

Ratolins transgènics poden ajudar a la fecundació in vitro

05/2007 - **Ciència Animal.** Els programes de fecundació *in vitro* utilitzen sovint una hormona que secreta la glàndula pituïtària. Obtenir aquestes hormones resulta molt costós. Investigadors de la UAB estan treballant per tal d'obtenir més eficaçment aquesta hormona utilitzant ratolins transgènics per testar *in vivo* les construccions transgèniques.



La Hormona Estimulant del Fol·licle (FSH) és una glicoproteïna heterodimèrica secretada per la glàndula pituïtària. La FSH és essencial per el desenvolupament de les cèl·lules germinals i la síntesi d'hormones esteroidees en les gònades masculines i femenines. Actualment, la FSH humana es produeix mitjançant enginyeria genètica en cultius de cèl·lules de mamífers i s'utilitza en clínica humana principalment en programes de fecundació in vitro. Encara que les cèl·lules mamífers són capaces de produir aquesta proteïna amb les modificacions post-traduccionals adients, la quantitat obtinguda és baixa i els costos de manteniment dels fermentadors molt elevats. Una alternativa que actualment constitueix una eina molt útil per a l'obtenció de proteïnes terapèutiques, és la utilització dels animals transgènics com a bioreactors. Durant els darrers 25 anys s'han utilitzat les regions promotores de diferents gens de proteïnes làcties per dirigir la síntesis de proteïnes heteròlogues a la glàndula mamària d'animals transgènics.

L'objectiu principal del nostre estudi consistia en obtenir ratolins transgènics que expressessin aquesta proteïna (FSH humana) en la seva glàndula mamària. Amb aquesta finalitat el nostre grup de recerca ha estat treballant durant els darrers 10 anys en la caracterització del gen que codifica una proteïna del sèrum de la llet del cabrum: la β Lactoglobulina (β LG), amb la finalitat d'obtenir un cassette d'expressió amb les regions reguladores d'aquest gen per dirigir la expressió de proteïnes heteròlogues a la glàndula mamària de ratolins transgènics.

En el present treball, hem insertat les dos subunitats (α i β) del gen que codifica per a la FSH humana dintre d'aquest cassette d'expressió, obtenint dues construccions independents per a cada subunitat. A continuació s'han generat els ratolins transgènics mitjançant la tècnica de microinjecció a pronucli, obtenint-se un total de 9 ratolins transgènics fundadors dels quals 4 transmeten els dos transgens a la seva descendència. Per tant, s'han establert un total de 4 línies transgèniques.

A continuació s'ha realitzat l'estudi d'expressió del ARNm d'ambdós transgens a la glàndula mamària de ratolins en lactació de les 4 línies establertes, obtenint-se expressió de les dues subunitats (α i β) en totes les femelles analitzades. Aquests resultats verifiquen per tant, la capacitat de les regions reguladores del gen de la β LG caprina de dirigir la expressió de proteïnes recombinants a la glàndula mamària de ratolins transgènics. Per últim, es va realitzar l'anàlisi d'expressió d'aquestes subunitats en la llet de ratolins transgènics en lactació, obtenint-se nivells molt baixos d'expressió. Aquests resultats indicarien que encara que les regions reguladores de la β LG caprina són capaces de dirigir la expressió de les dos subunitats del gen de la FSH humana, cal modificar aquestes construccions amb la fi d'obtenir una quantitat d'hormona suficient que pugui ser utilitzada en recerca i també, com no, pugui arribar a ser comercialitzada.

Maria Ballester

Departament de Ciència Animal i dels Aliments

Universitat Autònoma de Barcelona

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*. Setembre 2006.