CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
comunicacion@csic.es
www.csic.es

Madrid, martes 6 de junio de 2023

Investigadores del CABD revelan la resiliencia en la red genética que sustenta la formación del ojo

- **El trabajo se ha llevado a cabo con animales mutantes generados con la herramienta de edición del genoma CRISPR/Cas9**

- **La investigación ayuda a entender los mecanismos genéticos que garantizan el desarrollo embrionario y la formación de los órganos frente a posibles mutaciones ocasionales**

Los ojos de los vertebrados se construyen de una forma muy parecida en el embrión en desarrollo. / Pixabay

Un estudio del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD-CSIC-JA-UPO) ha desvelado que la red genética que sustenta la formación de la retina del ojo es resiliente a las mutaciones que se producen en el proceso. El resultado, publicado en la revista *Elife Sciences*, ayuda a entender los mecanismos genéticos que garantizan el

CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
comunicacion@csic.es
www.csic.es/prensa

funcionamiento robusto del desarrollo embrionario, en concreto, de la formación de los órganos frente a posibles mutaciones ocasionales de algunos de sus componentes.

"Los ojos de todos los vertebrados, no importa si hablamos de un pez, una rana, un pájaro o un ser humano, se construyen de una forma muy parecida en el embrión en desarrollo. Esto se debe a que las instrucciones para su formación dependen de una red de genes que se ha conservado durante cientos de millones de años de evolución de las especies", explica el investigador **Juan Ramón Martínez Morales**, del CABD.

Un puñado de genes maestros controlan la activación de esta red y disparan, por tanto, la formación del ojo en el embrión. En el laboratorio del CABD-CSIC se enfocan en entender la función de algunos de estos genes maestros, los factores de transcripción Vsx1 y Vsx2, cuya mutación resulta en ceguera congénita tanto en humanos como en ratón. Su falta de función conduce durante el desarrollo fetal temprano a malformaciones graves del ojo -conocidas como microftalmia; es decir, ojo pequeño-, impidiendo más tarde la generación de un tipo de neuronas que es esencial para la función de la retina, las células bipolares.

Un funcionamiento robusto

"En este trabajo hemos estudiado la función de los genes Vsx en la formación del sistema visual en peces, para entender hasta qué punto su papel se conserva en todos los vertebrados", indica el investigador **Joaquín Letelier**. Para ello, han generado animales mutantes utilizando la herramienta de edición del genoma CRISPR/Cas9 en dos modelos de peces evolutivamente muy distantes (en torno a 200 millones de años): el pez cebra y el pez medaka. El trabajo demostró que, al igual que en humanos, los genes *vsx* desempeñan en peces un papel esencial en la diferenciación de las células bipolares de la retina, causando ceguera en los peces cuando estos genes Vsx están mutados.

Sin embargo, a pesar de lo descrito previamente en humanos y ratones, no detectaron malformaciones tempranas (microftalmia) en la retina de los mutantes de pez cebra. Para ahondar en este fenómeno, crearon análisis moleculares, los cuales revelaron un escenario de redundancia genética, en el cual la mutación de un gen maestro (no importa cuán importante sea individualmente), no basta para impedir la activación de la red completa y por consiguiente la formación de los ojos en esta especie.

"Este trabajo no sólo nos ha permitido generar modelos animales que nos permitirán profundizar en la función de los factores de transcripción Vsx1 y Vsx2, si no que ejemplifica un principio trascendente en biología: el principio de redundancia funcional. Como ocurre en el famoso juego Jenga, la eliminación de un bloque central de la *torre genética* que sustenta la formación de los ojos parece insuficiente para que el programa entero se desmorone", concluye el investigador **Martínez Morales**.

Este trabajo, por lo tanto, ayuda a entender los mecanismos genéticos que garantizan el funcionamiento robusto de los programas del desarrollo, y por tanto la formación de los órganos, frente a posibles mutaciones ocasionales de algunos de sus componentes. En los organismos vivos, a todas sus escalas de organización, funciona este principio de redundancia funcional, en el que cada proceso va atornillado simultáneamente por

mecanismos que funcionan en paralelo. “Por usar un símil, es lo mismo que ir con tirantes y cinturón: si falla uno, el otro sigue actuando y no permite que se bajen los pantalones (o haya defectos en los ojos, en este caso)”, concluye.

El trabajo muestra que el peso regulador de los genes Vsx varía sustancialmente entre las especies de vertebrados, poniendo el foco en la redundancia génica como mecanismo básico para mantener la robustez del programa de desarrollo de la retina en todo el grupo animal. Esta información es importante para comprender la etiología de las malformaciones oculares congénitas más comunes, como la microftalmia, la anoftalmia y el coloboma, que son el origen de las cegueras congénitas más comunes en humanos. El diagnóstico molecular, y quizás la futura terapia de este tipo de malformaciones, dependen de nuestra capacidad de descifrar la arquitectura de las redes genéticas que dirigen la formación de la retina en el embrión en formación.

Joaquin Letelier et al. **Mutation of *vsx* genes in zebrafish highlights the robustness of the retinal specification network**. *Elife Sciences*. DOI: 10.7554ElIFE.85594

CSIC Comunicación Andalucía y Extremadura

comunicacion@csic.es