

# La mosca de la fruita com a sistema model en l'estudi de malalties humanes

Grup de Biologia de Desenvolupament de *Drosophila*

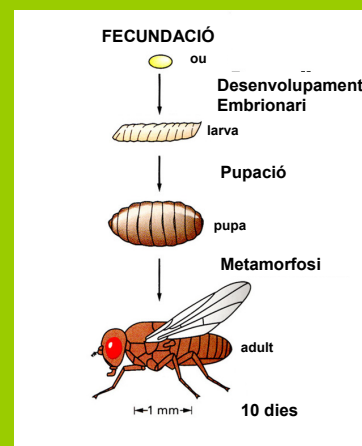


## La mosca i els humans, tan diferents i tan semblants

### Per què la mosca?

Els estudis que s'han fet amb *Drosophila melanogaster*, «la mosca de la fruita», durant una gran part del segle passat han permès de desxifrar moltes de les bases de la biologia del desenvolupament.

- És l'organisme multicel·lular més ben conegut genèticament.
- Castle en va fer els primers estudis el 1901. No gaires anys més tard, després del redescobriments dels treballs de Mendel, en el laboratori de Morgan, es reconeix com un animal experimental ideal per elaborar estudis genètics perquè:
  - té una mida petita
  - és fàcil de mantenir
  - el temps de generació és curt (s'aconsegueix una nova generació cada deu dies)
  - té una descendència considerable
  - té un nombre reduït de cromosomes (4)
  - és fàcil de mapar gens en els cromosomes politéncics gegants de les seves glàndules salivals.
- A més, la possibilitat d'induir i seleccionar mutacions que afecten determinats processos ha estat de gran utilitat en l'aïllament de molts gens fonamentals en processos de desenvolupament.
- D'altra banda, en els darrers vint anys s'han anat introduint noves tècniques moleculars que han contribuït a facilitar i incrementar considerablement el nostre coneixement del desenvolupament de *Drosophila*.



Cicle vital de la mosca de la fruita

## Comparació de gens mosca vs. humans

*Drosophila melanogaster* és un dels models animals més versàtils en l'estudi de gens involucrats en malalties humanes, incloent-hi alteracions neurològiques i de desenvolupament, càncer, malalties cardiovasculars, afeccions metabòliques i també gens necessaris per al funcionament dels sistemes visual, auditiu i immunitari.

Moltes de les vies genètiques de desenvolupament en vertebrats i invertebrats s'han mantingut pràcticament intactes al llarg de l'evolució. Això ha permès estudiar processos biològics de vertebrats, com ara els humans, a partir de resultats obtinguts en la mosca de la fruita.

Així doncs, es poden estudiar en la mosca malalties que afecten interaccions entre cèl·lules que donin lloc a defectes en la formació o funció de diferents òrgans i els resultats obtinguts es poden extrapolar als éssers humans.

### Categories de malalties humanes estudiades en *Drosophila melanogaster*

MALALITIA	GEN HUMÀ	GEN DROSOPHILA	FENOTIP DROSOPHILA
<b>MALFORMACIONS:</b>			
Synpolydactyly		<i>HOXD13</i>	<i>Abd-B</i> Defectes en la regió posterior
Single bone in zeugopod		<i>HOXD3-HOXD13</i>	<i>Abd-B</i> Defectes en la regió posterior
Hand-foot-genital syndrome		<i>HOXA13-HOXA11-13</i>	<i>Abd-B</i> Defectes en la regió posterior
Aniridia		<i>PAX6</i>	<i>ey, toy</i> Pèrdua d'ulls
Townes-Brocks syndrome		<i>SALL1</i>	<i>salm</i> Neurodegeneració
Saethre-Chotzen syndrome		<i>TWIST1</i>	<i>twi</i> Defecte en el desenvolupament de la musculatura
Pfeiffer syndrome		<i>FGFR1, FGFR2</i>	<i>htl</i> Malformació cardíaca
Apert syndrome		<i>FGFR2</i>	<i>htl</i> Malformació cardíaca
Crouzon syndrome		<i>FGFR3</i>	<i>htl</i> Malformació cardíaca
Saethre-Chotzen syndrome-like		<i>FGFR3</i>	<i>htl</i> Malformació cardíaca
Alagille syndrome		<i>JAG1</i>	<i>Ser, Df, Notch</i> Hipertrofia del sistema nerviós
Spondylocostal dysostosis		<i>DLX3</i>	<i>Df, Notch</i> Hipertrofia del sistema nerviós
Primary congenital glaucoma		<i>CYP11B1</i>	<i>Cyp18a1</i> Defecte en la síntesi d'hormones
<b>MALALTIES CARDÍAQUES</b>			
Congenital heart disease		<i>NKX2-5</i>	<i>tin</i> Malformació cardíaca
		<i>GATA4</i>	<i>pnr</i> Malformació cardíaca
Holt-Oram syndrome		<i>TBX5</i>	<i>Doc1-Doc3</i> Malformació cardíaca
DuGeorge syndrome		<i>TBX1</i>	<i>org-1, bi</i> Malformació cardíaca
Venous malformations		<i>TEK</i>	<i>htr</i> Malformació cardíaca
<b>DEFECTES NEUROLÒGICS</b>			
Spinocerebellar ataxia		<i>SCA6</i>	<i>cac</i> Alteracions locomotores
		<i>SCA14</i>	<i>inaC, Pkc53</i> Alteracions locomotores
		<i>SCA17</i>	<i>Tbp</i> Alteracions locomotores
Huntington disease		<i>HD</i>	<i>huntingtin</i> Defectes neurals
Spinal and bulbar muscular atrophy 3		<i>AR, EBR</i>	<i>syp</i> Defectes en el comportament
Parkinson disease		<i>PARK2</i>	<i>park</i> Defectes neurals
		<i>PARK5</i>	<i>Uch</i> Defectes neurals
		<i>NRAA2</i>	<i>Hr-38</i> Defectes neurals
		<i>MAPT</i>	<i>tau</i> Defectes neurals
Alzheimer disease		<i>PSEN1, PSEN2</i>	<i>Psn</i> Neurodegeneració
		<i>APP</i>	<i>App1</i> Neurodegeneració
<b>CÀNCER</b>			
Tuberos sclerosis		<i>TSC1, TSC2</i>	<i>tscl, tsc 2</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Endometrial carcinoma		<i>PTEN</i>	<i>Pten</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Renal cancer lines		<i>SAV1</i>	<i>sav</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Bladder and colorectal cancer		RAS family genes	<i>Ras85D</i> Defectes en la proliferació cel·lular
B-cel·l leukemia		<i>CCND1</i>	<i>CycD</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Melanoma		<i>CDK4</i>	<i>Cdk4</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Retinoblastoma		<i>RBI</i>	<i>Rbf, Rbf2</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Hepatocellular carcinoma		<i>TP53</i>	<i>hth</i> Defectes en la proliferació cel·lular
Ectodermal dysplasia		<i>TP73L</i>	<i>hth</i> Defectes en la proliferació cel·lular

# Algunes generalitats sobre el desenvolupament de la mosca

## Els gens *homeòtics*, gens clau del desenvolupament

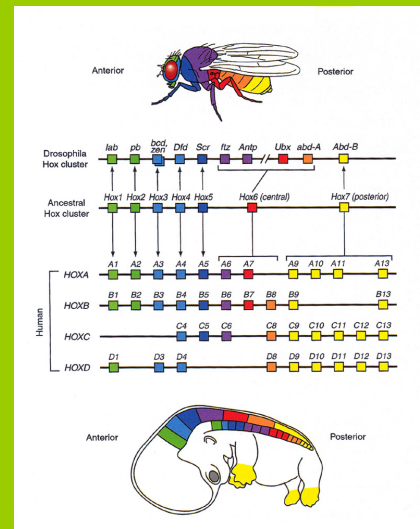
El terme *homeosi* fou proposat per Bateson (1894) per descriure la transformació d'una estructura del cos en una altra durant el desenvolupament.

Els gens homeòtics són els responsables de subdividir el cos en l'eix anteroposterior dels animals i alhora determinen la identitat de les diferents parts del cos; a grans trets, són els responsables de la subdivisió del cos en les seves parts: cap, tronc i cua.

La seqüència d'aquests gens, i també la seva funció, s'han conservat molt al llarg de l'evolució.

**Així, els gens que determinen la identitat i el desenvolupament del cap de la mosca són els mateixos que especifiquen el desenvolupament del cap en els éssers humans.**

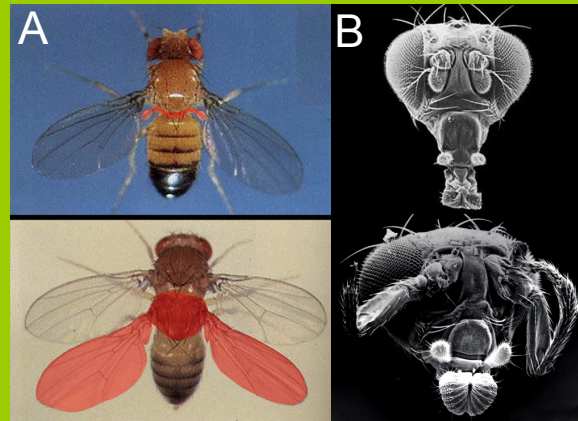
Molts casos de duplicació al llarg de l'evolució han fet que els mateixos gens es trobin en un nombre més gran de còpies en animals més complexos com els vertebrats que en els invertebrats, com ara la mosca.



Comparació dels gens *Hox* entre la mosca i els humans

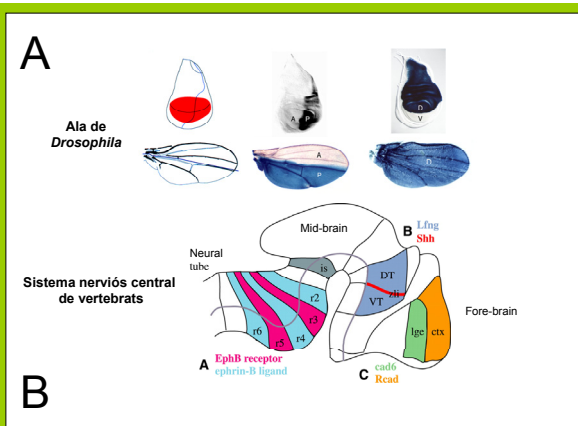
## Les transformacions, una altra font d'informació

Una de les aberracions del desenvolupament més intrigants és la transformació d'una de les parts del cos en una altra. Aquest tipus de transformacions es coneixen com a **transformacions homeòtiques**. En *Drosophila* s'han trobat diverses transformacions d'aquest tipus, com ara la transformació del tercer segment toràcic i els balancins (ombrejats en vermell) en el segon segment toràcic i les ales en la mutació anomenada *Ultrabithorax* (A), o la transformació de les antenes en potes en el mutant anomenat *Antennapedia* (B).



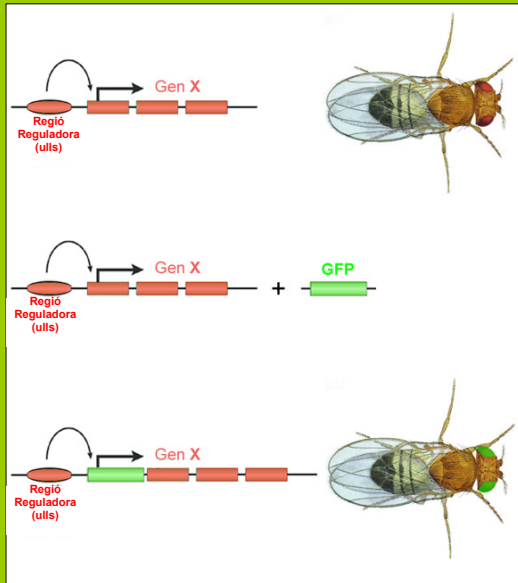
Durant el desenvolupament dels organismes pluricel·lulars les cèl·lules no només han de proliferar i diferenciar-se sinó que també s'han d'agrupar en diferents teixits. A més a més, sovint diferents grups de cèl·lules en un mateix teixit se segreguen els uns dels altres i no es tornen a barrejar. Alguns teixits del cos dels invertebrats, com ara l'ala de *Drosophila* (A) o el sistema nerviós central (SNC) dels vertebrats (B), se subdivideixen en diferents grups de cèl·lules que no es barregen i que s'anomenen *compartiments*.

## Compartiments en l'ala i el sistema nerviós central de vertebrats



# Com estudiem els gens de la mosca?

## Les proteïnes fluorescentes com a delatores de l'expressió de gens

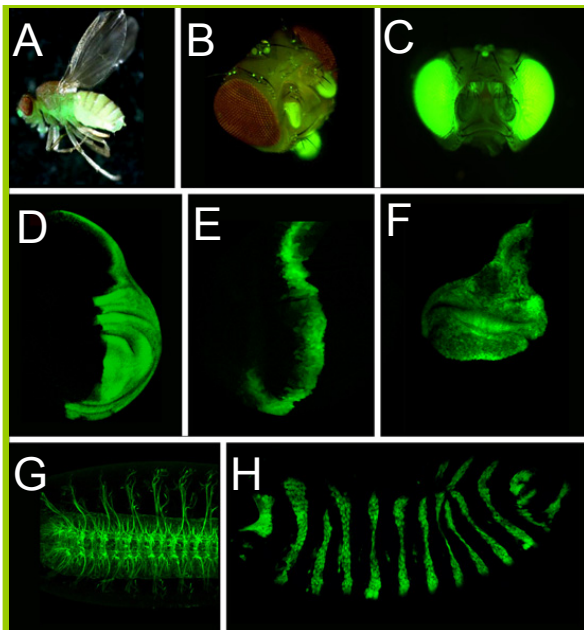


Els gens, segons la seva funció, s'expressen en uns teixits i no en d'altres i aquesta expressió ve determinada per l'activitat d'una de les seves parts: la regió reguladora. Així, si la regió reguladora «diu» al gen que ha de expressar-se en l'ull, ho farà allí i no en altres llocs.

Amb l'objectiu d'estudiar les funcions dels gens, en el laboratori utilitzem proteïnes fluorescentes. GFP són les sigles de la proteïna fluorescent verda, que s'extreu de la medusa (*Aequorea victoria*) del nord-oest del Pacífic i que emet una llum brillant verda quan és exposada als raigs ultraviolats o a la llum blava.

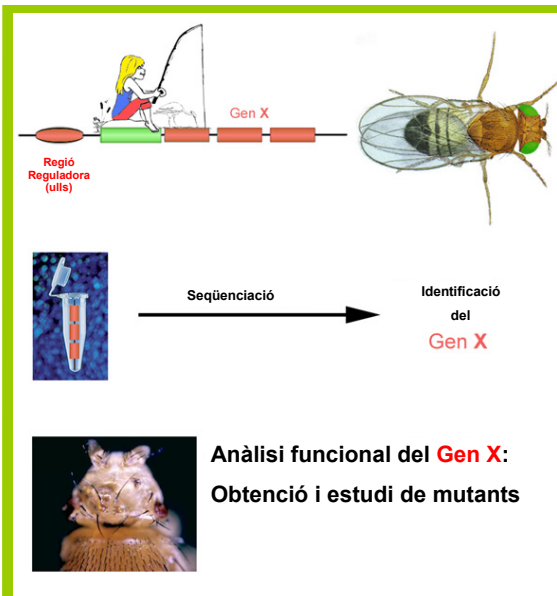
Si introduïm el gen que codifica per a la GFP en la mosca, aquest gen s'integrarà en el genoma de la mosca i quedarà sota el control de les regions reguladores presents en la regió en la qual hagi caigut. D'aquesta manera, si cau sota el control d'unes regions reguladores que dirigeixin l'expressió a l'ull, la GFP s'expressarà en l'ull i, quan exposem la mosca a la llum UV, detectarem la GFP en les cèl·lules de l'ull.

## Localització de nous gens



La GFP ens permet detectar gens que s'expressen en l'adult (A: cos, B: antenes i boca o C: ulls), en la larva (D: compartiment posterior, E: vora anteroposterior o F: compartiment dorsal) i durant el desenvolupament embrionari (G: sistema nerviós central o H: compartiment posterior).

## Pescant i analitzant aquests nous gens



La GFP disposa d'una eina que ens permet «pescar» el gen que hi és pròxim. Un cop aïllat el gen d'interès, el podem seqüenciar, cosa que ens permetrà determinar de quin tipus de gen es tracta (identificació). A partir d'aquí, podem abordar l'anàlisi de la seva funció amb l'obtenció de mutants; així, si és un gen necessari per al desenvolupament dels ulls, els mutants presentaran defectes en el desenvolupament dels ulls.