

[Biología \(Basilea\)](#). 2021 Mar; 10 (3): 238.

Publicado en línea el 19 de marzo de 2021. Doi: [10.3390/biology10030238](https://doi.org/10.3390/biology10030238)

PMCID: PMC8003504

PMID: [33808658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33808658/)

## Exaptación\* de sincitina retroviral para el desarrollo de placenta sincitializada, su homología limitada con la proteína espiga del SARS-CoV-2 y argumentos en contra de una narrativa perturbadora en el contexto de la vacunación contra COVID-19

\*En biología, se conoce como exaptación a aquella estructura de un organismo que evoluciona originalmente como un rasgo que provee adaptación a unas determinadas condiciones, y una vez que ya está consolidado (generalmente, varios millones de años después) comienza a ser utilizado y perfeccionado en post de una nueva finalidad, en ocasiones no relacionada en absoluto con su «propósito» original.

El concepto fue usado por primera vez en el artículo Exaptation - a missing term in the science of form- de Stephen Jay Gould y Elisabeth Vrba, donde se trataba de explicar el origen de adaptaciones sumamente complejas a partir de estructuras sencillas, sin caer del todo en la idea de la pre-adaptación.

[Malgorzata Kloc](#) , <sup>1,2,3,\*</sup> [Ahmed Uosef](#) , <sup>1,2</sup> [Jacek Z. Kubiak](#) , <sup>4,5</sup> y [Rafik M. Ghobrial](#) <sup>1,2</sup>

Ulrich Desselberger, editor académico

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Renuncia de responsabilidad](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

### Datos asociados

[Declaración de disponibilidad de datos](#)

### Abstracto

[Ir a:](#)

### 1. Introducción

La placenta de los mamíferos evolucionó hace unos 150-200 millones de años. La placenta facilita el intercambio de nutrientes, gases y productos finales metabólicos entre la madre y el feto. También produce hormonas que regulan la fisiología fetal y materna y proporciona inmunotolerancia hacia el componente paterno (por lo tanto, ajeno a la madre) del embrión. En algunos mamíferos, incluidos los humanos, el proceso de sincitialización y la formación de sincitiotrofoblasto invasivo permite un contacto íntimo con el endometrio uterino y la formación de la placenta. Cabe señalar aquí que esta capacidad invasora es rara en la mayoría de los mamíferos y, además de la

transferencia de compuestos entre la sangre materna y fetal (humanos y algunos otros mamíferos), otras funciones del sincitiotrofoblasto son la transferencia de metabolitos y la producción de hormonas [1, 2]. Por ejemplo, algunos tiburones de tierra tienen una placenta del saco vitelino que se forma a través de la aposición cercana de un saco vitelino vaciado (después de que el embrión ha consumido todos los nutrientes) con el oviducto vascularizado [1, 3]. En algunas rayas, la pared del útero forma múltiples vellosidades, que entran en contacto con el embrión y lo alimentan [1, 4]. En los caballitos de mar barrigones, los huevos depositados en la bolsa del padre se adhieren y se nutren de los pliegues vascularizados del epitelio de la bolsa [1, 5]. En las ranas marsupiales, los huevos se depositan en la bolsa en la espalda de la madre y los embriones en desarrollo se alimentan a través de una "placenta branquial" formada entre el epitelio de la bolsa y las branquias especializadas del embrión [1, 6, 7, 8]. En muchos reptiles, la corioalantoides embrionaria (una membrana fetal vascularizada compuesta por el corion y la pared del alantoides fusionados) forma una estrecha conexión con el epitelio uterino o endotelio de los vasos sanguíneos [1, 9, 10]. Estos equivalentes de placenta son extremadamente eficientes para alimentar y apoyar el desarrollo de los embriones; en algunas de estas especies, el peso del recién nacido es de 500 a 3000 veces mayor que el del óvulo fertilizado [1, 4, 11].

[Ir a:](#)

## 2. Tipos de placenta de mamíferos

---

La placenta de los mamíferos se desarrolla poco después de la implantación del blastocisto en el endometrio (capa epitelial interna con su membrana mucosa) del útero. Primero, las células pluripotentes del blastocisto se segregan en la capa externa (trofoblasto, trofotodermo) y la masa celular interna, que se diferencian en hipoblasto y epiblasto. El hipoblasto participa en la formación del saco vitelino que da lugar al corion. El epiblasto se diferencia en ectodermo, mesodermo y endodermo del embrión propiamente dicho. El trofoblasto forma la capa externa de la placenta, que está subrayada por la capa de citotrofoblasto y cubierta por el sincitiotrofoblasto que se forma a partir de la fusión de las células derivadas de citotrofoblasto. Dependiendo de la especie [12, 13]. En los seres humanos, en el sexto día embrionario (E6), las células mononucleares del citotrofoblasto se fusionan para formar el sincitio invasivo (sincitiotrofoblasto) que permite la unión del embrión al endometrio uterino. En las etapas posteriores de la placentación, los trofoblastos "extravellosos" mononucleares comprenden los trofoblastos invasores primarios. Sin embargo, un trofoblasto sincitializado invasor no es una característica conservada de la placentación en todos los mamíferos.

Con la excepción del equidna que pone huevos y el ornitorrinco (monotremas), todos los mamíferos, incluidos los marsupiales, que a menudo se clasifican como mamíferos no placentarios, tienen placenta [1]. Sin embargo, a diferencia de otros mamíferos, la placenta marsupial tiene una vida corta y los recién nacidos, que migran a la bolsa, están muy poco desarrollados [1]. Además, la especificación temprana de linajes celulares en el blastocisto marsupial difiere de otros mamíferos; no hay masa interna, y el trofoblasto (que se forma en el polo del blastocisto opuesto al resto del embrión) junto con el endodermo del saco vitelino forma la placenta del saco vitelino con un grado diferente, entre especies, de invasividad del trofoblasto en la pared uterina [1, 14].

Existen muchas estrategias diferentes para clasificar las placentas, una de las cuales es el grado de separación entre la sangre materna y el trofoblasto. En base a esto, los

mamíferos euterios (comúnmente clasificados como mamíferos placentarios) tienen cuatro tipos principales (con una variedad de subtipos) de placenta [ 1 , 15 , 16 , 17]: 1. la placenta epiteliochorial (no invasiva) (hipopótamos, cerdos, caballos), en la que el trofoblasto se une estrechamente pero no penetra la pared uterina; 2. la placenta endoteliochorial (carnívoros), donde el trofoblasto invade la pared uterina y alcanza pero no penetra los vasos sanguíneos; 3. la placenta hemocorial (humanos, simios, monos y roedores) en la que el trofoblasto penetra los capilares y está en contacto directo con la sangre materna, y 4. la placenta sinepiteliochorial (cotiledonaria) (rumiantes) que en lugar de una sola área grande tiene varios sitios más pequeños (placentomes). En este tipo de placenta el trofoblasto, además de las células mononucleares y binucleares, también contiene células con tres núcleos. Se cree que estas células trinucleares se derivan de la fusión de las células uterinas con las células trofoblásticas binucleares [ 1 , 16 ]. Si este es el caso, entonces este tipo de placenta es excepcional porque su formación implica la fusión heteróloga entre células embrionarias y maternas. Los estudios de hienas, que son los únicos carnívoros con una placenta hemocorial invasiva, mostraron, además del gen sincitina-Car1 común a todos los carnívoros, la expresión del gen de sincitina específico de hiena Hyena-Env2. Este gen se expresa en la interfaz materno-fetal de la placenta, pero no es fusión. Los mismos estudios también identificaron el gen sincitina-Mab1 en los lagartos vivíparos Mabuya, que tienen una placenta similar a la humana. Este gen es fusión y se expresa en una capa de células fusionadas de la placenta del lagarto [ 18 , 19 ]. Aunque se ha planteado la hipótesis de que la placenta no invasiva, como potencialmente la menos eficaz para nutrir al feto debido a la falta de contacto directo con la sangre materna, es evolutivamente más antigua y, por lo tanto, primitiva, es probable que este no sea el caso. El análisis comparativo de la placenta dentro del árbol filogenético de los mamíferos indica que la placenta ancestral (primitiva) era de tipo invasivo y que la placenta no invasiva es una forma derivada que evolucionó varias veces de forma independiente en diferentes grupos de mamíferos [ 1 , 20 ]. Además, Wildman et al. (2006) [ 20 ] sugieren que la ineficacia de la placenta no invasiva es muy exagerada. Argumentan que la pequeña distancia (unos pocos micrómetros) entre el tejido fetal y materno no obstaculiza realmente el intercambio de moléculas pequeñas, y el intercambio de las macromoléculas está respaldado por la nutrición histotrófica: la endocitosis de los componentes de secreción de la glándula uterina por células especializadas de el trofoblasto [ 21 ]. Además, la placenta no invasiva tiene varias ventajas: la falta de contacto con la sangre materna limita la transmisión potencial de patógenos maternos al feto; limita el intercambio de células maternas y fetales, disminuyendo la respuesta inmune contra el componente paterno del feto; y reduce drásticamente la lesión de la pared uterina durante el desprendimiento de la placenta al nacer [ 1 ].

[Ir a:](#)

### **3. Exaptación de genes retrovirales para la función placentaria**

Los análisis paleo virológicos de secuencias fósiles y secuencias genómicas disponibles de diferentes organismos indican que el genoma de las células eucariotas fue colonizado muchas veces durante la evolución por entidades genéticas extrañas llamadas elementos móviles o transponibles (TE) y recientemente descritas, y menos frecuentes, las endógenas virales. elementos (EVE) [ 22 , 23 , 24 ]. Las EVE mutan, se silencian o se transforman en genes útiles utilizados por los organismos huéspedes para diferentes

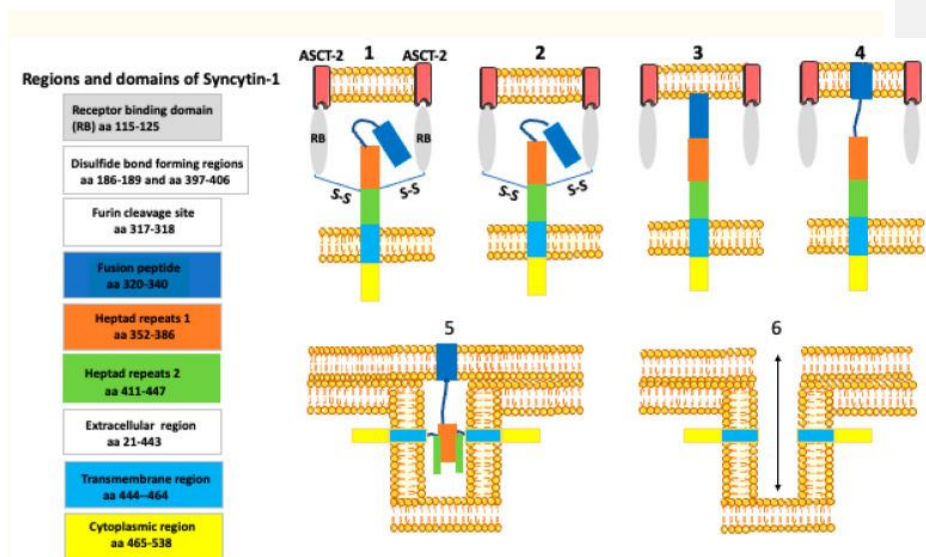
propósitos, el proceso conocido como exaptación (es aquella estructura de un organismo que evoluciona originalmente como un rasgo que provee adaptación a unas determinadas condiciones, y una vez que ya está consolidado (generalmente, varios millones de años después) comienza a ser utilizado y perfeccionado en post de una nueva finalidad, en ocasiones no relacionada en absoluto con su «propósito» original. El concepto fue usado por primera vez en el artículo Exaptation - a missing term in the science of form- de Stephen Jay Gould y Elisabeth Vrba, donde se trataba de explicar el origen de adaptaciones sumamente complejas a partir de estructuras sencillas, sin caer del todo en la idea de la pre-adaptación). Alrededor del 45% del genoma de los mamíferos (humanos y ratones) está compuesto por TE y EVE. Hay dos categorías principales de ET; la categoría 1 incluye los retrotransposones de repetición terminal larga (LTR) y no LTR, y los retrovirus endógenos (ERV), mientras que la categoría 2 incluye los transposones de ADN. Los retrovirus endógenos integrados permanentemente en el genoma del huésped se derivan de los retrovirus exógenos que infectaron las células del huésped. Los retrovirus exógenos están compuestos por la envoltura de lípidos / glicoproteínas, varias proteínas y ARN. Las principales proteínas codificadas por el ARN retroviral son las proteínas de antígeno específico de grupo (gag), que juegan un papel en el empaquetado de ARN y ensamblaje de virus; proteínas pol que participan en la síntesis e integración del ADN viral en el genoma del huésped; proteasas (pro), que procesan las proteínas gag y pol, y la envoltura (*env*) proteínas que facilitan la entrada del virus en el huésped [ 25 ]. El ARN retroviral también codifica la transcriptasa inversa y las enzimas integrasa. La transcriptasa inversa copia el ARN retroviral en el ADNc que posteriormente se incorpora al genoma de una célula huésped mediante la integrasa [ 26 , 27 , 28 ]. En este punto, el ADN viral integrado se denomina provirus. La célula huésped transcribe y traduce genes virales que producen todas las proteínas necesarias para las nuevas copias del virus maduro e infeccioso. Los retrovirus exógenos que se habían integrado en el genoma de las células de la línea germinal son heredados por la siguiente generación y se convierten, como retrovirus endógenos (ERV), en un elemento permanente del genoma del huésped. Entre el 5% y el 8% del genoma humano está compuesto por dicho ADN retroviral endógeno [ 22 ]. Aunque durante la evolución, la mayoría de los TE se sometieron a reordenamientos y perdieron sus funciones / capacidad de codificación originales, los TE evolutivamente más jóvenes, o aquellos que fueron domesticados para el cumplimiento de las funciones críticas del anfitrión, siguen siendo funcionales. Un ejemplo de las proteínas retrovirales necesarias para el hospedador son los genes *env* retrovirales . En los retrovirus exógenos, las glicoproteínas de la envoltura (*Env*) codificadas por los genes *env* permiten la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula huésped y la entrada del virus en la célula huésped. Durante la evolución de los mamíferos, los genes *env* han sido capturados repetida e independientemente por varias especies de mamíferos para facilitar la formación de la placenta [ 22 ].

[Ir a:](#)

#### **4. Función del gen retroviral endógeno en la placenta**

---

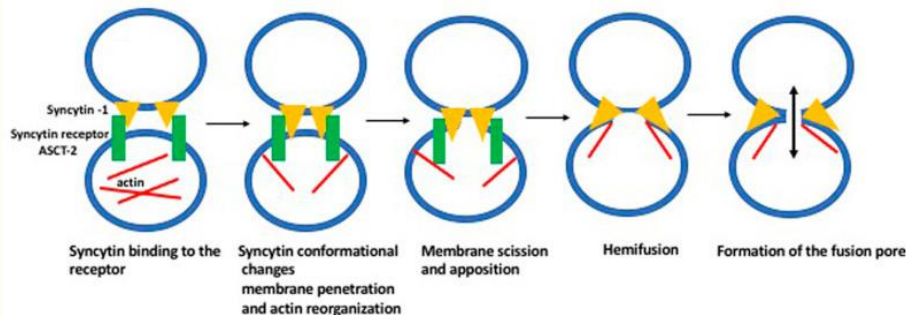
El cribado del genoma humano para detectar la presencia de genes *env* retrovirales identificó 18 genes con el marco de lectura abierto largo [ 22 , 29 , 30 ]. Uno de estos genes, el retrovirus endógeno humano W (HERV-W) pertenece al ARNt triptófano (W) y otro, el HERV-FRD, pertenece a la familia de genes de la dihidrofolato reductasa (FRD) del retrovirus endógeno humano [ 22 , 31 , 32 , 33 , 34 ]. Ambos genes se expresan específicamente en la placenta y las proteínas que codifican provocan la fusión celular y la formación de sincitio en las células cultivadas, y el sincitiotrofoblasto en la placenta [ 22 ]. Debido a la función promotora del sincitio, se les dio el nombre de sincitina (HERV-W, sincitina-1 y HERV-FRD, sincitina-2). La sincitina-1 se une al transportador de aminoácidos neutros dependiente de Na 2 ASCT2 (SLC1A5), (Figura 1 y Figura 2), mientras que la sincitina-2 se une a la proteína 2 que contiene el dominio de la superfamilia facilitadora principal MFSD2 (también llamada simportador 1 de lisofosfatidilcolina dependiente de sodio [ 31 , 35 , 36 ]).



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 1

Las principales regiones y dominios de sincitina-1 y su transformación conformacional durante la fusión de la membrana.



[Abrir en una ventana separada](#)

**Figura 2**

Los pasos consecutivos en la fusión celular.

El panel de la izquierda muestra los dominios principales (marcados en diferentes colores) de la molécula de sincitina-1. El panel de la derecha muestra seis pasos consecutivos de transformación de la molécula de sincitina-1 durante la fusión de la membrana. Las capas de membrana representadas en los dibujos pertenecen a dos células de fusión diferentes. Los colores de la molécula de sincitina-1 corresponden a los que se muestran en el panel de la izquierda. La unión de los dominios de unión al receptor (RB) al receptor (ASCT-2) rompe los enlaces disulfuro y despliega el péptido de fusión que se inserta en la membrana. A esto le siguen los cambios de posición de los dominios -1 y -2 de las repeticiones de heptada. Los pasos finales consisten en la aposición y flexión de la membrana (adaptado de [ 36 ]).

La interacción entre el sincitina-1 y su receptor ASCT-2 provoca la reorganización estructural de la molécula de sincitina, como el despliegue del péptido de fusión que penetra en la membrana celular de uno de los socios de fusión. También cambia la reorganización de los filamentos de actina, que dan fluidez / rigidez a las membranas de fusión. A la hemifusión (la escisión de la membrana en un socio) le sigue la formación del poro de fusión, que conecta el citoplasma de ambos socios de fusión. Los círculos del dibujo representan dos células de fusión.

Los niveles reducidos de expresión de sincitina en las células del trofoblasto provocan diversas patologías placentarias. Los análisis paleoviroológicos establecieron que el sincitina-1 tiene alrededor de 30 millones de años y el sincitina-2 alrededor de 45 millones de años. La conservación del marco de lectura abierto en los genes de sincitina de varias especies de mamíferos, una baja tasa de mutación y un bajo nivel de polimorfismo entre los humanos, indica que estos genes desempeñaron un papel esencial en la evolución de los mamíferos [ 22 , 37 ].

[Ir a:](#)

## 5. Otros sincitinas

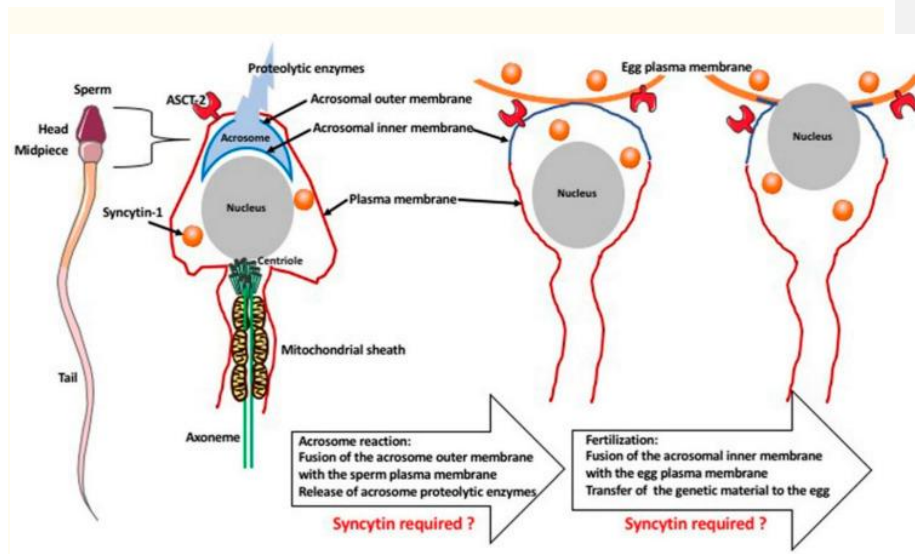
Además de la sincitina-1 y la sincitina-2 humanas, existen otras sincitinas de mamíferos. El genoma del ratón contiene sincitina-A y sincitina-B, que son diferentes a los sincitina-1 y -2 humanos, pero tienen la misma función y origen retroviral, y se integraron en el genoma del ratón hace unos 25 millones de años [ 22 , 38 , 39 , 40 ]. La sincitina-A y la sincitina-B inducen la fusión célula-célula en el ensayo in vitro

[ 38 ]. Estudios knock-out mostraron que la sincitina A es crucial para la placentación del ratón y es necesaria para la formación del sincitiotrofoblasto murino [ 41 , 42]. Los ortólogos de sincitina-A y -B también están presentes en otros roedores, como la rata, la rata topo, el jerbo, el campañol y el hámster [ 22 , 40 ]. Los conejos y las liebres tienen otro gen de sincitina, sincitina-Ory1, que se adquirió hace unos 12 millones de años, mientras que los carnívoros tienen sincitina-Car1 que, debido a que se adquirió hace unos 80 millones de años, es el gen de sincitina de mamíferos evolutivamente más antiguo, y los rumiantes superiores tienen el gen sincitina-Rum1 [ 22 , 43 , 44]. Los estudios de sincitina-Ory1 mostraron que su receptor es idéntico al receptor de sincitina-1 ASCT2. La expresión de Ory-1, en la zona de unión entre el lóbulo placentario y la decidua materna, sugiere su papel en la formación del sincitiotrofoblasto [ 45 ]. Syncytin-Mar1 es otro sincitina expresado en la placenta de la marmota Marmota monax. La sincitina-Mar1 no está relacionada evolutivamente con los genes de sincitina presentes en primates, muróides, carnívoros y rumiantes, pero tiene la misma función fusogénica [ 46 ].

[Ir a:](#)

## 6. Papel hipotético de la sincitina-1 en la fertilización

La sincitina-1 también está presente en los gametos humanos y, aunque no existen estudios funcionales, hipotéticamente puede estar involucrado en la fusión de gametos durante la fecundación ([figura 3](#)).



[figura 3](#)

[Abrir en una ventana separada](#)

Fusión de membranas durante la fertilización.

Durante la fertilización, hay una fusión entre el espermia y la membrana del óvulo (El término Oolema, en inglés "OOLEMA", es utilizado para describir o definir aquella membrana limitante del Huevo o Zona Pelúcida. Se denomina Zona Pelúcida (ZP) a la capa externa que rodea el ovocito de los mamíferos , separándole del espacio perivitelíneo. Está compuesta por varias glicoproteínas, agrupadas en tres



familias: ZP1, ZP2 y ZP3, según sus propiedades inmunológicas y funcionales, y tiene un espesor total de 0.015-0.020 mm) La sincitina-1 y su receptor (ASCT-2) están presentes en los espermatozoides y los ovocitos / óvulos. El esperma está rodeado por la membrana plasmática. La cabeza del esperma contiene el núcleo y el acrosoma, que está rodeado por la membrana externa e interna y contiene enzimas proteolíticas. La región de la pieza intermedia del esperma contiene centríolo, que forma el axonema (microtúbulos), que a su vez está rodeado por una vaina de mitocondrias. Después del reconocimiento de la presencia del óvulo, el espermatozoide experimenta una reacción acrosómica que fusiona la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática del esperma, liberando las enzimas proteolíticas. En el siguiente evento de fusión, la membrana interna acrosómica se fusiona con el oolema, lo que permite la transferencia de material genético de los espermatozoides al citoplasma del óvulo.[47](#) , [48](#) , [49](#) ].

La punta de la cabeza del espermatozoide contiene una estructura similar a un casquete llamada acrosoma que contiene enzimas proteolíticas y está rodeada por la membrana externa (en la parte superior) y la interna (en la parte inferior). Cuando el espermatozoide alcanza la vecindad del óvulo, la zona pelúcida del óvulo induce en el espermatozoide la reacción acrosómica (AR), que es la fusión de la membrana acrosómica externa con la membrana de la cabeza del espermatozoide, que concentra las proteínas de unión de la zona pelúcida en la superficie apical de su cabeza y libera enzimas proteolíticas. A esto le sigue la adhesión y penetración de la zona pelúcida, la adhesión y fusión de la membrana acrosómica interna con la membrana del huevo

Esta fusión deposita el material genético de la madre y el padre en un solo cigoto. Por lo tanto, durante la fertilización, hay dos eventos de fusión de membranas independientes: la fusión (durante la AR) de la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática de los espermatozoides, y la fusión de la membrana acrosómica interna con la membrana del huevo, cuando lo más probable es que la sincitina, como proteína fusogénica, está involucrada. Los estudios cuantitativos de RT-PCR de la expresión de sincitina-1 en los gametos humanos mostraron que la sincitina-1 está presente en la cabeza del esperma, mientras que su receptor ASCT-2 se expresa en el acrosoma y la cola del esperma. El ASCT-2 también se expresa en los ovocitos / huevos [ mientras que su receptor ASCT-2 se expresa en el acrosoma y la cola del esperma. El ASCT-2 también se expresa en los ovocitos / huevos [ mientras que su receptor ASCT-2 se expresa en el acrosoma y la cola del esperma. El ASCT-2 también se expresa en los ovocitos / huevos [47](#) , [48](#) ]. Estos hallazgos sugieren que la falta o la expresión reducida de sincitina-1 y su receptor pueden conducir al fracaso de la fertilización y abrir nuevas vías para el tratamiento de la infertilidad. Sin embargo, no hay evidencia de que los genes relacionados con la sincitina estén involucrados en la fertilización en otras especies. En ratones que carecen de sincitinas A y B, la fusión de óvulo / espermatozoide ocurre normalmente como lo demuestra el embarazo resultante, lo que indica que, al menos en ratones, estas sincitinas no son necesarias para la fertilización [ [41](#) , [42](#) ]. La sincitina no es la única proteína fusogénica que podría estar involucrada en la fertilización y actuar junto a las proteínas requeridas por fusión IZUMO1 en la membrana del esperma y JUNO en la membrana del ovocito [ [49](#) ]. El posible papel de la sincitina en la fertilización de mamíferos se asemeja al papel del desafortunado gen 2 / específico de células generativas1 o HAP2 / GCS1 de origen viral. Este gen está involucrado en la fertilización en plantas ( *Arabidopsis thaliana* o lirio trompeta *Lilium longiflorum* ), algas unicelulares ( *Chlamydomonas reinhardtii* y *Gonium pectoral* ), protistas ( *Tetrahymena thermophila* , *Trypanosoma cruzi* y *Plasmodium falciparum* ), hidras y abejas [ [50](#) , [51](#) ]. Sin embargo, este gen está ausente o no se encuentra en



especies de vertebrados, incluidos los mamíferos. Las proteínas codificadas por sincitina y HAP2 / GCS1 comparten la estructura tridimensional con las proteínas fusogénicas virales. Los genes ancestros HAP2 / GCS1 fueron capturados por el genoma de los predecesores de los organismos enumerados anteriormente, probablemente hace más de 80 millones de años convirtiéndose en EVE. El origen viral de las sincitinas y HAP2 / GCS1 sugiere los eventos de incorporación múltiples e independientes de genes virales por diferentes genomas durante todo el curso de la evolución. La hipótesis intrigante es que las primeras exaptaciones de estos genes virales con fines reproductivos pueden incluso estar en el origen de la reproducción sexual de eucariotas.

[Ir a:](#)

## **7. Papel de la sincitina en la fusión de células cancerosas**

Muchos estudios mostraron que varias células cancerosas expresan sincitina y / o receptores de sincitina y pueden fusionarse con células sanas normales. Los resultados de tales fusiones difieren entre los tipos de células y son beneficiosos (supresión de la tumorigenicidad) o perjudiciales (aumento de la actividad de proliferación, inestabilidad genética y transformación maligna). Por ejemplo, el nivel de expresión de sincitina en pacientes con cáncer de mama es un indicador de pronóstico positivo para la supervivencia sin recurrencia. Se cree que la fusión mediada por sincitina entre las células endoteliales sanas y las células de cáncer de mama suprime el potencial de proliferación de estas últimas. Por el contrario, la fusión entre las células del bazo y las células del mieloma da como resultado la formación de células híbridas con una capacidad proliferativa ilimitada.[52](#) , [53](#) ].

[Ir a:](#)

## **8. ¿Cómo la sincitina facilita la fusión de membranas celulares?**

La fusión es una ruptura local de la continuidad de las bicapas lipídicas de la membrana en las células fusionadas y su posterior reincorporación [ [54](#) ]. Al facilitar la fusión, la sincitina pertenece al grupo de proteínas llamadas fusógenos ([Figura 1](#) y [Figura 2](#)). La fusión puede ocurrir por el mecanismo unilateral cuando la membrana celular de uno de los socios contiene fusógeno, el mecanismo homotípico bilateral cuando ambas células contienen el mismo fusógeno, o el mecanismo heterotípico bilateral, cuando el fusógeno es diferente en cada socio. En general, el fusógeno pone en contacto inmediato las bicapas lipídicas de dos células y cataliza la formación de intermediarios de fusión intensivos en energía y la formación de un poro de fusión [ [55](#) , [56](#) ]. Aunque los eventos de fusión difieren entre los tipos de células y las circunstancias (desarrollo del embrión, enfermedad, lesión tisular, regeneración, reparación), todos tienen características comunes: las células tienen que ser competentes para la fusión, sus membranas deben adherirse, luego las membranas se fusionan y finalmente se produce el restablecimiento posterior a la fusión de la estructura de la membrana. Basado en los estudios de la formación de miotubos, Zhou y Platt [ [57](#) ] propuso el modelo de fusión celular en el que las balsas lipídicas de las membranas opuestas reclutan y alinean las moléculas de adhesión, mientras que la actina cortical sirve como plataforma de apoyo. En el siguiente paso, la interacción entre las proteínas de adhesión provoca el reordenamiento del citoesqueleto de actina. Esto da como resultado la dispersión de balsas de lípidos y un contacto directo entre las bicapas de fosfolípidos opuestas. La fuerza generada por la polimerización de actina conduce a la formación de los poros de fusión (canales entre

las células de fusión), que posteriormente se expanden [ 58]. El mecanismo molecular de la fusión dependiente de sincitina es probablemente idéntico o similar al mediado por los fusógenos virales de clase I (como el VIH ENV). Las proteínas fusógenas de estos virus se organizan en trímeros, cada uno de los cuales contiene dos hélices  $\alpha$  y un péptido de fusión anfifílico. El cambio conformacional del trímero da como resultado la formación de una estructura en espiral rígida con péptido de fusión expuesto en el extremo N terminal. El péptido de fusión se inserta en la membrana de la célula asociada, lo que provoca el endurecimiento de la membrana y la formación del poro de fusión [ 55 ].

[Ir a:](#)

## 9. Funciones de sincitina más allá de la fusión celular: las funciones inmunomoduladoras

---

La sincitina-1 comparte una gran similitud de secuencia con la proteína de la envoltura de la partícula similar a retrovirus de la esclerosis múltiple (MSRV) que está involucrada en el desarrollo de la esclerosis múltiple. La expresión anormal de sincitina-1 es también uno de los factores desencadenantes del trastorno bipolar y la esquizofrenia [ 59 , 60 , 61 , 62 , 63]. En las enfermedades neuropsicológicas, la sincitina-1 media la inflamación crónica en el sistema nervioso, que puede causar daño neuronal y / o daño a la microvasculatura cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y la barrera hematoencefálica. Varios estudios indicaron que la sincitina-1 induce citocinas proinflamatorias a través del receptor 4 tipo toll (TLR4), NF- $\kappa$ B y la proteína de membrana anclada al glicosilfosfatidilinositol CD14 (que funciona como un receptor de reconocimiento de patrones con el dominio extracelular de TLR4), señal de la vía de transducción [ 62 , 63 ].

Se ha demostrado que la expresión de sincitina confiere resistencia a la infección por el virus de la necrosis del bazo [ 64 ]. Esto sugiere que la sincitina puede prevenir la infección con otros retrovirus y también inhibir la transmisión de retrovirus a través de la placenta [ 56 ]. La sincitina también participa en la inmunosupresión a través de su dominio inmunosupresor (ISD) [ 65 ]. Estudios recientes mostraron que la sincitina-2 suprime la función de las células T. El tratamiento de células T Jurkat activadas y células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con péptido ISD Syn-2 monomérico o dimerico cambió la fosforilación de las MAP quinasas ERK1 / 2 y redujo la producción de citocinas Th1 y la activación de las células T [ 66 ].

[Ir a:](#)

## 10. La similitud limitada de la sincitina con la proteína espiga del SARS-CoV-2

---

Actualmente, hay más de 170 vacunas COVID-19 en ensayos clínicos. Hay cuatro tipos principales de vacunas COVID-19: virus completo, ácido nucleico (ARN o ADN), vectores virales y subunidades de proteínas. Las vacunas de virus completo utilizan virus vivo pero debilitado o virus cuyo ácido nucleico ha sido inactivado para evitar la replicación. La vacuna basada en virus vivo debilitado puede enfermar a personas con un sistema inmunológico débil. Las vacunas de ácido nucleico utilizan ARN o ADN vírico que, tras su administración a las células, produce el antígeno. Las vacunas de vectores virales usualmente usan adenovirus para introducir información genética viral para producir antígenos. Las vacunas de subunidades proteicas introducen un fragmento

de la proteína viral (antígeno) [ 67 , 68]. La entrada del virus SARS-CoV-2 (causante de la pandemia COVID-19) se ve facilitada por la proteína de pico en la superficie del virus [ 69 , 70 , 71 , 72]. Por tanto, la proteína de pico viral es el principal antígeno diana para muchos fabricantes de la vacuna COVID-19. Las vacunas Moderna y Pfizer – BioNTech actualmente autorizadas usan ARNm que codifica la proteína de pico encerrada dentro de las partículas de nanolípidos, mientras que la vacuna Oxford-AstraZeneca usa un adenovirus de replicación deficiente con secuencias de proteína de pico de SARS-CoV-2 insertadas. Aunque el rápido desarrollo sin precedentes de las vacunas COVID-19 permite la vacunación inmediata de millones de personas en todo el mundo y promete el fin de esta devastadora pandemia, hay algunos movimientos escépticos y anti-vacunación que presagian el peligro de la vacuna. Afirman que la vacuna COVID-19 puede provocar infertilidad femenina y masculina, problemas en el embarazo, cáncer, etc. Estas afirmaciones se basan en la supuesta similitud entre la proteína pico del SARS-CoV-2 y la proteína sincitina que, como se describió anteriormente, probablemente participa en la fusión de los gametos durante la fertilización, la formación de la placenta durante el embarazo y la fusión de las células en ciertos cánceres. Por tanto, según los escépticos de la vacunación, la respuesta inmunitaria dirigida contra la proteína de pico también se dirigirá y alterará la sincitina y sus funciones relacionadas. El gen de sincitina (el gen ENV de la envoltura de origen retroviral) se encuentra en el cromosoma humano número 7 (7q.21.20). La proteína sincitina tiene 538 aminoácidos. Estudios recientes demostraron que las regiones de la heptada N- y C-terminal repiten NHR (41 aa) y CHR (34 aa) en el dominio S2 de la proteína de pico del coronavirus del SARS (SARS-CoV) y la sincitina comparten algunas similitudes muy limitadas [34]. Sin embargo, la comparación de la sincitina-I humana (538aa) y la proteína de pico de SARS-CoV-2 (1273aa) indica que comparten sólo unos pocos aminoácidos y que se puede encontrar un grado de similitud comparativamente bajo entre la proteína de pico viral y cualquier otra proteína del cuerpo humano. La comparación de estas dos secuencias a nivel de aminoácidos por el programa Blast muestra cero homología, y cuando la búsqueda se limita a los pequeños tramos de similitud, solo hay dos tramos de 2 aminoácidos idénticos entre estas dos proteínas (Figura 4), [ 73 , 74 ].

**Comentado [MI1]:** Solo un puente de furina elimina la toxicidad del *Corynebacterium diphtheriae* (bacilo de Klebs-Löffler) utilizado en la plataforma CRM197 para vacunas conjugadas, esa modificación espacial hecha por furina, es responsable de la reactogenicidad, y por eso es usada como Carrier de antígenos en vacunas como influenza, prevenir 13 y 23 por ejemplo. Por tal motivo el hecho de que las semejanzas sean mínimas, no te asegura nada.

```

>sp|Q9UQF0|SYCY1_HUMAN Syncytin-1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=ERVW-1 PE=1 SV=1

MALPYHIFLFTVLLPSFTLTAPPPCRMTSSSPYQEFLWWMQRPGNIDAPSYRSLSKGTF
TFTAHTHMPRNCYHSATLGMHANTHWYTGKMINPSCPGGLGVTVCWYFTQTGMSDGGGV
QQQAREKHVKEVISQLTRVHGTSSPYKGLDLKSLHETLRITHRLVSLFNITLTGLHEVSA
QNPINCHICLPLNFRPYVSIIPVPEQWNNFSTEINTISVLVGLVSNLEIITHSNLTCVKF
SNITTYTINSQCIRWVTPPTQIVCLPSGIFVCGTISAYRCLNGSSESMCFLSFLVPPMTIY
TEQDLYSYVISKPRNKRVPILPFVIGAGVLGALGTGIGGITTSTQFYKLSQELNGEMER
VADSLVTLQDQLNSLAAWLNFRRALDLLTAERGGTCLFLGEECCYYVWQSGIVTEKVKKE
IRDRIQRRAEELRNTGPGWLLSQWMPWILPFLGFLAAIILLLLFGPCIINLLVNFVSSRI
EAVKLQMEPRQSKTKIYRPLDRPASPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLLRPNASAGSS

>sp|P0DTC2|SPIKE_SARS2 Spike glycoprotein OS=Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OX=2697049 GN=S
PE=1 SV=1

MFVFLVLLPLVSSQCVNLITRIQLPPAYTNSFTAGVYYPDKVFRASVLHSTQDLFLPFFS
NVIWFHAIHVSNGTNGTKRFDNPFVLPNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTILDSTKIQSLIV
NNATNVVIRKVEFCPCNDPFLGVYHONKSNRSESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFIMDL
GKQGNFKNLRERFVKNDIGYFKIYSKHTPINLVRDLPGQFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTGDDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRITFLKYNENGTITDAVDCALDPLSETK
CILKSFTEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFFNITNLCPFGVEVNAIRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPFKLNDLCLFTNVYADSFVIRGDEVKQIAPGQTGKIAD
YNYKLPDDFTGCVIAMSNNLDSKVGNNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPQLQSYGFPQTNGVGYQPYRNVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVWQKCVN
FNFNGLIGTGLTESNKGFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTEILELIDITPCSFSGVSVITP
GINTSNQAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVFPQTRAGCLIGAEHWNNSY
ECDIPIGAGICASYQTQNSPRRARSVASQSIHAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCIMYICGDSSTECNLLQYGSFCTQLNRLTGIAGEQDKNTQE
VFAQVKIYKTPPIKDFGFFNSQILPDPKSKRGSFIEDLLFNKVTIADAGFIKQYGDG
LGDIAARDLICAKFNGLTVLPLLLTDEMIQYTSALLAGTITSQWTFGAGAALQIPFAM
QMAYRFNGIGVTVNLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASALGKLDVWVNAQALN
TLWQLSNFGAISVSLNDILSRDKVEAEVQIDRLITGRQLSQTQYVYVQQLIRAAEIRA
SANLAAITMSECVLQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVFLHVTYVPAQEKNFITAPA
ICHGDKAHFFREGVFSNGITHFVYQRFYEPQIITIDNIFVSGNCDVVLIGIVNIVYDF
LQPELDSFKEELDKYFGNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKNLESIDL
QELGKYEQYIKWPHYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCMTSCCCLKGCSCGSCCKFDEDD
SEFVLKGVKLYHT

```

**Comentado [MI2]:** En amarillo las semejanzas, un cambio de su configuración espacial por algún aminoácido, podría ser patológico?

[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 4

La comparación entre las secuencias de aminoácidos de la sincitina-1 humana y la proteína de pico de SARS-CoV-2.

La comparación Blast de estas dos secuencias no muestra similitudes. Sin embargo, la búsqueda de similitudes entre tramos de 5 aminoácidos (marcados en amarillo) muestra dos identidades de 2 aminoácidos (marcados en rojo). Es muy poco probable que esta similitud tan limitada provoque reactividad cruzada entre los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y la proteína sincitina-1 humana.

Los estudios bioinformáticos empíricos mostraron que los pares de proteínas que comparten identidades de 8 aminoácidos, pero no una identidad > 35% en 80 tramos de

aminoácidos, no presentan reactividad cruzada [ 75 ]. Aunque no hay datos clínicos publicados sobre la seguridad de la vacuna COVID-19 para el embarazo, la placentación y la fertilidad, existen indicios muy sólidos de que las mujeres embarazadas deben ser las primeras candidatas a las medidas preventivas, como la vacuna COVID-19 [ 76 , 77 ]. Pfizer / BioNTech están realizando estudios en animales sobre los efectos de la vacuna COVID-19 en el embarazo, e informes no publicados indican que la vacuna es segura. Moderna realizó estudios similares utilizando un modelo de rata y concluyó que no hubo efectos adversos sobre la reproducción femenina, el desarrollo fetal o el desarrollo posnatal. Durante los ensayos clínicos de la vacuna Pfizer / BioNTech, 23 mujeres quedaron embarazadas y hasta ahora no se han informado efectos adversos [ 78 ]. Tanto los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) como el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan que la vacuna COVID-19 no se retire a mujeres embarazadas y lactantes [ 79 , 80 ]. Se requiere una mayor evaluación de los impactos potenciales de las vacunas COVID-19 sobre la fertilidad, la placentación, el embarazo y la salud general de la madre y el recién nacido. Sin embargo, sobre la base de la similitud de secuencia muy baja entre la sincitina-1 humana y la proteína S del SARS-CoV-2, se considera poco probable que cualquier vacuna contra el SARS-CoV-2 específica de la proteína S genere una respuesta inmune que tiene una reacción cruzada con la sincitina 1 y de esta manera afecta la fertilidad y el embarazo.

[Ir a:](#)

## 11. Conclusiones

---

La sincitina-1 humana juega un papel en la placentación humana. La sincitina-1 tiene un origen retroviral y es ligeramente similar a la proteína de pico expresada en la superficie del SARS-CoV-2. La similitud entre la proteína de pico sycytin-1 y SARS-CoV-2 es muy limitada. Es muy poco probable que cualquier vacuna contra el SARS-CoV-2 específica de proteína de pico genere una respuesta inmune que sea de reacción cruzada con la sincitina 1 y afecte la fertilidad y el embarazo.

[Ir a:](#)

## Expresiones de gratitud

---

Agradecemos a The William Stamps Farish Fund y Novartis por el apoyo de MK y RMG. Durante la redacción de este artículo, JZK recibió el apoyo de la subvención “Kościuszko” n.º 508/2017 / DA del Ministerio de Defensa Nacional de Polonia. Algunas de las imágenes utilizadas para hacer figuras eran de Servier Medical ART: SMART, smart.servier.com (consultado el 18 de marzo de 2021).

[Ir a:](#)

## Fondos

---

Esta investigación no recibió financiación externa.

[Ir a:](#)

## Declaración de la Junta de Revisión Institucional

---

No aplica.

[Ir a:](#)

### **Declaración de consentimiento informado**

---

No aplica.

[Ir a:](#)

### **Declaración de disponibilidad de datos**

---

No aplica.

[Ir a:](#)

### **Conflictos de interés**

---

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

[Ir a:](#)

### **Notas al pie**

---

**Nota del editor:** MDPI se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

[Ir a:](#)

### **Referencias**

---

1. Roberts RM, Green JA, Schulz LC La evolución de la placenta. *Reproducción*. 2016; 152 : R179 – R189. doi: 10.1530 / REP-16-0325. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
2. Blackburn DG Evolución de la viviparidad de vertebrados y especializaciones para la nutrición fetal: un análisis cuantitativo y cualitativo. *J. Morphol.* 2015; 276 : 961–990. doi: 10.1002 / jmor.20272. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
3. Wourms JP, Lombardi J. Reflexiones sobre la evolución de la viviparidad piscina. *Soy. Zool.* 1992; 32 : 276-293. doi: 10.1093 / icb / 32.2.276. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
4. Hamlett WC, Eulitt AM, Jarrell RL, Kelly MA Uterogestación y placentación en elasmobranchios. *J. Exp. Zool.* 1993; 266 : 347–367. doi: 10.1002 / jez.1402660504. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
5. Carcupino M., Baldacci A., Mazzini M., Franzoi P. Significado funcional de la bolsa de cría masculina en las estrategias reproductivas de peces pipa y caballitos de mar: un estudio comparativo morfológico y ultraestructural en tres bolsas anatómicamente diferentes. *J. Fish Biol.* 2002; 61 : 1465-1480. doi: 10.1111 / j.1095-8649.2002.tb02490.x. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
6. Savage JM *Los anfibios y reptiles de Costa Rica: una herpetofauna entre dos continentes, entre dos mares*. Prensa de la Universidad de Chicago; Chicago, IL, EE. UU. : Londres, Reino Unido: 2002. [ [Google Scholar](#) ]

7. Del Pino EM La extraordinaria biología y desarrollo de las ranas marsupiales (Hemiphractidae) en comparación con peces, mamíferos, aves, anfibios y otros animales. *Mech. Dev.* 2018; 154 : 2-11. doi: 10.1016 / j.mod.2017.12.002. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Embriogénesis de Del Pino EM de las ranas marsupiales (Hemiphractidae) y los cambios que acompañan al desarrollo terrestre de las ranas. *Resultados Probl. Cell Differ.* 2019; 68 : 379–418. doi: 10.1007 / 978-3-030-23459-1\_16. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Stewart JR Especializaciones placentarias en reptiles escamatos vivíparos lecitotróficos. *J. Exp. Zool. Part B Mol. Dev. Evol.* 2015; 324 : 549–561. doi: 10.1002 / jeb.b.22632. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
10. Blackburn DG, Flemming AF Implantación invasiva y asociaciones placentarias íntimas en un lagarto africano placentotrófico, *Trachylepis ivensi* (scincidae) *J. Morphol.* 2012; 273 : 137-159. doi: 10.1002 / jmor.11011. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Thompson MB, Speake BK Utilización de energía y nutrientes por reptiles embrionarios. *Comp. Biochem. Physiol. Parte A — Mol. Integr. Physiol.* 2002; 133 : 529–538. doi: 10.1016 / S1095-6433 (02) 00188-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
12. Enders AC Anatomía de la placenta y su relación con su función. [(consultado el 18 de marzo de 2021)]; *Mead Johnson Symp. Perinat. Dev. Medicina.* 1981: 3-7. Disponible en línea: <https://europepmc.org/article/med/6210810> . [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
13. Huppertz B. La anatomía de la placenta normal. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61 : 1296–1302. doi: 10.1136 / jcp.2008.055277. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. Revisión de Renfree MB: Marsupiales: mamíferos placentarios con una diferencia. *Placenta.* 2010; 31 : S21 – S26. doi: 10.1016 / j.placenta.2009.12.023. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
15. Renfree MB In: *Implantación y placentación Vol 2, Reproducción en mamíferos: Desarrollo embrionario y fetal.* Austin CR, Short RV, editores. Prensa de la Universidad de Cambridge; Cambridge, Reino Unido: 1982. págs. 26–69. [ [Google Académico](#) ]
16. Wooding FB Tema de actualidad: La placenta sinepiteliocorial de los rumiantes: Fusiones de células binucleadas y producción de hormonas. *Placenta.* 1992; 13 : 101-113. doi: 10.1016 / 0143-4004 (92) 90025-O. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
17. Enders AC, Carter AM ¿Qué nos pueden decir los estudios comparativos de la estructura placentaria? –Una revisión. *Placenta.* 2004; 25 (Supl. A): S3 – S9. doi: 10.1016 / j.placenta.2004.01.011. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
18. Funk M. *Identificación y caracterización de dos nuevos genes envoltantes retrovirales similares a sincitina, capturados para un posible papel en la estructura atípica de la placenta de la hiena y en la aparición de la placenta del lagarto Mabuya no mamífero a. Virología.* Université Paris Saclay (COMUE); Gif-sur-Yvette, Francia: 2018. ⟨NNT: 2018SACLS106⟩ . [ [Google Académico](#) ]



19. Funk M., Cornelis G., Vernochet C., Heidmann O., Dupressoir A., Conley A., Glickman S., Heidmann T. Captura de un gen de envoltura retroviral específico de hiena con expresión placentaria asociada en la evolución con el Aparición única entre carnívoros de placentación hemocorial en Hyaenidae. *J. Virol.* 2019; 93 : e01811-18. doi: 10.1128 / JVI.01811-18. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
20. Wildman DE, Chen C., Erez O., Grossman LI, Goodman M., Romero R. Evolución de la placenta de mamífero revelada por análisis filogenético. *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS.* 2006; 103 : 3203–3208. doi: 10.1073 / pnas.0511344103. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
21. Renegar RH, Bazer FW, Roberts RM Transporte placentario y distribución de uteroferrina en el feto. *Cerdo. Biol. Reprod.* mil novecientos ochenta y dos; 27 : 1247-1260. doi: 10.1095 / biolreprod27.5.1247. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Lavialle C., Cornelis G., Dupressoir A., Esnault C., Heidmann O., Vernochet C., Heidmann T. Paleovirology of 'syncytins', genes env retrovirales exactos para un papel en la placentación. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013; 368 : 20120507. doi: 10.1098 / rstb.2012.0507. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
23. Tollis M., Boissinot S. La dinámica evolutiva de elementos transponibles en genomas eucariotas. *Genome Dyn.* 2010; 7 : 68–91. doi: 10.1159 / 000337126. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
24. Makalowski W., Pande A., Gotea V., Makalowska I. Elementos transponibles y su identificación. *Methods Mol. Biol.* 2012; 855 : 337–359. doi: 10.1007 / 978-1-61779-582-4\_12. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
25. Kurth R., Bannert N., editores. *Retrovirus: Biología Molecular, Genómica y Patogenia.* Horizon Scientific; Summerville, SC, EE. UU. : 2010. [ [Google Scholar](#) ]
26. Coffin JM, Fan H. El descubrimiento de la transcriptasa inversa. *Annu. Rev. Virol.* 2016; 3 : 29–51. doi: 10.1146 / annurev-virology-110615-035556. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
27. Andrade MD, Skalka AM Retroviral Integrase: Entonces y ahora. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2 : 241-264. doi: 10.1146 / annurev-virology-100114-055043. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
28. Menéndez-Arias L. Número especial: Enzima retroviral. *Virus.* 2010; 2 : 1181-1184. doi: 10.3390 / v2051181. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
29. de Parseval N., Lazar V., Casella JF, Benit L., Heidmann T. Estudio de genes humanos de origen retroviral: Identificación y transcriptoma de los genes con capacidad de codificación de proteínas de envoltura completa. *J. Virol.* 2003; 77 : 10414–10422. doi: 10.1128 / JVI.77.19.10414-10422.2003. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
30. Villesen P., Aagaard L., Wiuf C., Pedersen FS Identificación de marcos de lectura retrovirales endógenos en el genoma humano. *Retrovirología.* 2004; 1 : 32. doi: 10.1186

/ 1742-4690-1-32. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

31. Blond JL, Lavillette D., Cheynet V., Bouton O., Oriol G., Chapel-Fernandes S., Mandrand B., Mallet F., Cosset FL. Se expresa una glicoproteína de envoltura del retrovirus endógeno humano HERV-W en la placenta humana y fusiona células que expresan el receptor de retrovirus de mamífero de tipo D. *J. Virol.* 2000; 74 : 3321–3329. doi: 10.1128 / JVI.74.7.3321-3329.2000. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

32. Mi S., Lee X., Li XP, Veldman GM, Finnerty H., Racie L., LaVallie E., Tang XY, Edouard P., Howes S. y col. La sincitina es una proteína de envoltura retroviral cautiva involucrada en la morfogénesis placentaria humana. *Naturaleza.* 2000; 403 : 785–789. doi: 10.1038 / 35001608. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

33. Blaise S., de Parseval N., Benit L., Heidmann T. El cribado de todo el genoma de las envolturas de retrovirus endógenos humanos fusogénicos identifica la sincitina 2, un gen conservado en la evolución de los primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS.* 2003; 100 : 13013–13018. doi: 10.1073 / pnas.2132646100. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

34. Gong R., Peng X., Kang S., Feng H., Huang J., Zhang W., Lin D., Tien P., Xiao G. Caracterización estructural del núcleo de fusión en sincitina, proteína de envoltura de humanos familia de retrovirus endógenos *W. Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331 : 1193-1200. doi: 10.1016 / j.bbrc.2005.04.032. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

35. Esnault C., Priet S., Ribet D., Vernochet C., Bruls T., Lavialle C., Weissenbach J., Heidmann T. 2. *Proc. Natl Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS.* 2008; 105 : 17532-17537. doi: 10.1073 / pnas.0807413105. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

36. Cohen M. El lado oscuro de la fusión celular. *En t. J. Mol. Sci.* 2016; 17 : 638. doi: 10.3390 / ijms17050638. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

37. de Parseval N., Diop G., Blaise S., Helle F., Vasilescu A., Matsuda F., Heidmann T. Búsqueda exhaustiva de polimorfismos de secuencia intra e interespecífica entre genes de envoltura codificantes de origen retroviral encontrados en el genoma humano: genes y pseudogenes. *BMC Genom.* 2005; 6 : 117. doi: 10.1186 / 1471-2164-6-117. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

38. Dupressoir A., Marceau G., Vernochet C., Benit L., Kanellopoulos C., Sapin V., Heidmann T. Sincitina-A y sincitina-B, dos genes de envoltura murina específicos de placenta fusogénicos de origen retroviral conservados en Muridae. *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS.* 2005; 102 : 725–730. doi: 10.1073 / pnas.0406509102. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

39. Coudert AE, Redelsperger F., Chabbi-Achengli Y., Vernochet C., Marty C., Decrouy X., Heidmann T., de Vernejoul MC, Dupressoir A. Papel del gen de sincitina B de la envoltura retroviral capturado en el fusión de osteoclastos y precursores de células gigantes y en la resorción ósea, analizados ex vivo e in vivo en ratones knockout

- de sincitina-B. *Representación ósea* 2019; 11 : 100214. doi: 10.1016 / j.bonr.2019.100214. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
40. Vernochet C., Redelsperger F., Harper F., Souquere S., Catzeflis F., Pierron G., Nevo E., Heidmann T., Dupressoir A. Los genes de sincitina-A y sincitina-B de envoltura retroviral capturados son conservados en el Spalacidae junto con placentación hemotricorial. *Biol. Reprod.* 2014; 91 : 148. doi: 10.1095 / biolreprod.114.124818. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
41. Dupressoir A., Vernochet C., Bawa O., Harper F., Pierron G., Opolon P., Heidmann T. Los ratones knockout de sincitina-A demuestran el papel fundamental en la placentación de una envoltura derivada de retrovirus endógena fusogénica gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS.* 2009; 106 : 12127–12132. doi: 10.1073 / pnas.0902925106. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
42. Dupressoir A., Vernochet C., Harper F., Guégan J., Dessen P., Pierron G., Heidmann T. Se requiere un par de genes de sincitina de envoltura retroviral cooptados para la formación de la placenta murina de dos capas. sincitiotrofoblasto. *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS.* 2011; 108 : E1164 – E1173. doi: 10.1073 / pnas.1112304108. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
43. Cornelis G., Heidmann O., Bernard-Stoecklin S., Véron G., Reynaud K., Mulot B., Dupressoir A., Heidmann T. Identificación de sincitina-car-1, un gen de envoltura retroviral endógeno involucrado en placentación y conservados en Carnivora: Un sincitina en un nuevo superorden de mamíferos placentarios. *Retrovirología.* 2011; 8 : P13. doi: 10.1186 / 1742-4690-8-S2-P13. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
44. Cornelis G., Heidmann O., Degrelle SA, Vernochet C., Lavialle C., Letzelter C., Bernard-Stoecklin S., Hassanin A., Mulot B., Guillomot M., et al. Un sincitina capturado en Ruminantia. *PANAS.* 2013; 110 : E828 – E837. doi: 10.1073 / pnas.1215787110. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Heidmann O., Vernochet C., Dupressoir A., Heidmann T. Identificación de un gen de envoltura retroviral endógena con actividad fusogénica y expresión específica de placenta en el conejo: un nuevo "sincitina" en un tercer orden de mamíferos. *Retrovirología.* 2009; 6 : 107. doi: 10.1186 / 1742-4690-6-107. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
46. Redelsperger F., Cornelis G., Vernochet C., Tennant BC, Catzeflis F., Mulot B., Heidmann O., Heidmann T., Dupressoir A. Capture of syncytin-Mar1, a Fusogenic Endogenous Retroviral Envelope Gene Involved in Placentación en el clado relacionado con las ardillas de roedores. *J. Virol.* 2014; 88 : 7915–7928. doi: 10.1128 / JVI.00141-14. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Bjerregaard B., Lemmen JG, Petersen MR, Østrup E., Iversen LH, Almstrup K., Larsson LI, Ziebe S. Syncytin-1 y su receptor está presente en gametos humanos. *J. Assist. Reprod. Gineta.* 2014; 31 : 533–539. doi: 10.1007 / s10815-014-0224-1. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

48. Soygur B., Sati L. El papel de los sincitinas en la reproducción humana y los cánceres de órganos reproductivos. *Reproducción*. 2016; 152 : R167 – R178. doi: 10.1530 / REP-16-0031. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
49. Jean C., Haghighirad F., Zhu Y., Chalbi M., Ziyat A., Rubinstein E., Gourier C., Yip P., Wolf JP, Lee JE, et al. JUNO, el receptor de esperma IZUMO1, es expresado por el ovocito humano y es esencial para la fertilización humana. *Tararear. Reprod.* 2019; 34 : 118-126. doi: 10.1093 / humrep / dey340. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
50. Clark T. HAP2 / GCS1: ¿Evidencia creciente de nuestra verdadera EVE biológica? *PLoS Biol.* 2018; 20 : e3000007. doi: 10.1371 / journal.pbio.3000007. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
51. Fedry J., Forcina J., Legrand P., Péhau-Arnaudet G., Haouz A., Johnson M., Rey FA, Krey T. Diversificación evolutiva de los motivos de inserción de la membrana HAP2 para impulsar la fusión de gametos a través de eucariotas. *PLoS Biol.* 2018; 16 : e2006357. doi: 10.1371 / journal.pbio.2006357. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
52. Larsson L.-J., Bjerregaard B., Wulf-Andersen L., Talts JF Syncytin and Cancer Cell Fusions. *Sci. World J.* 2007; 7 : 1193-1197. doi: 10.1100 / tsw.2007.212. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
53. Larsson LI, Holck S., Christensen IJ Papel pronóstico de la expresión de sincitina en el cáncer de mama. *Tararear. Pathol.* 2007; 38 : 726–731. doi: 10.1016 / j.humphath.2006.10.018. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
54. Brukman NG, Uygur B., Podbilewicz B., Chemomordik LV How cell fuse. *J. Cell Biol.* 2019; 218 : 1436-1451. doi: 10.1083 / jcb.201901017. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
55. Sapir A., Avinoam O., Podbilewicz B., Chernomordik LV Mecanismos de fusión de células virales y de desarrollo: conservación y divergencia. *Dev. Celda.* 2008; 14 : 11-21. doi: 10.1016 / j.devcel.2007.12.008. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
56. Pötgens AJ, Drewlo S., Kokozidou M., Kaufmann P. Syncytin: ¿El principal regulador de la fusión del trofoblasto? Desarrollos recientes e hipótesis sobre su acción. *Tararear. Reprod. Actualizar.* 2004; 10 : 487–496. doi: 10.1093 / humupd / dmh039. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
57. Zhou X., Platt JL Mecanismos moleculares y celulares de fusión de células de mamíferos. *Adv. Exp. Medicina. Biol.* 2011; 713 : 33–64. doi: 10.1007 / 978-94-007-0763-4\_4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
58. Lindau M., de Toledo GA El poro de fusión, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Mol. Cell Res.* 2003; 641 : 167-173. doi: 10.1016 / S0167-4889 (03) 00085-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
59. Slokar G., Hasler G. Retrovirus endógenos humanos como factores patógenos en el desarrollo de la esquizofrenia. *Parte delantera. Psiquiatría.* 2015; 6 : 183. doi: 10.3389 / fpsyt.2015.00183. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

60. Karlsson H., Schröder J., Bachmann S., Bottmer C., Yolken RH. HERV-W relacionado con ARN detectado en plasma de individuos con esquizofrenia de inicio reciente o trastorno esquizoafectivo. *Mol. Psiquiatría*. 2004; 9 : 12-13. doi: 10.1038 / sj.mp.4001439. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
61. Laufer G., Mayer J., Mueller BF, Mueller-Lantzsch N., Ruprecht K. El análisis de los loci de env W de retrovirus endógenos humanos transcritos aclara el origen de las secuencias env de retrovirus asociadas a la esclerosis múltiple. *Retrovirología*. 2009; 6 : 37. doi: 10.1186 / 1742-4690-6-37. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
62. Wang X., Liu Z., Wang P., Li S., Zeng J., Tu X., Yan Q., Xiao Z., Pan M., Zhu F. Syncytin-1, una proteína retroviral endógena, desencadena la activación de CRP a través de la cascada de señales TLR3 en las células gliales. *Brain Behav. Immun.* 2018; 67 : 324–334. doi: 10.1016 / j.bbi.2017.09.009. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
63. Wang X., Huang J., Zhu F. Proteína de envoltorio retroviral endógena humana Sincitina-1 y anomalías inflamatorias en enfermedades neuropsicológicas. *Parte delantera. Psiquiatría*. 2018; 9 : 422. doi: 10.3389 / fpsyt.2018.00422. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
64. Ponferrada VG, Mauck BS, Wooley DP La glicoproteína de la envoltura del retrovirus endógeno humano HERV-W induce resistencia celular al virus de la necrosis del bazo. *Arco. Virol.* 2003; 148 : 659–675. doi: 10.1007 / s00705-002-0960-x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
65. Blond JL, Besème F., Duret L., Bouton O., Bedin F., Perron H., Mandrand B., Mallet F. Caracterización molecular y expresión placentaria de HERV-W, una nueva familia de retrovirus endógenos humanos. *J. Virol.* 1999; 73 : 1175-1185. doi: 10.1128 / JVI.73.2.1175-1185.1999. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
66. Lokossou AG, Toudic C., Nguyen PT, Elisseeff X., Vargas A., Rassart É., Lafond J., Leduc L., Bourgault S., Gilbert C., et al. La sincitina-2 endógena codificada por retrovirus contribuye a la inmunosupresión de células T mediada por exosomas † *Biol. Reprod.* 2020; 102 : 185-198. doi: 10.1093 / biolre / ioz124. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Koirala A., Joo YJ, Khatami A., Chiu C., Britton PN Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 35 : 43–49. doi: 10.1016 / j.prrv.2020.06.010. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Dai L., Gao GF Dianas virales para vacunas contra COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 : 73–82. doi: 10.1038 / s41577-020-00480-0. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
69. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Base estructural para el reconocimiento de SARS-CoV-2 por ACE2 humano de longitud completa. *Ciencias.* 2020; 367 : 1444-1448. doi: 10.1126 / science.abb2762. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

70. Kloc M., Ghobrial RM, Kubiak JZ ¿Cómo puede la nicotina inhibir la tormenta de citocinas en los pulmones y prevenir o disminuir la gravedad de la infección por COVID-19? *Immunol. Letón.* 2020; 224 : 28-29. doi: 10.1016 / j.imlet.2020.06.002. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
71. Kloc M., Ghobrial RM, Kubiak JZ SARS-CoV-2 subversión de la respuesta antiviral al interferón alfa de los macrófagos pulmonares. *J. Immunol. Sci.* 2020; 4 : 13-16. doi: 10.29245 / 2578-3009 / 2020 / 2.1189. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
72. Kloc M., Ghobrial RM, Kubiak JZ El papel del sexo genético y las mitocondrias en respuesta a la infección por COVID-19. *En t. Arco. Allergy Immunol.* 2020; 181 : 629–634. doi: 10.1159 / 000508560. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
73. [(consultado el 18 de marzo de 2021)]; Disponible en línea: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9UQF0#sequences> .
74. [(consultado el 18 de marzo de 2021)]; Disponible en línea: <https://www.uniprot.org/uniprot/PODTC2#sequences> .
75. Herman RA, Song P., Thirumalaiswamysekhar A. Valor de las coincidencias de ocho aminoácidos en la predicción del estado de alergenidad de las proteínas: una investigación bioinformática empírica. *Clin. Mol. Alergia.* 2009; 7 : 9. doi: 10.1186 / 1476-7961-7-9. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Heath PT, Le Doare K., Khalil A. Inclusión de mujeres embarazadas en el desarrollo de la vacuna COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 : 1007–1008. doi: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30638-1. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
77. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM La vacuna contra la enfermedad del coronavirus 2019 en el embarazo: riesgos, beneficios y recomendaciones. *Soy. J. Obstet. Gynecol.* 2021 doi: 10.1016 / j.ajog.2021.01.022. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
78. [(consultado el 18 de marzo de 2021)]; Disponible en línea: <https://www.uchicagomedicine.org/forefront/coronavirus-disease-covid-19/mrna-covid-19-vaccine-pregnancy-breastfeeding> .
79. [(consultado el 18 de marzo de 2021)]; Disponible en línea: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> .
80. [(consultado el 18 de marzo de 2021)]; Disponible en línea: <https://www.acog.org/covid-19/covid-19-vaccines-and-pregnancy-conversation-guide-for-clinicians> .