

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* **31**(21), 6290-305.

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* **372**(Pt 1), 41-52.