

05/2007

Ratones transgénicos pueden ayudar a la fecundación *in vitro*



Los programas de fecundación *in vitro* utilizan a menudo una hormona que secreta la glándula pituitaria. Obtener estas hormonas resulta muy costoso. Investigadores de la UAB están trabajando para conseguir más eficazmente esta hormona utilizando ratones transgénicos para testar *in vivo* las construcciones transgénicas.

La Hormona Estimulante del Folículo (FSH) es una glicoproteína heterodimérica secretada por la glándula pituitaria. La FSH es esencial para el desarrollo de las células germinales y la síntesis de hormonas esteroideas en las gónadas masculinas y femeninas. Actualmente, la FSH humana se produce mediante ingeniería genética en cultivos de células de mamíferos y se utiliza en clínica humana principalmente en programas de fecundación *in vitro*. Aunque las células de mamíferos son capaces de producir esta proteína con las modificaciones post-traduccionales adecuadas, la cantidad obtenida es baja y los costes de mantenimiento de los fermentadores muy elevados. Una alternativa, que actualmente constituye una herramienta muy útil para la obtención de proteínas terapéuticas, es la utilización de animales transgénicos como bioreactores. Durante los últimos 25 años se han utilizado las regiones promotoras de diferentes genes de proteínas lácteas para dirigir la síntesis de proteínas heterólogas a la glándula mamaria de animales transgénicos.

El objetivo principal de nuestro estudio consistía en obtener ratones transgénicos que expresaran esta proteína (FSH humana) en su glándula mamaria. Nuestro grupo de

investigación ha estado trabajando durante los últimos 10 años en la caracterización del gen que codifica una proteína del suero de la leche de cabra: la β Lactoglobulina (β LG), con la finalidad de obtener un cassette de expresión con las regiones reguladoras de este gen para dirigir la expresión de proteínas heterólogas a la glándula mamaria de ratones transgénicos.

En el presente trabajo, hemos insertado las dos subunidades (α y β) del gen que codifica la FSH humana dentro de este cassette de expresión, obteniendo dos construcciones independientes para cada subunidad. A continuación se han generado los ratones transgénicos mediante la técnica de microinyección a pronúcleo, obteniéndose un total de 9 ratones transgénicos fundadores, de los cuales 4 transmiten los dos transgenes a su descendencia. Por lo tanto, se han establecido un total de 4 líneas transgénicas.

A continuación se realizó el estudio de expresión del ARNm de ambos transgenes en la glándula mamaria de ratones en lactación de las 4 líneas establecidas, obteniéndose la expresión de las dos subunidades (α i β) en todas las hembras analizadas. Estos resultados verifican la capacidad de las regiones reguladores del gen de la β LG caprina de dirigir la expresión de proteínas recombinantes a la glándula mamaria de ratones transgénicos. Por último, se realizó el análisis de expresión de estas subunidades en la leche de ratones transgénicos en lactación, obteniéndose niveles muy bajos de expresión. Estos resultados indicarían que aunque las regiones reguladores de la β LG caprina son capaces de dirigir la expresión de las dos subunidades del gen de la FSH humana, hace falta modificar estas construcciones con la finalidad de obtener una cantidad de hormona suficiente para que pueda ser utilizada en investigación y también, como no, pueda llegar a ser comercializada.

Maria Ballester

Universitat Autònoma de Barcelona

maria.ballester@uab.es

Referencias

M. Ballester, A. Sánchez, J. Santaló, J.M. Folch and E. Ibáñez. "Expression of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone in the Mammary Gland of Transgenic Mice". Molecular Biotechnology. Septiembre 2006.

[View low-bandwidth version](#)