

L'embrió inconformista: com influeix en l'evolució el desenvolupament embrionari

García-Fernàndez, Jordi

Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística, Universitat de Barcelona, i Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB)

L'Evo-Devo, o Evolució del Desenvolupament, és una disciplina formalment nascuda el 1994. No obstant, ja en Darwin creia que l'Embriologia Comparada, i la semblança entre embrions eren claus per determinar parentius evolutius, malgrat els adults fossin molt diferents. No obstant, el Segle XX va viure el divorci entre l'Evo (pels seus descendents directes, els genetistes) i la Devo. No va ser fins els anys 80 del segle passat, amb el descobriment dels gens del desenvolupament, que es va produir la reconciliació, en donar-se compte que els gens del desenvolupament estaven molt conservats en organismes molt diferents. Després d'un època dorada d'anar descobrint més i més gens conservats, va sorgir la nova pregunta, la del Segle XXI: si estan tant conservats, com es que un cuc, una mosca, o nosaltres mateixos, som tant diferents?

Aquesta és la gran pregunta de l'Evo-Devo actual, resposta només parcialment, i per a exemples molt concrets, com l'absència d'extremitats a les serps, l'evolució dels becs dels pinsans, o hipòtesis molt generals sobre l'origen dels vertebrats, o dels mamífers euteris. Subtils canvis en regions reguladores, petits canvis en el procés de maduració del RNA, fenòmens poc entesos com el RNA editing... tots ells, en el fons, el que provoquen son petits canvis en xarxes gèniques reguladores, fent-les diferents, més complexes, asincròniques.... en altres paraules, "jugant" amb la caixa d'eines del desenvolupament, que és comú a tot o quasi tots el Regne Animal. Jugueteix que sovint s'esmenta amb la paraula "tinkering". Un capítol apart, del que en parlarem, i més en aquest 2020, són les troballes Evo-Devo en un dels grups de mamífers més estès i de més èxit evolutiu, els ratpenats.

La pregunta que es planteja als estudiants és la següent:

Amb el que has après sobre Evo-Devo i els mètodes experimentals i teòrics que s'empren, decideixes plantejar un projecte de recerca de ciència bàsica que, d'alguna manera, pogués redundar en el futur en estratègies que permetessin curar, millorar o impedir que els humans pateixin la COVID-19.

1. Covid-19 des de l'evo-devo

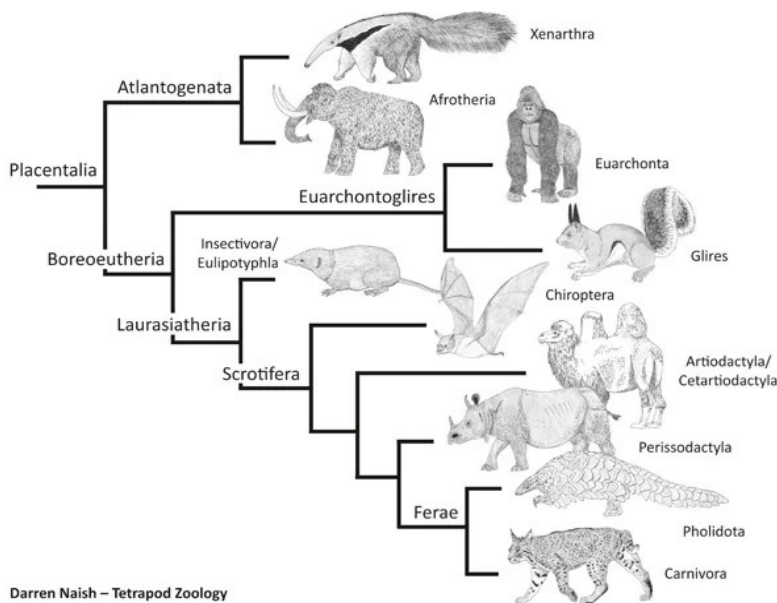
Casabona, Elisenda ; Montané, Pau

Biologia

El SARS-Cov-2 té un embolcall que és una bicapa lipídica i unes glicoproteïnes anomenades spike. Dins d'aquestes proteïnes trobem la S1 i la S2. Aquestes proteïnes quan s'uneixen amb el receptor de les cèl·lules de l'hoste fa que furina s'uneixi al furin cleavage site de l'spike. S1 s'encarrega de la unió amb el receptor de les cèl·lules de l'hoste i després S2 promou la fusió entre les membranes del virus i de l'hoste, cosa que permet l'entrada del material genètic del virus a la cèl·lula facilitant la infecció.

La furina és un enzim codificat pel gen *FURIN*. La seva funció és activar proteïnes en estat latent, "tallant-les". En el SARS-Cov-2 el que fa és tallar les proteïnes de l'spike S1 i S2, a través del furin-cleavage site, cosa que facilita molt més la fusió de les membranes de la cèl·lula hoste i el virus. Només el SARS-Cov-2 té aquest furin-cleavage site, la resta de virus SARS, no en tenen.

Observem la filogènia dels placentaris. Com veiem els Euarchonta són un superordre de mamífers dins dels quals hi ha els primats, incloent a l'humà. L'ancestre comú entre els Quiròpters, és a dir els ratpenats, i els Euarchonta es remunta fa 65Ma.



Darren Naish – Tetrapod Zoology
<http://blogs.scientificamerican.com/tetrapod-zoology/>

A diferència de la furina humana, la furina de *P. alecto*, el ratpenat de la fruita, té una variació d'aminoàcids específics a l'extrem C-terminal (El Najar F., Lampe L. 2015). Segons l'evo-devo, en l'arbre filogenètic, la majoria de diferències es deuen a variacions a les regions promotores i no al codi genètic en sí.

Aquestes diferències poden modificar la susceptibilitat d'aquests a les infeccions dels virus degut a que variï la facilitat amb la que es fusionen ambdues membranes. Podria ser que als ratpenats no els afecti tant SARS-Cov-2.

2. Evolutionary Development Biology

Lorenzo, Marina; Marí, Helena; Nuñez, Helena; Vieiros, Melina

Biologia

Antecedents: L'evolució és el canvi en la morfologia que es regula per l'activació diferencial en l'espai i en el temps dels gens de desenvolupament, cosa que implica doncs que la evolució i el desenvolupament es troben íntimament lligades. Les variacions de les zones reguladores CRE és un dels principals mecanismes de formació de xarxes gèniques, estudiades i comparades intensament per entendre les variacions evolutives.

Rellevància: En el context actual salta a la vista la necessitat i urgència que hi ha per trobar una cura o mesura preventiva efectiva pel coronavirus. Ens trobem davant una crisi econòmica, social i del propi sistema productiu que deixa la societat amb una sensació de desemparament que no tenia des de molt temps enrere. Una vacuna o cura pel factor desencadenant no només salvaria moltes vides sinó que donaria una sensació de control que fa temps que s'ha perdut.

Resposta: És d'esperar que la solució a la Covid-19 no es presenti fins la trobada d'una vacuna efectiva. S'ha observat però, que els ratpenats no són àmpliament subjectes a contraure aquesta infecció i tenen una menor quantitat de transposons al genoma en relació a la resta de mamífers però una major quantitat de fragments vírics. Considerem aquest últim aspecte molt interessant, doncs genèticament parlant sembla una analogia al sistema immune dels bacteris, CRISPR, amb el qual seria realment interessant fer una comparació. En el cas dels ratpenats, a més, s'han identificat un tipus de gens de resposta immune, els gens AZ, dels quals en tenen múltiples còpies i s'intueix que estan relacionats amb la resistència als virus i la invasió dels transposons. Seguint aquesta informació, la nostra proposta és que s'estudii les proteïnes codificades pels gens AZ o quines s'uneixen a aquestes, per veure el seu efecte sobre el sistema immune dels ratpenats. L'estudi es realitzaria amb ratpenats als quals es neutralitzaria el producte proteic d'aquests gens AZ, en uns en el moment de la infecció (utilitzant ssRNA), en altres des del moment de naixement amb el sistema Cre-LoxP (s'escindiria el gen complet) i un grup control amb els gens AZ i el seu producte intacte. En el grup sense els gens AZ a més, es podria estudiar l'efecte d'aquests sobre el desenvolupament. Amb aquest estudi es podria trobar proteïnes clau pel sistema immune dels ratpenats i investigar a partir d'això, possibles aplicacions amb aquestes per fer una cura pel coronavirus als humans.

3. El retrovirus dins de l'evodevo

Catasús, Magí; Garcia, Aina; Mañé, Oriol; Quintillà, Rosa;

Biología

Per tal de determinar relacions filogenètiques, avui en dia és impossible entendre per separat l'evolució, la biologia del desenvolupament i la biologia molecular. De la cooperació entre aquestes, n'ha resultat l'evodevo, un camp d'estudi interdisciplinari que ha permès molts avenços.

Se sap que els gens AZ, presents en els ratpenats, ajuden a millorar la resposta immunitària augmentant la resistència als virus i la infecció per transposons. Per tal de poder millorar la resposta immunitària dels humans en front al Sars-CoV-2 hem pensat en el següent projecte: El coronavirus infecta anclant-se amb la proteïna S-Spike a les proteïnes AC2 de les cèl·lules humanes. Així doncs, una opció podria ser crear un virus amb la mateixa càpsula que el Sars-CoV-2, per tal d'enfocar el tractament específicament a les cèl·lules susceptibles a ser infectades per aquest virus. Però enlloc d'incorporar el material genètic per fer generar una infecció, podria incorporar els gens capaços de sintetitzar les proteïnes AZ, i així poder millorar així la resposta immunitària.

4. Seminari Evo-Devo

Egea Cortes, Andrea

Biologia

Gràcies als estudis que s'han fet dels ratpenats, es sap que presenten un sistema immune que els hi confereix resistència als virus. Partint d'aquest coneixement, es podria fer un estudi més detallat sobre els gens que estan implicats en aquesta immunitat, per veure de quina manera aquests gens estan implicats en la resistència als virus. Un cop detallada la implicació d'aquests gens i sabent que és el que provoca la resistència, es podrien investigar tractaments farmacològics que actuïn davant d'una infecció vírica igual que ho fa el sistema immunitari dels ratpenats.