

El análisis detallado de genes porcinos podría allanar el camino de nuevos fármacos para humanos

Fuente: National Hog Farmer. Jasper Rais. Centro de Genética Cuantitativa y Genómica. Universidad de Aarhus, Dinamarca. Enero 2024.

La industria ganadera puede beneficiarse de los resultados en sus esfuerzos por criar cerdos con un impacto climático reducido.

Investigadores de la Universidad de Aarhus han llevado a cabo complejos análisis genéticos de cientos de cerdos y humanos para identificar diferencias y similitudes. Este nuevo conocimiento se puede utilizar para garantizar cerdos más sanos para los granjeros y puede ayudar a la industria farmacéutica a criar mejores cerdos de laboratorio para probar nuevos medicamentos. Los cerdos se han utilizado durante mucho tiempo para desarrollar y probar nuevos medicamentos, a pesar de que son más grandes, más caros y más difíciles de usar en experimentos que las ratas y los

ratones. Y ahora los cerdos pueden llegar a ser aún más valiosos como animales de laboratorio, porque investigadores del Centro de Genética Cuantitativa y Genómica de la Universidad de Aarhus han analizado las similitudes genéticas más importantes entre los cerdos y los seres humanos.

Los investigadores no sólo han identificado genes que son iguales en humanos y cerdos; También han identificado el llamado "transcriptoma" en varios tipos de tejidos. Mientras que el genoma incluye todos los genes que se encuentran en el ADN de nuestras células, ya sean activos o inactivos, el transcriptoma incluye los genes que están activos en los diferentes tipos de células de nuestro cuerpo, afirma Lingzhao Fang, uno de los principales investigadores detrás del nuevo recomendaciones. "Examinamos qué genes están activos y cómo se regulan en 34 tipos diferentes de tejido en cerdos y lo comparamos con estudios similares en humanos. Observamos todo, desde el tejido testicular hasta las células de la piel y diversas células cerebrales", afirma. "No, nunca se ha realizado un estudio a esta escala y amplitud, y esperamos que los nuevos conocimientos puedan marcar una diferencia tanto en la agricultura como en la industria farmacéutica".

MÁS CONOCIMIENTOS ÚTILES DEL ARN

Hace poco más de 20 años, un grupo de más de 1.000 investigadores logró cartografiar todo el genoma humano. Después de completar el proyecto, los investigadores esperaban poder desarrollar tratamientos para casi todas las enfermedades, porque ahora conocían el código y podían identificar los errores. Pero la historia no fue así.

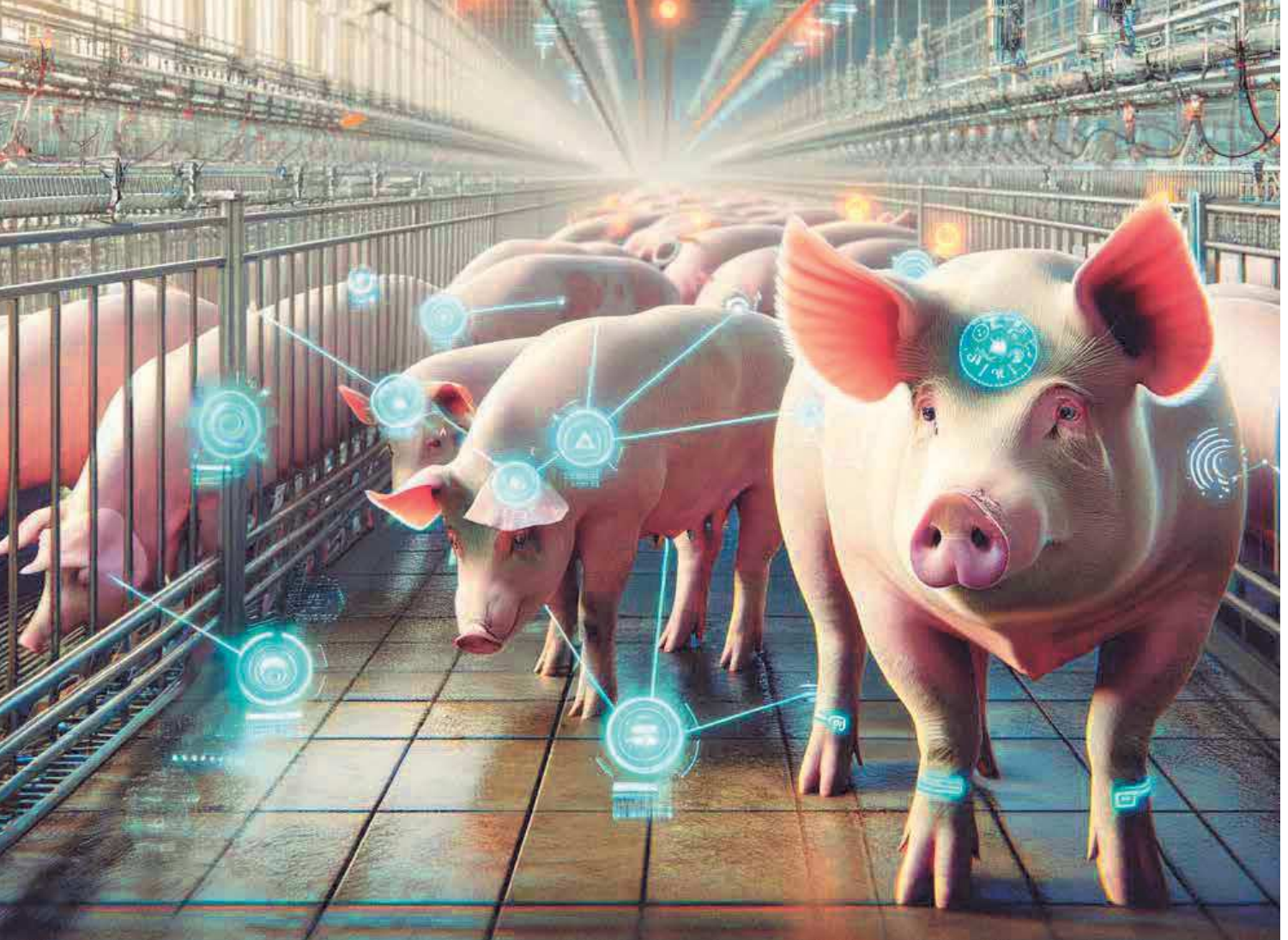
Los investigadores pronto descubrieron que existe una gran diferencia entre los genes del libro de recetas de un individuo y las recetas que realmente se utilizan y traducen en los distintos tipos de células.

Esto es lo que también se conoce como genotipo y fenotipo, refiriéndose fenotipo a los rasgos o síntomas que se pueden observar en un individuo. Debido al papel más importante que desempeña el transcriptoma, una persona puede tener la disposición genética para una enfermedad sin padecerla realmente.

En otras palabras, dos personas que, en teoría, tienen la misma mutación de la enfermedad no necesariamente enferman en la misma medida. Con un mayor conocimiento sobre el papel del transcriptoma en diversas enfermedades, es posible desarrollar medicamentos mejores y más específicos.

Y ésta es un área en la que los resultados del estudio de Fang pueden ser útiles cuando se trata de cerdos como animales de laboratorio. "Los cerdos se vuelven más adecuados como animales para probar nuevos medicamentos. Como los distintos





Un compendio de efectos reguladores genéticos en los tejidos porcinos

El proyecto *Farm Animal Genotype-Tissue Expression (FarmGTEx)* se creó para desarrollar un recurso público de variantes reguladoras genéticas en el ganado, que es esencial para vincular los polimorfismos genéticos con la variación de los fenotipos, contribuyendo al descubrimiento y la explotación biológicos fundamentales en la cría de animales y la biomedicina humana. Aquí mostramos los resultados de la fase piloto de *PigGTEx* mediante el procesamiento de 5.457 muestras de secuenciación de ARN y 1.602 muestras de secuenciación del genoma completo que pasaron el control de calidad de los cerdos. Construimos un panel de imputación de genotipos porcinos y asociamos millones de variantes genéticas con cinco tipos de fenotipos transcriptómicos en 34

tejidos. Evaluamos la especificidad tisular de los efectos reguladores y dilucidamos los mecanismos moleculares de su acción utilizando datos multiómicos. Aprovechando este recurso, desciframos los mecanismos reguladores subyacentes a 207 fenotipos complejos porcinos y demostramos la similitud de los cerdos con los humanos en la expresión genética y la regulación genética detrás de los fenotipos complejos, respaldando la importancia de los cerdos como modelo biomédico humano. Para sostener la producción alimentaria y agrícola y al mismo tiempo minimizar los impactos ambientales negativos asociados, es crucial identificar los mecanismos moleculares que sustentan rasgos complejos de importancia económica para permitir la cría selectiva impulsada por la biología en animales de granja. Sin embargo, la anotación de variantes reguladoras en animales de granja hasta ahora se ha visto limitada por el pequeño tamaño de la muestra,

pocos tipos de tejido/célula analizados y un fondo genético restringido. Así lanzamos el proyecto internacional *Farm Animal GTEx (FarmGTEx)* para construir un atlas completo de variantes regulatorias en especies de animales domésticos. Este recurso, junto con el proyecto de anotación funcional de genomas animales, no sólo facilitará el descubrimiento de la biología fundamental sino que también mejorará la mejora genética de los animales de granja. Los cerdos son una especie agrícola importante porque suministran carne a los humanos y sirven como un importante modelo biomédico para estudiar el desarrollo humano, las enfermedades y los xenotrasplantes de órganos, debido a su similitud con los humanos en múltiples atributos como estructura anatómica, fisiología e inmunología, fenotipos complejos humanos para evaluar la similitud entre cerdos y humanos en la regulación genética de la expresión genética y los fenotipos complejos.



tipos de tejido en cerdos y humanos son muy similares, de hecho más similares de lo que pensábamos, la industria farmacéutica puede probar la seguridad de nuevos medicamentos en cerdos con mucha mayor precisión”, destaca el investigador.

AYUDEMOS A QUE LA GANADERÍA SEA MÁS ECOLÓGICA

La industria farmacéutica no es la única industria que potencialmente se beneficiará de los nuevos resultados. Según Fang, la agricultura y ganadería también puede utilizar los resultados en sus esfuerzos por criar cerdos con un impacto climático reducido. “Nunca antes se había realizado un mapeo tan completo de los genes que están activos en varios tipos de tejidos. Nuestros resultados permiten identificar con mayor precisión los mecanismos genéticos que conducen a diferentes rasgos deseables en los cerdos”, afirma. “Por ejemplo, rasgos que los hacen más respetuosos con el clima. Nuestro análisis también allana el camino para que los investigadores editen genes de cerdos con mucha más precisión y, de esta manera, desarrollen propiedades completamente nuevas en el futuro. Porque ahora sabemos más sobre una amplia gama de rasgos en cerdos, otros investigadores pueden utilizar más fácilmente técnicas de edición de genes como CRISPR para cambiar genes o insertar nuevas secuencias con propiedades más ecológicas”.

MAPEAR A OTRAS ESPECIES

En realidad, los cerdos no son el primer animal cuyo transcriptoma han mapeado Fang y sus

colegas. Comenzaron con vacas hace unos años y planean mapear otros animales en los próximos años. “Ya tenemos un estudio sobre pollos en preparación. Actualmente está siendo revisado por pares, pero esperamos publicarlo a principios del próximo año”, dice.

Además de pollos, cerdos y vacas, el equipo de investigación estudia con el mismo método cabras, ovejas, caballos y patos. Explica que el objetivo final no solamente es hacer que la agricultura sea más ecológica, sino también obtener una mejor comprensión de la biología animal y humana fundamental. “Una vez que hayamos completado el proyecto, en unos pocos años, habremos adquirido una mayor comprensión básica de la biología y la evolución de varios animales. Este conocimiento puede ser sumamente útil en otras áreas del conocimiento agropecuario y también humano”, explicó Fang. “Por ejemplo, tenemos problemas con la transmisión de enfermedades entre humanos y animales de granja. Nuestro análisis puede proporcionarnos el conocimiento necesario para limitar y prevenir brotes en el futuro”.

Una de las razones por las que Fang estudia animales de granja y no animales salvajes es que es fácil acceder a muestras de tejido y a grandes cantidades de datos. Sin embargo, los conocimientos obtenidos también pueden utilizarse en relación con animales salvajes e incluso extintos. “Obtendremos una comprensión fundamental de la biología de varios animales diferentes, y todos ellos tienen primos salvajes que básicamente funcionan de la misma manera”, concluye. ■

