

Evo-Devo: HACIA UN NUEVO PARADIGMA EN BIOLOGÍA EVOLUTIVA

Ramón Muñoz Chápuli

Catedrático del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga

«¿Cómo viene al mundo la novedad? ¿Cómo nace? ¿De qué fusiones, traducciones, afiliaciones está hecha? ¿Cómo sobrevive, extrema y peligrosa como es?...»
Salman Rushdie

Así, a primera vista, hablar de las relaciones entre evolución y desarrollo embrionario puede resultar parecido a aquello del tocino y la velocidad: Nada que ver. Sin embargo, en dos momentos históricos el estudio de la evolución y el del desarrollo embrionario han marchado en paralelo. Uno fue el último tercio del siglo XIX, como luego veremos. El otro lo estamos viviendo desde hace algunos años. Probablemente este momento actual sea recordado por los futuros historiadores de la ciencia como el del origen de un nuevo paradigma en Biología Evolutiva y, por ello, merece un hueco en este número 100 de *Encuentros en la Biología*, dedicado al futuro de nuestra disciplina. Esta nueva síntesis ha recibido el nombre de «Evo-Devo» (por *Evolution and Development*) y vamos a intentar resumir aquí las claves de su origen y sus fundamentos. Los interesados en la cuestión tienen a su disposición un excelente número especial de la revista española *International Journal of Developmental Biology* (volumen 47, número 7/8, 2003; <http://www.ijdb.ehu.es/03078contents.htm>), coordinado por Jaume Baguñá y Jordi García-Fernández, que constituye la mejor puesta al día disponible actualmente sobre este tema.

Para situar la cuestión, podemos partir de la aproximación que hace un teórico como Soren Løvtrup acerca de las cuatro teorías que residen en el núcleo de la teoría evolutiva [Løvtrup: *Darwinism: Refutation of a Myth*. Croon Helm, N.Y. (1987)]:

- La teoría sobre la *realidad* de la evolución. Es decir, la evolución es un fenómeno real. Para esta teoría existe un consenso absoluto al menos en el campo científico (excluyendo fundamentalistas de todo tipo).

- La teoría sobre la *historia* de la evolución. Es decir, el conjunto de inferencias e hipótesis acerca del parentesco entre los seres vivos.

- La teoría sobre el *mechanismo* de la evolución. Aquí puede haber mucho menos consenso, y de hecho es mucho lo que ignoramos al respecto. De forma muy perspicaz, Løvtrup separa aquí dos teorías:

- La teoría sobre el *origen* de la novedad. ¿Cómo surgen las novedades a lo largo de los linajes?

- La teoría sobre la *supervivencia* de la novedad. El individuo o los grupos de individuos que exhiben esta novedad deben sobrevivir, reproducirse y transmitirla a las generaciones siguientes.

Tratemos del *origen* de la novedad. Charles Darwin

y Alfred Russell Wallace coincidieron en proponer un mecanismo evolutivo que hacía énfasis en la *supervivencia* de la novedad, pero pasaba de puntillas por su *origen*. La constatación de que la mayor parte de la progenie no llegaba a la edad adulta, junto con la idea de la «supervivencia del más apto» llevaron a la propuesta de que, en la «lucha por la vida», se seleccionarían las variedades más ventajosas, lo que implicaría un cambio morfológico a lo largo de las generaciones. Por supuesto, no existían muchas ideas acerca del origen de las «variedades más ventajosas», sobre todo teniendo en cuenta que no se conocían los trabajos de Mendel en esa época.

A pesar de ello, las ideas seleccionistas originaron un primer «matrimonio» entre evolución y desarrollo embrionario. Ernst Haeckel se propuso desde su cátedra de Jena la gran síntesis de todas las disciplinas biológicas utilizando la teoría evolutiva como amalgama. Con este propósito Haeckel fundó una nueva disciplina, la Ecología. Fue mucho menos afortunado su famoso intento de *explicar* el desarrollo embrionario a partir de la evolución. Según Haeckel, la selección de una variante morfológica la incorporaba al proceso de desarrollo del animal. Sus descendientes incorporarían nuevas variantes y así, a lo largo del tiempo, se iría creando una sucesión de formas que serían recapituladas (repetidas) en el desarrollo embrionario. Haeckel calificó esta idea de «Ley Biogenética Fundamental» y la enunció de esta forma: «La ontogenia recapitula la filogenia». La idea era original y atractiva, sobre todo porque explicaba fenómenos misteriosos. Por ejemplo, ¿por qué en el desarrollo de los mamíferos o las aves existe una etapa embrionaria pisciforme, con sus arcos branquiales y todo? Por ello, la Ley Biogenética gozó de un cierto éxito en el último tercio del siglo XX.

En 1900 se produjo un acontecimiento que cambió el rumbo, no sólo de la teoría evolutiva, sino el de toda la Biología del siglo XX. Se redescubrieron las leyes de Mendel y, con ellas, la existencia de factores precisos que determinaban la herencia de los caracteres, factores que años después se denominaron «genes». Esta constatación implicaba dos corolarios. ¿Cuál era la naturaleza fisicoquímica y la localización de dichos factores? Responder a esta pregunta llevó medio siglo, hasta el artículo de Watson y Crick sobre la doble hélice. La segunda consecuencia fue: si hay factores que determinan la herencia de los caracteres, los cambios en dichos factores originarán cambios heredables en los caracteres, es decir, evolución. Así fue cómo, mucho antes de que se conociera la naturaleza de los genes,

De Vries formuló la «teoría de la mutación» en 1903. En un cambio pendular, de una teoría que se ocupaba básicamente de la *supervivencia* de la novedad, se pasó a una teoría que trataba exclusivamente del *origen* de la novedad. Lo siguiente es historia y no vamos a desarrollarla aquí. En los años 30 se produjo la síntesis entre selecciónismo darwiniano y mutacionismo genético, dando lugar al paradigma neodarwinista en el que se ha movido la teoría evolutiva durante la mayor parte del siglo XX. Una de las consecuencias de todo esto fue el descrédito en el que cayó la Ley Biogenética y el divorcio entre evolución y desarrollo embrionario. Ni los biólogos evolutivos precisaban del desarrollo, ni los embriólogos se sentían interesados por la evolución o por los genes.

No faltaron valientes heterodoxos que intentaron ir contracorriente. Garstang llegó a dar la vuelta al argumento de Haeckel, afirmando, en 1922 «La ontogenia no recapitula la filogenia; la crea». Dos décadas después, dos extraordinarios biólogos criticaron directamente la ortodoxia neodarwinista. El alemán Richard Goldschmidt no creía que la acumulación de pequeñas mutaciones pudiera generar la ingente diversidad de los seres vivos. El motor de la evolución serían «cambios heredables en el desarrollo», explicables por «macromutaciones», reordenaciones cromosómicas o mutaciones en genes clave para la regulación del desarrollo. Este último concepto fue desarrollado por Conrad H. Waddington. Según él, el desarrollo podría representarse por un «paisaje epigenético», un paisaje formado por valles y crestas por el que desciende una bolita. El desarrollo quedaría canalizado por el fondo de los valles. Se podrían tolerar las pequeñas variaciones de la trayectoria (la bolita es reconducida al fondo), pero si dichas variaciones alcanzan un cierto umbral o se producen justo en la divisoria entre dos valles, el resultado final puede ser muy diferente al esperado.

Fueron propuestas audaces e inteligentes, pero formuladas en un mal momento. El problema era la ignorancia reinante sobre el control genético del desarrollo. Por eso, fue a partir de los 80 cuando el progresivo conocimiento de dicho control vendría a aproximar de nuevo evolución y desarrollo, llevando al nacimiento de la **Evo-Devo**. Los descubrimientos y las propuestas teóricas se sucedieron rápidamente. Stephen Jay Gould y Niles Eldredge habían propuesto a principios de los 70 su modelo de los equilibrios interrumpidos. Según ellos, el registro fósil en general mostraba linajes muy poco variables a lo largo del tiempo, con episodios bruscos de aparición de nuevos linajes. Esto encajaba mal con la idea neodarwinista de la acumulación progresiva de pequeñas variaciones. Sin embargo, se ajustaba perfectamente a la idea de «canalización del desarrollo» de Waddington. Por otro lado, las sorpresas fueron continuas cuando comenzaron a desvelarse los genes implicados en las primeras fases del desarrollo. El número de dichos genes era increíblemente reducido y las homologías entre genes de diferentes organismos eran muy frecuentes. Los genes del complejo *Hox*, por

ejemplo, se encargan de organizar el eje anteroposterior de todos los animales bilaterales. *Pax-6* dirige la formación de ojos en mamíferos, insectos y cefalópodos, aunque los ojos resultantes sean completamente diferentes. Los genes que determinan el eje dorsoventral de vertebrados y *Drosophila* son los mismos, aunque estén invertidos (nuestro vientre corresponde al dorso de *Drosophila* y viceversa!). La organización del ala de *Drosophila* cuenta con los mismos genes que organizan el miembro par de tetrápodos. Además de esto, quedó cada vez más de manifiesto el fenómeno de co-opción o reclutamiento genético, es decir, determinados sistemas de señalización celular aparecen una y otra vez organizando procesos de desarrollo muy diferentes entre sí. Los ejemplos son muy numerosos: las BMP (*bone morphogenetic proteins*) son factores de crecimiento de la super familia TGF β y participan en la morfogénesis del hueso, como su nombre indica, pero también en la determinación del área ventral de vertebrados, la del área dorsal del tubo nervioso o en el origen de la cresta neural. Los genes *Hox* organizan el patrón anteroposterior, como ya hemos dicho, pero también el eje proximodistal del miembro de vertebrados. Las señales de las familias *Notch*, *Hedgehog*, *Wnt* y *TGF β* se utilizan una y otra vez durante el desarrollo en procesos muy variados.

La ingente diversidad morfológica de los animales está generada por un número muy reducido de sistemas de genes. Esto lleva al concepto de «caja de herramientas genética», el recurso reiterado a dichos sistemas genéticos para la construcción del cuerpo del animal. Pero esto implica que pequeñas variaciones en estos sistemas pueden ser origen de importantes novedades morfológicas.

Y de hecho lo son. Hoy día conocemos muchos ejemplos de asociación entre diversidad morfológica y variaciones en genes del desarrollo. Por ejemplo, el hecho de que los dípteros tengan dos alas en lugar de las cuatro habituales en insectos se debe a la actividad de un solo gen, *Ultrabithorax*, que reprime genes responsables de la morfogénesis del segundo par de alas. La ausencia de patas anteriores en serpientes se debe a que el área de expresión de los genes *HoxC6* y *HoxC8* se ha extendido hacia delante. Por otro lado, la formación de los dedos en tetrápodos se asocia a la aparición de un nuevo dominio distal de expresión de *HoxD11* y *HoxD13*, responsables de la formación de ejes de condrificación en la aleta de los peces.

Con todos estos antecedentes, Evo-Devo se ha ido consolidando en la última década, con la aparición (o cambio de título) de revistas científicas (*Development, Genes and Evolution*, *Evolution and Development*), sociedades científicas, congresos, etc. Su objetivo fundamental es el de establecer las bases genéticas de las grandes innovaciones evolutivas o, dicho de otra forma, relacionar los cambios que se localizan en el origen de los grandes grupos con cambios en patrones espaciales o temporales de expresión de los genes relevantes para el desarrollo. Es importante señalar que la Evo-Devo

no refuta en modo alguno el neodarwinismo, sino que lo completa en el marco de una teoría evolutiva mucho más comprensiva. Para entender esto es útil distinguir entre microevolución y macroevolución. El primer proceso, basado en mecanismos neodarwinistas de mutación y selección, sería gradual y estaría implicado en el ajuste fino de los organismos a su medio ambiente. La macroevolución, en cambio, consistiría sobre todo en innovaciones evolutivas generadas a partir de cambios en los genes reguladores del desarrollo.

En el futuro asistiremos, sin duda, al establecimiento de correlaciones sorprendentes entre novedades evolutivas y actividad de genes responsables del desarrollo. Y de forma más apasionante aún, tal vez podamos hablar de Evo-Devo

experimental. La imaginación aquí no conoce límites. Por ejemplo, los factores dpp/BMP se expresan radialmente en la larva de cnidarios pero definen el eje dorsoventral en animales bilaterales. ¿Qué pasaría si fuéramos capaces de forzar una expresión polarizada, no radial, en la larva de un cnidario? ¿Y si además activamos genes que inducen mesodermo? ¿Obtendríamos un organismo bilateral en el laboratorio? Es sólo un experimento mental, sin garantías de que podamos desvelar lo que realmente ocurrió en el origen de los animales bilaterales, pero ilustra bien no sólo las posibilidades de una Evo-Devo experimental sino también lo que nos puede deparar el futuro de la Biología Evolutiva y del Desarrollo.

LAS CÉLULAS MADRE, UNA TECNOLOGÍA Y UNA REALIDAD CIENTÍFICA SINGULAR

José Becerra Ratia

Catedrático de dpto. de Biología Celular, Genética y Fisiología, Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga.

El sueño del hombre, en lo que a la biología regenerativa se refiere, ha sido regenerar tejidos nuevos a partir de los viejos, es decir imitar lo que algunos animales consiguen de forma natural: la regeneración de forma y función de tejidos y órganos lesionados. Mientras tanto la biónica con el desarrollo de toda clase de artíluguos diseñados para recuperar funciones perdidas (prótesis de todo tipo, mecanismos electrónicos, etc.) y los transplantes de órganos y tejidos a partir de donantes vivos o muertos, cubren el hueco sin dejar de lado el sueño hasta ahora imposible. Pero, como dijo Victor Hugo «no hay nada tan poderoso como una idea cuyo momento ha llegado». La moderna biología, los avances de la biología del desarrollo y, sobre todo, lo que se intuye detrás de la tecnología que gira entorno a las células madre (CM) y la bioingeniería tisular, han abierto un camino de esperanza cuyo final sólo se atisba. La vieja idea de conseguir la regeneración de tejidos y órganos por si mismos se está haciendo realidad, su momento ha llegado.

Los experimentos realizados en la Universidad de Wisconsin (Thomson et al. *Science* 282:1145-1147. 1998) por los que las células de la masa interna del blastocisto temprano humano (5-7 días) pueden cultivarse, expandirse y dirigir su diferenciación hacia diferentes tipos celulares procedentes de las tres hojas blastodérmicas (pluripotencia), abrieron un camino y revalorizaron un concepto, el de célula madre o troncal (*stem cell*): célula capaz de autoperpetuación y diferenciación hacia linajes diversos.

Tras estos hechos surge la polémica sobre el uso de embriones humanos en investigación y, tras la polémica, ráfagas de luz que alumbran un camino apasionante. Junto al hecho indudable de la pluripotencialidad de las células madre embrionarias (CME) emergen las células madre del adulto o somáticas (CMA) cuya pluripotencialidad

se discute pero cuya multipotencialidad ya las coloca en posición ventajosa, sobre todo por la ausencia de problemas éticos y morales y por las ventajas que supone la posibilidad de terapias antológicas, siempre deseables.

Las CMA se consideran células con cualidades de embrionaria que quedan como pobladoras de los tejidos adultos, en los que realizan recambios naturales que aseguran la correcta biología de órganos y tejidos durante toda la vida del individuo. A los ejemplos tan conocidos como la regeneración cotidiana de la piel o la continua reposición de células sanguíneas, a partir de CM de los estratos basales del epitelio cutáneo o de la médula ósea, respectivamente, hay que unir ahora otras posibles reparaciones del tejido nervioso o miocárdico a partir de CM residentes en ambos tejidos. La presencia de CM en estos tejidos, y en muchos otros, está siendo comprobada día a día y la participación de las mismas en procesos regenerativos locales queda fuera de toda duda.

A la multipotencialidad de las CMA, ya de por sí un hecho relevante y lleno de posibilidades, según la cual, estas células son capaces de diferenciarse hacia diferentes linajes, pero siempre dentro de la hoja embrionaria de la que procede el tejido en el que se encuentran, hay que unir ciertas «transgresiones» a la norma. Es decir, cada día son más los datos que indican, por ejemplo, que a partir de CM hematopoyéticas (mesodérmicas) pueden obtenerse neuronas (ectodérmicas) o células hepáticas (endodérmicas); y al contrario, a partir de CM del sistema nervioso central o del hígado pueden obtenerse células diferenciadas capaces de repoblar otros tejidos correspondientes a hojas blastodérmicas diferentes. Esto es, la «gran ventaja» de las CME puede ser conquistada también por las CMA.