

INFRAFRONTIER: modelos animales para investigar funcionalmente el genoma humano en la salud y la enfermedad

Julia Fernández, Lluís Montoliu.

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC),
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Raras (CIBERER-ISCIII), nodo español de EMMA-INFRAFRONTIER

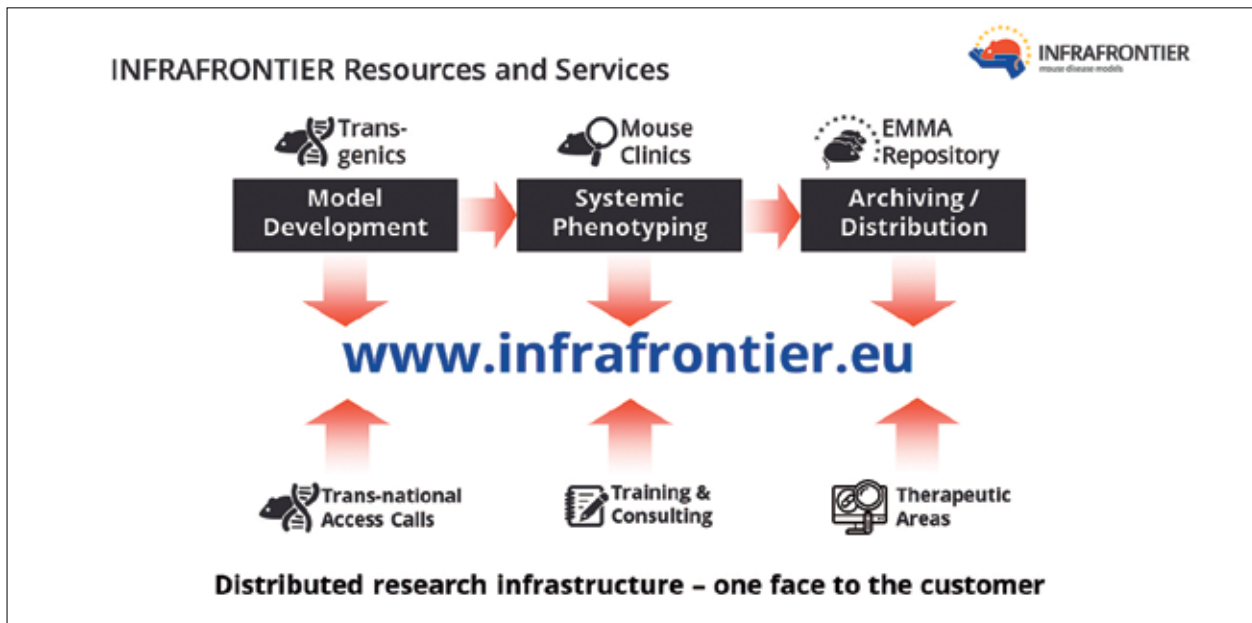
INFRAFRONTIER es una de las infraestructuras europeas incluidas dentro del área de ciencias de la vida y de la salud en ESFRI (*European Scientific Forum of Research Infrastructures*). INFRAFRONTIER es la infraestructura europea para la generación, fenotipado, archivo y distribución de modelos animales (fundamentalmente ratón) de enfermedades humanas. Se creó en 2006 y se convirtió en empresa sin ánimo de lucro bajo la ley alemana (GmbH) en 2013, radicada en el Helmholtz Zentrum de Munich. Infrafrontier GmbH está formada actualmente por siete miembros: Alemania, Grecia, Finlandia, República Checa, Francia, Suecia y el EMBL. Actualmente la empresa INFRAFRONTIER GmbH está en proceso de convertirse en una ERIC, como otras infraestructuras, para conseguir la adhesión del resto de países interesados, como España, que sin embargo no pueden adherirse con el status legal actual.

Más allá de los miembros fundacionales de INFRAFRONTIER GmbH existe el consorcio “Infrafrontier” que agrupa un conjunto de hasta 23 centros de investigación e instituciones europeas, distribuidas en 16 países, que han venido formando parte de sucesivos proyectos europeos financiados que han ido acometiendo alguno de los objetivos colectivos de la infraestructura Infrafrontier.

En primer lugar existe el Archivo Europeo de Ratones Mutantes (*EMMA, European Mouse Mutant Archive*), repositorio que se creó a finales del siglo pasado y que sigue siendo operativo a día de hoy, ya sin financiación de apoyo europeo desde Bruselas. EMMA está formado por 17 miembros (16 más INFRAFRONTIER GmbH) y está presente en 13 países. En España, el nodo español del consorcio EMMA-Infrafrontier está situado en el Centro Nacional de Biotecnología, bajo la dirección de Lluís Montoliu. Globalmente, el repositorio EMMA cuenta actualmente con más de 8.000 líneas de ratones mutantes de interés en biomedicina y es uno de los archivos de embriones y esperma criopreservados de ratón más importantes del mundo. Por ejemplo, en el nodo español

de EMMA-Infrafrontier en el CNB tenemos alrededor de 550 líneas de ratones mutantes, que constituyen diversos modelos de enfermedades humanas. Los servicios de EMMA incluyen la criopreservación y archivo de líneas de ratones mutantes de interés, de forma gratuita (solo se le pide al investigador que sufrague los gastos de envío de los ratones al nodo EMMA-Infrafrontier que se encargará de su criopreservación), tras ser aprobadas por un comité externo de evaluación científica del valor potencial de cada línea. La línea puede ser criopreservada como embriones y/o como esperma y pasa a ser ofertada a toda la comunidad científica. El investigador depositante puede solicitar hasta dos años de privacidad, durante los cuales esta línea no aparecerá en los listados públicos, mientras terminan las publicaciones y trabajos en marcha. Si existe alguna propiedad intelectual o industrial que deba preservarse la línea de ratón se asociará a un documento de acuerdo de transferencia de materiales (MTA) que deberá ser aceptado por los investigadores solicitante y depositante de la línea antes de que se produzca el envío de la misma. Los investigadores interesados en una línea pueden solicitarla en forma de embriones o esperma, o como ratones vivos, tras proceder a su revitalización en el nodo EMMA-Infrafrontier correspondiente. Estos servicios conllevan un coste, una tarifa de reposición del stock, que es más caro para recibir ratones vivos que para recibir material congelado, que es la vía preferente para remitir una línea de ratón a los investigadores interesados.

En segundo lugar, el consorcio Infrafrontier cuenta con varias clínicas de ratón en Europa capaces de abordar la fenotipación sistemática, completa, de cualquier línea de ratón mutante que se desee estudiar. Las clínicas de ratón principales se encuentran en Estrasburgo (Francia), en Munich (Alemania) y en Praga (República Checa), con actividad de fenotipación también abordada desde el centro Mary Lyon, en Harwell, Oxford (Reino Unido) y otros nodos de Infrafrontier, como el finlandés en Oulu. En todas ellas se realiza un fenotipado primario sistemático de todos los órganos y sentidos del ratón, que es común a todas las clínicas, y que permite descubrir,

**Figura 1**

Oferta de servicios de la infraestructura europea Infrafrontier.

a partir de una cohorte inicial con un número limitado de individuos, qué puede estar fallando o funcionando anómalamente en estos ratones. Se evalúan más de 500 parámetros agrupados en las siguientes nueve categorías: (1) neurología y comportamiento; (2) valores séricos y bioquímicos de la sangre; (3) dismorfología; (4) energía y metabolismo; (5) cardiología; (6) audición y visión; (7) sistema respiratorio y sistema inmunitario; (8) análisis adicionales en otros órganos, en función del modelo, y: (9) análisis histopatológico. Se puede acceder a los servicios de estas clínicas de ratón a través de dos formatos, como una colaboración científica o como una prestación de servicio asociada al pago de los mismos.

En tercer lugar, el consorcio Infrafrontier también permite obtener nuevos modelos animales, fundamentalmente ratones, pero también ratas en algunos nodos (Estrasburgo, Francia) por modificación genética, usando técnicas de transgénesis clásica, de generación de mutantes a través de células troncales embrionarias (ES) o con las últimas herramientas de edición genética CRISPR/Cas9 en alguna de sus múltiples variantes. El acceso a estos servicios tradicionalmente se ha realizado a través de TNA (acciones transnacionales, financiadas por la Comisión Europea), pero actualmente las prestaciones de estos servicios se abordan sufragando los costes de generación del modelo solicitado.

Finalmente, una parte importante de la labor que oferta el consorcio Infrafrontier tiene que ver con la formación, con la organización de cursos sobre los diversos aspectos de la genómica funcional del ratón, desde la generación de modelos a su fenotipación y archivo de los mismos. En este

sentido destacan los cursos organizados por los nodos de Estrasburgo y Harwell, junto con toda la oferta formativa lanzada desde el nodo situado en la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), en el que participan los investigadores Fàtima Bosch y Jesús Ruberte. Este último es el responsable del proyecto *PathBio*, centrado en la formación en anatomopatología del ratón, y, más en general, en la evaluación morfológica de los modelos animales generados.

El impacto de la infraestructura Infrafrontier puede medirse por las más de 2600 publicaciones científicas en las que los autores han usado alguno de los servicios del consorcio. Existen modelos animales para la investigación en cáncer, en enfermedades raras, y también con la COVID-19. Y se realiza un esfuerzo de transparencia para compartir con la sociedad en general los beneficios que supone realizar investigación científica con animales.

Todos los servicios de Infrafrontier son accesibles a través de un único portal: <https://www.infrafrontier.eu> ■

PARA LEER MÁS

- Ehlich H, Cater HL, Flenniken AM, Goncalves Da Cruz I, Mura AM, Ntafis V, Raess M, Selloum M, Stoeger C, Suchanova S, Vuolteenaho R, Brown SDM, Héroult Y, Hinttala R, Hrabě de Angelis M, Kollias G, Kontoyiannis DL, Malissen B, McKerlie C, Sedláček R, Wells SE, Zarubica A, Rozman J, Sorg T. "INFRAFRONTIER quality principles in systemic phenotyping". *Mamm Genome*. 33(2022) 120-2.
- Raess M, de Castro AA, Gailus-Durner V, Fessele S, Hrabě de Angelis M; INFRAFRONTIER Consortium. "INFRAFRONTIER: a European resource for studying the functional basis of human disease". *Mamm Genome*. 27(2016):445-50.