

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS Y SU IMPACTO



LESS IS MORE.

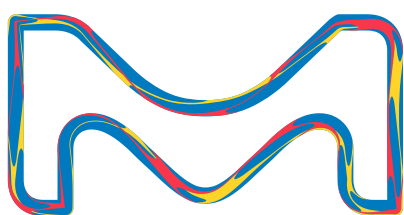
Sustainable nucleic acid purification.

55% reduction in plastic waste

GenElute™-E Nucleic Acid
Purification Kits

Learn More

SigmaAldrich.com/greener-nap



© 2022 Merck KGaA, Darmstadt, Germany and/or its affiliates. All Rights Reserved. Merck, the vibrant M, Sigma-Aldrich and GenElute are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources.

42203 06/2022

The Life Science
business of Merck
operates as
MilliporeSigma in
the U.S. and Canada.

Sigma-Aldrich®
Lab & Production Materials



Número 213 – SEPTIEMBRE 2022

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

C/ Ramiro de Maeztu, 9
28040 Madrid
Telf.: 627 814 415

e-mail: sebbm@sebbm.es
<http://www.sebbm.es>

Editor: Antonio Ferrer Montiel

Editor honorario: Joan J. Guinovart

Editor adjunto: Ana M^a. Mata

Consejo editorial: Isabel Varela Nieto, Inmaculada Yruela, Vicente Rubio, Federico Mayor-Menéndez, Félix Goñi, Miguel Ángel de la Rosa.

Director: Ismael Gaona Pérez

Secciones:

Referencias: Joaquim Ros

Educación Universitaria: Ángel Herráez

Reseñas de libros: Juli Peretó

Sociedad: Carmen Aragón

Redes sociales: María Mayán

Empresas: María Monsalve

Coordinación del número 213:

José Luis Martínez Menéndez

Redactor jefe: José M. Valdés
chema@grupoicm.es

Diseño: Daniel Salmador
daniel@grupoicm.es

Publica:



Grupo ICM Comunicación S.L.

Avda. de San Luis, 47
28033 Madrid

Telf.: 91 766 99 34 – Fax: 91 766 32 65

www.grupoicm.es

e-mail: sebbm@grupoicm.es

ISSN: 1696-473X

Depósito legal: M-13490-2016

Impreso en España

Edición digital: www.sebbm.es/revista

EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS Y SU IMPACTO

TRIBUNA

Septiembre..... 4

Isabel Varela Nieto

EDITORIAL

La estigmatización educativa del fracaso 5

Antonio Vicente Ferrer Montiel

DOSIER CIENTÍFICO

Comprender la evolución de la resistencia a los antibióticos para contrarrestarla 6

José Luis Martínez

Evolución de la resistencia a antibióticos en el ecosistema hospitalario 8

Fernando Baquero, Teresa M. Coque

Evolución de resistencia a antibióticos por transferencia horizontal de genes.

¿Cómo funciona y qué podemos hacer para combatirla? 14

Cristina Herencias, Paula Ramiro, Laura Álvaro, Jerónimo Rodríguez

El diseño de nuevas estrategias terapéuticas frente a las infecciones bacterianas requiere de una mayor comprensión de la evolución de la resistencia a antibióticos ... 18

Sara Hernando-Amado, Pablo Laborda

POLÍTICA CIENTÍFICA

Una Ley de las Ciencias sin resistencia 22

Ismael Gaona

ENTREVISTA

Manuel Serrano Marugán.....27

Doctor en Biología Molecular. Experto en el campo de la supresión tumoral, oncología y envejecimiento

Ismael Gaona

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Un nuevo impulso desde la FEBS a la promoción de la innovación educativa en biociencias 30

Nestor V. Torres Darías

REFERENCIAS

Joauim Ros 34

RESEÑA

Los males de la ciencia (Juan Ignacio Pérez y Joaquín Sevilla)37

José Pío Beltrán

IN MEMORIAM

Santiago Grisolia (1923-2022)..... 38

Consuelo Guerri, Vicente Rubio, Federico Mayor

PUBLIRREPORTAJES

Acelere el descubrimiento de nuevos fármacos mediante cribado de detección de edición y modulación génica 42

MERCK

Sonicación high-throughput: sencilla y flexible 44

CONDALAB

SOCIEDAD

Noticias de actualidad de la SEBBM 46

SEPTIEMBRE

Recibirás esta revista SEBBM en el mes en el que, ¡por fin!, nos habremos vuelto a ver en el 44º congreso SEBBM de Málaga. La palabra septiembre que significa en latín siete meses aunque es el noveno mes del año refleja, con esta aparente contradicción, lo relativo que es el tiempo.

Parecía una eternidad sin congreso presencial, con cierto hartazgo de pantallas pero lo conseguimos. Agradecer al comité organizador local, con Enrique Viguera y Miguel Ángel Medina al frente, el enorme esfuerzo, y a la Junta directiva de la SEBBM, en especial a los que han participado en el comité científico. Mil gracias también

a las numerosísimas empresas y a la FBBVA, Fundación Lilly y FRA, por su apoyo al congreso y a los premios para jóvenes de la SEBBM.

Damos la bienvenida en Málaga a las actividades de tres nuevos grupos científicos, dos de ellos transversales: Emprendimiento e Innovación, Mujer y Ciencia, y Senescencia Celular. Estrenamos también la transformación de la reunión del Grupo de Educación en simposio internacional, para resaltar que la educación es una pieza fundamental de la SEBBM, el programa de Mentorazgo y la reunión de asociaciones de Estudiantes de Bioquímica. Sembramos lo que esperamos sea en un futuro próximo la Sección Junior de la SEBBM.

Septiembre marca el comienzo de una nueva Junta directiva, y, tristemente, el adiós aunque más bien es el hasta muy pronto a María Ángeles Serrano, José M. Bautista, Enrique Viguera e Inmaculada Yruela. Agradecer a los cuatro su buen hacer y su servicio a la SEBBM. Marca también los dos años de mi presidencia, así que corresponde hacer balance. Han sido años muy intensos y que me han dado muchas satisfacciones personales. Lo primero es pues obligado: gracias por haberme propuesto y elegido.

Tomé la presidencia en una asamblea virtual, en pleno Covid-19, y hasta este septiembre he sido una presidenta más bien virtual, pero no por ello hemos dejado de trabajar fundamentalmente en tres direcciones: 1) mejorar y facilitar la gestión económico-administrativa; 2) potenciar la comunicación con y entre los socios; y 3) optimizar la visibilidad a todos los niveles de la SEBBM, dentro y fuera de España. Nuestras prioridades son que la ciencia que hacemos tenga en la SEBBM el mejor escaparate y que los más jóvenes tengan más oportunidades para desarrollar su carrera profesional en cada una de sus etapas.

Un resumen de logros y temas pendientes. En la gestión se ha mejorado en cada aspecto que hemos identificado y seguimos pendientes de que nos admitan la transformación en sociedad de interés público. Respecto a la comunicación,



Isabel Varela Nieto

Presidenta SEBBM

hemos reformado la web por completo, ¡visita sebbm.es!, y todavía nos quedan dos grandes bloques por abordar, Intranet y mejorar la revista digital. La web está a vuestra disposición para anunciar actividades, ofertas de empleo, enviar contribuciones a las secciones y participar en los concursos. Es muy dinámica y queremos que la uséis y disfrutéis. Se ha generado adicionalmente una lista para la comunicación directa entre socios y listas de correo para cada uno de los grupos. En cuanto a la visibilidad, hemos mejorado y aumentado enormemente la presencia en redes sociales, y se ha intensificado la interacción con las sociedades

internacionales con las que tenemos convenios bilaterales o en las que estamos integrados. Tengo que destacar el fructífero trabajo de la vicepresidenta saliente responsable de internacional, María Ángeles Serrano. Pertenecer a FEBS, IUBMB o PABMB genera numerosas oportunidades para los socios SEBBM, en especial los más jóvenes. Hemos entrado a formar parte del comité español del ISC como representantes en IUBMB, e iniciado una serie de contactos con representantes políticos, para continuar siendo referentes, en especial durante la tramitación de la recién aprobada ley de la ciencia. Sin embargo, queda muchísimo pendiente por hacer y camino por recorrer hasta que la investigación y los científicos, en todas las etapas, tengan el reconocimiento social, laboral y económico que corresponde a un país desarrollado de la UE.

Por nuestra parte, hemos hecho de las actividades on line un gran escaparate para dar a conocer el trabajo de nuestros socios. En estos dos años hemos organizado las conferencias internacionales Magallanes-Elcano, los Elevator Pitch, los seminarios de los grupos científicos, conferencias con la Fundación Ramón Areces y lanzado las sesiones conjuntas RANF-SEBBM-FRA: «Julio Rodríguez Villanueva».

En el 2023, la SEBBM cumplirá 60 años, lanzaremos una iniciativa nueva las «Conferencias Severo Ochoa» en colaboración con la FCYSO. Reuniones cortas muy enfocadas en su temática con pocos participantes y conferenciantes muy destacados. Atentos a las noticias SEBBM.

En el futuro próximo nos esperan también los congresos de Zaragoza (2023) y La Coruña (2024). El primero llegará de la mano de Inmaculada Yruela y Milagros Medina, el segundo de la de María D. Mayán. En 2023, además del 60º aniversario de la SEBBM, contaremos con dos centenarios por celebrar: el descubrimiento de la insulina y la acuñación del término “lípidos”.

Esperamos que esto sea un gran estímulo y que comencéis ya a pensar actividades dentro y fuera del congreso para el 2023. ■

LA ESTIGMATIZACIÓN EDUCATIVA DEL FRACASO

Es más que evidente que a todos nos gusta transitar de éxito en éxito sin oír hablar de la palabra fracaso. Somos conocedores de que en la naturaleza impera la ley del más fuerte, sea por fuerza, inteligencia, astucia o preparación. Del mismo modo, la sociedad admira a las personas de éxito, bien por sus logros económicos, profesionales, políticos o sociales. Se nos prepara para tener éxito. Hasta aquí poco que objetar. Todos apreciamos la recompensa que supone alcanzar un logro personal o profesional, y cuando llega, lo festejamos. Y también se nos prepara para temer al fracaso. Sin duda, todos tenemos miedo a fracasar en el intento de lograr un objetivo, tanto por la decepción de no haber alcanzado la meta que nos propusimos, como por lo que pensará la gente que nos rodea y la sociedad en general...el tópico: ¡mira ese fracasado!. Es tal el miedo a fracasar que descartamos ideas, planes, proyectos y actividades altamente viables y que nos pueden llevar al éxito, solo porque hay una probabilidad de que salga mal. La existencia de una mínima posibilidad de fracasar perturba sustancialmente nuestra capacidad para valorar la viabilidad de un proyecto, ¡Qué pensarán si fracaso!

Curiosamente, el fracaso es percibido de forma diferente por sociedades distintas. Lo expresado anteriormente es la percepción amplia (si no mayoritaria) que tenemos del fracaso en España. Sin embargo, otras sociedades europeas, la sociedad estadounidense y otras, ven el fracaso como una consecuencia normal de emprender proyectos y lo valoran como elemento esencial para alcanzar el éxito. Así lo expresaba Sir Winston Churchill, primer ministro británico durante la segunda guerra mundial, indicando que “el éxito consiste en ir de fracaso en fracaso sin perder el entusiasmo”. Entonces, ¿Quién tiene razón? ¿es el fracaso tan malo o tiene un valor que en España nos cuesta ver? Personalmente, creo que ni es ángel, ni demonio. Nos guste o no, fracasar está en la esencia de cualquier proyecto o iniciativa que se pretenda alcanzar. Algunos ejemplos: (i) la naturaleza ha evolucionado en gran parte gracias a fracasos que han ido conduciendo a crear la vida a partir de elementos básicos, estableciendo lo que funciona y lo que no; (ii) del mismo modo, la evolución de los virus es también consecuencia de multitud de mutaciones en las que una gran mayoría no logra la meta, sino que incluso pueden llevar a la desaparición; (iii) los bebés no suelen aprender a andar sin caerse unas cuantas veces (una forma más de fracaso y de aprendizaje del mismo); y, (iv) a los científicos difícilmente nos aceptan todos los manuscritos a la primera o nos conceden todos los proyectos, otra forma de fiasco, pero que no impide que volvamos a intentarlo. Estos ejemplos ilustran que el fracaso es una herramienta esencial para alcanzar metas y progresar. Por doloroso que sea fracasar es una forma necesaria para aprender, una



Antonio Vicente Ferrer Montiel
Editor de SEBBM

estrategia de formación y, por tanto, la gestión del fracaso debiera ser una competencia formativa básica en la educación de las generaciones futuras, al menos, como habilidad blanda (*soft-skill*). Evitar y/o retrasar la formación en esta materia expone a nuestros jóvenes a sufrir frustración y desesperación con el primer desengaño y a descartar acometer más proyectos profesionales por el pánico a fracasar y el estigma que supone.

Viendo el valor formativo y educativo que otras sociedades y culturas de nuestro entorno dan al fracaso, ¿Por qué en España nos empeñamos en

estigmatizarlo desde bien temprana edad? Y me refiero al temido “fracaso escolar y universitario” que parece hay evitar a toda costa por el bien formativo de nuestros niños y jóvenes. En ambos casos, se nos intenta convencer de la penuria psicológica que supone fallar una evaluación o tener que repetir un curso, pero ¿no es peor adquirir una formación mediocre que dificulte nuestro desarrollo humano y personal? ¿no sería mejor capacitar a los estudiantes en la gestión del fracaso para que puedan superar la asignatura o el curso en el siguiente intento? Si usamos como ejemplo el examen de la EBAU, vemos que es una prueba que superan más del 98% de los estudiantes que se presentan. En términos de éxito es, sin duda, un exitazo... el 98% de los estudiantes presentados están capacitados para realizar estudios universitarios. Sin embargo, y creo que muchos profesores de universidad coincidirán, la realidad en nuestras aulas es que el nivel académico de los estudiantes es inferior al deseable, con carencias que afectan el logro de los objetivos, competencias y capacidades planteadas en las asignaturas, cursos y grados. ¿Cómo hemos llegado hasta aquí? Seguramente hay varios factores, pero uno que quisiera resaltar y que considero importante ha sido la continua modificación de las leyes orgánicas de educación (desde 1980 hemos tenido ocho: LOECE, LODE, LOPEG, LOCE, LOE, LOMCE y LOMLOE), elaboradas por el equipo de gobierno de turno, pero sin consensuar adecuadamente con todos los actores implicados. Si en editoriales anteriores clamaba por la necesidad de un gran pacto de estado para la ciencia, aquí incido en la necesidad y urgencia de un gran pacto de estado para la educación. La formación de nuestros jóvenes no puede permitirse estar a merced del color político del gobierno o de la visión de un gobernante, necesita estabilidad e incorporar todas las necesidades formativas, incluida la gestión del fracaso para un desarrollo profesional, cultural y humano completo de las futuras generaciones que permita reforzar y consolidar el bienestar de nuestra sociedad... fracasar no es tan malo como parece, es una manera de aprender y progresar... no busquemos fracasar, pero tampoco lo estigmaticemos... ■

Comprender la evolución de la resistencia a los antibióticos para contrarrestarla

José Luis Martínez

Centro Nacional de Biotecnología. CSIC.

Tal y como reconocen distintas organizaciones internacionales, la resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de salud pública más relevantes a los que se enfrenta la humanidad. Para dar cuenta de dicha importancia, hemos de recordar que las infecciones han sido, posiblemente tras la malnutrición, la mayor causa de mortandad en la humanidad. La implementación de sistemas higiénicos y de tratamiento de residuos (por ejemplo, de aguas fecales), en primer lugar, y el desarrollo vacunas y de antibióticos y, posteriormente antifúngicos y antivirales, han hecho que la prevalencia de las enfermedades infecciosas como causa de mortandad haya descendido drásticamente, sobre todo en países con sistemas sanitarios amplios y de buena calidad. La emergencia y diseminación de patógenos resistentes a fármacos puede cambiar el panorama, siendo el problema especialmente acuciante en el caso de las infecciones bacterianas, objeto del presente dossier.

Un aspecto a destacar es que el problema de la resistencia a los antibióticos no afecta solo al tratamiento de infecciones clásicas como la tuberculosis, el tifus o el cólera. La práctica médica actual requiere sistemas eficaces de prevención y tratamiento de infecciones, asociadas a

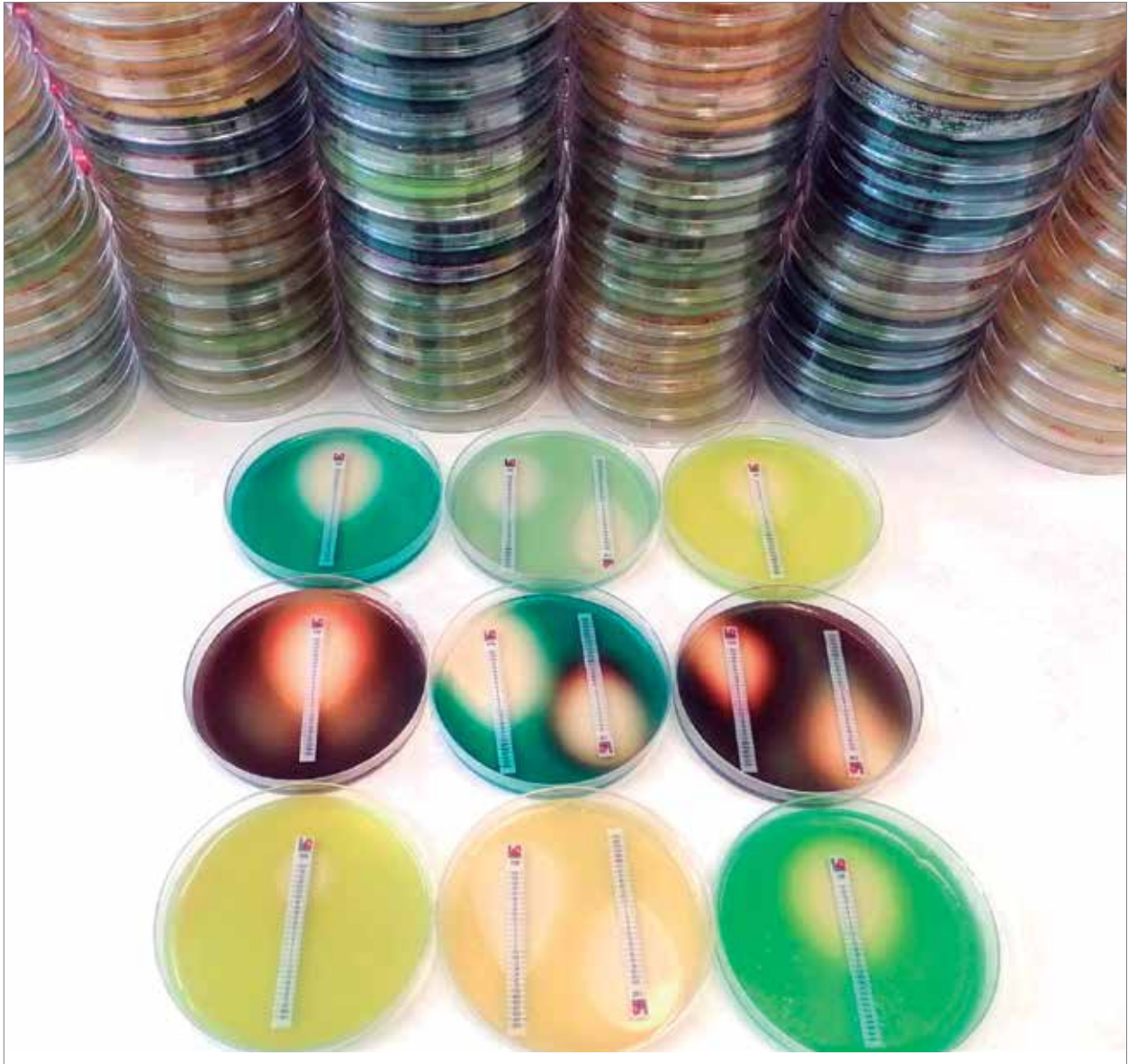
procedimientos que, bien producen inmunodepresión (trasplantes, quimioterapia,...), bien favorecen el acceso de los patógenos a los tejidos del paciente (cirugía, cateterización, ...). Si los antibióticos dejan de ser eficaces, un gran número de prácticas médicas que hoy son de uso habitual estarían comprometidas por el riesgo de infección.

Sabiendo que la causa más importante de selección de la resistencia a los antibióticos es el propio uso de los mismos, la estrategia básica (y casi única) usada para contrarrestar dicha resistencia es disminuir el uso de dichos fármacos. Sin embargo, hemos de considerar que el problema de salud al que nos enfrentamos es la infección, no la resistencia a los antibióticos y por tanto la disminución en su uso tiene un límite porque es necesario tratar al paciente que lo requiere. Esto quiere decir que, incluso si se hace un uso óptimo de antibióticos, la emergencia de bacterias resistentes es una consecuencia inexorable de la evolución; los microorganismos resistentes siempre van a ser seleccionadas. Hemos también de tener en cuenta que, mientras la emergencia de bacterias resistentes requiere selección, la transmisión de las mismas puede hacerse en ausencia de presión selectiva. Podemos concluir por tanto que restringir el uso de antibióticos es necesario, pero no suficiente, para eliminar la resistencia a los antibióticos.

En la época dorada del descubrimiento de los antibióticos este problema se soslayaba con la introducción de nuevos compuestos antimicrobianos. Sin embargo, desde hace décadas el número de nuevos antibióticos introducidos en el mercado es limitado. Esto no es solo debido a que es cada vez más difícil encontrar dichas moléculas, sino a aspectos económicos y regulatorios cuya discusión va más allá de la intención del presente dossier.

Una alternativa al desarrollo de nuevos antibióticos es una mejor utilización de los que ya disponemos y para ello resulta crítico comprender las causas y





Efecto de la adquisición de resistencia a los antibióticos en la fisiología bacteriana. En la figura se muestran distintos mutantes, seleccionados en presencia de antibióticos, a partir de un único clon de *pseudomonas aeruginosa*. Como se observa, la adquisición de resistencia conlleva cambios fenotípicos que van más allá de la propia resistencia a los antibióticos.

las consecuencias de la evolución de la resistencia a los antibióticos.

Los estudios de resistencia se han centrado tradicionalmente en el paciente y en la epidemiología de los elementos (genes de resistencia o mutaciones) implicadas en dicha resistencia. Sin embargo, está hoy plenamente aceptado que la resistencia a los antibióticos es un problema de Salud Única en la que participan una variedad de ecosistemas conectados (hospitales, granjas, aguas residuales...), así como un problema de Salud Global dado que la resistencia que aparece en un punto geográfico concreto termina expandiéndose por todo el mundo. Entender el componente ecológico (incluyendo

la comprensión del hospital como un ecosistema en si mismo, discutido en el presente dossier) y la contribución de los distintos reservorios a la resistencia a los antibióticos es, por tanto, esencial para contrarrestar la dispersión de dicha resistencia. Por su parte, la comprensión no solo de las causas de la resistencia, sino de las consecuencias de la misma para la fisiología bacteriana, puede permitir identificar puntos débiles, como la sensibilidad colateral o la pérdida de competitividad (*fitness*), discutidas en el presente dossier, que sirvan para desarrollar estrategias más eficaces para tratar las infecciones y, eventualmente, eliminar de modo específico las poblaciones de bacterias resistentes a los antibióticos. ■

Evolución de la resistencia a antibióticos en el ecosistema hospitalario

Fernando Baquero¹, Teresa M. Coque²

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España.

¹CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.

²CIBER en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, España

Un ecosistema biológico puede considerarse como un sistema de organismos que ocupan un hábitat y se integran de forma continuada o permanente en el mismo a través de interacciones con los agentes bióticos, abióticos y físicos que le constituyen. Una característica de los ecosistemas que queremos resaltar especialmente es su resiliencia, su tendencia a permanecer en el tiempo en un mismo hábitat, incluso en condiciones variables, probablemente como resultado de una compleja red interna de interacciones sistema-céntricas. En los ambientes naturales esta definición es fácilmente aplicable, pero ¿puede ser aplicada al medio hospitalario? Creemos que es el caso. Un hospital contiene un sistema de organismos vivos en interacción (enfermos, personal sanitario, visitantes, microorganismos) bien localizados en un entorno (el medio hospitalario) construido por el hombre, pero que posee, como en los ambientes naturales, una variedad de posibles nichos, bióticos y abióticos, explotables por microorganismos de diferentes orígenes, que se encuentran sometidos a fuerzas selectivas heterogéneas en duración e intensidad, incluyendo la frecuente exposición a muy diversos agentes antimicrobianos, incluyendo antibióticos, biocidas, y metales pesados y otros fármacos no antibióticos *in stricto sensu*. Además, las condiciones de hospitalización, picos de irregularidad en la densidad de pacientes y proporción pacientes-personal de enfermería, así como las intervenciones clínicas y terapéuticas, pueden favorecer la transmisión de microorganismos entre los compartimentos del sistema.

Una observación asombrosa resultante del estudio en el tiempo de los microorganismos presentes en el medio hospitalario es la constatación de la permanencia a lo largo de años, incluso décadas, en el hospital, de los mismos clones bacterianos dentro de la misma especie, y también la permanencia de idénticos elementos genéticos transmisibles. Sin embargo, el ecosistema hospitalario es un sistema abierto, donde constantemente ingresan y se dan de alta pacientes, con una

tasa de recambio de unos 4 días en las plantas y algo más en las Unidades de Cuidados Intensivos (5-7 días en la mayor parte de los casos, con un pequeño grupo de pacientes de “larga estancia” con más de 14 días, frecuentemente personas de edad avanzada). La permanencia en el mismo hospital de idénticos organismos a lo largo del tiempo, excediendo en mucho la “estancia media” puede, en primer lugar, indicar la existencia de un proceso continuado de reproducción y transmisión de microorganismos en y entre distintos (coetáneos o sucesivos) pacientes, como en el modelo evolutivo de “La Reina Roja” (*“Aquí, hay que correr todo lo posible para permanecer en el mismo lugar”*, Lewis Carroll, *Alicia en el País de las Maravillas*, 1865). En segundo lugar, puede que indique la presencia de una colonización microbiana en un hábitat altamente permanente en el hospital, una especie de reservorio continuado a partir del cual los distintos pacientes quedan contaminados durante su estancia; este reservorio puede ser biótico (por ejemplo, a través de la colonización de personal de atención sanitaria o de servicios) o abiótico (como en el caso de microorganismos establecidos en el “entorno construido” del hospital, como conducciones de agua o de aire, o aparataje de asistencia médica). Ambos casos pueden ser simultáneamente posibles. Una tercera alternativa es considerar la influencia del peri-ecosistema del hospital, constituido en primer lugar por todos los individuos de la comunidad humana que corresponde a la zona de influencia del mismo, incluyendo aquellos ubicados en residencias de la tercera edad, centros ambulatorios y hospitales de día (todos ellos “quasi-hospitales”), y en segundo lugar por toda la red de hospitales que pueden desplazar enfermos entre sí. Estas conexiones aseguran la posibilidad de transmisión ocasional de microorganismos resistentes a antibióticos, con sus elementos genéticos móviles, en el seno de *clusters* de ecosistemas. Un fenómeno poco explorado es la presencia de “epidemias” (transmisión acelerada de microorganismos entre individuos) en la población



normal; hay que tener en cuenta que la mayor parte de las bacterias resistentes que causan graves problemas en el tratamiento de las infecciones hospitalarias tienen un carácter “comensal” en los individuos sanos, formando parte de la microbiota normal del intestino, del tracto respiratorio o de la piel. Nuestro grupo ha puesto de manifiesto cómo estas ondas epidémicas “invisibles” en la comunidad sana acaban por afectar la ecología microbiana del hospital, de forma que las ondas de clones (incluso sensibles) de alta prevalencia en la comunidad se convierten en los sustratos más probables para la adquisición de resistencias y pueden llegar a ser clones multi-resistentes a antibióticos por un proceso de *capitalismo genético*.

INFECCIÓN EN EL ECOSISTEMA HOSPITALARIO: TRANSMISIÓN Y SELECCIÓN. INFECCIÓN HOSPITALARIA Y MEDIDAS BÁSICAS DE CONTROL

Se entiende como “infección hospitalaria” aquella infección que se adquiere por un paciente durante su estancia en el hospital. En países desarrollados, este evento ocurre en un 5% de pacientes ingresados. Una parte de estas infecciones son efectos indeseados de prácticas médicas necesarias para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad grave: infección de heridas quirúrgicas, contaminación de líneas de perfusión intravenosa, cateterización urinaria, ventilación pulmonar artificial o procedimientos endoscópicos. Es necesario comprender que muchas infecciones están precedidas por la colonización del agente causal en el paciente, insertándose en su microbiota. Así, el desarrollo de esas infecciones se favorece por tres grupos de factores

principales: 1) la edad, contexto genético, enfermedad de base del paciente y estado de la microbiota; 2) las prácticas higiénicas de aislamiento de pacientes, desinfección general y lavado de manos en el personal, para evitar el paso de microorganismos de enfermo a enfermo, o al equipamiento diagnóstico o terapéutico; y 3) el uso de antimicrobianos, y en menor medida de agentes biocidas. Los antibióticos perturban la microbiota del paciente (disbiosis), haciendo que poblaciones minoritarias de bacterias, incluso las recientemente adquiridas a partir de otro enfermo ingresado (la mayor parte de las bacterias causantes de infección hospitalaria son minoritarias en la microbiota normal) aumenten en tamaño de población (hiper-colonización), y con ello aumenten la posibilidad de infectar y de ser a su vez transmitidas. Además, los antibióticos suministrados al paciente seleccionan para las subpoblaciones resistentes a antimicrobianos. Por ello, la primera estrategia-clave diseñada para reducir la infección hospitalaria se basa en la reducción de la transmisión de microorganismos, con énfasis en el lavado de manos. En este campo es necesario un mayor conocimiento básico; por ejemplo, se ha demostrado que la eficiencia de la transmisión puede ser dependiente de distintos individuos, que adquieren y mantienen cargas microbianas diversas en los dedos, probablemente por razones anatómicas (tribología de las crestas en las huellas dactilares) y funcionales (humedad, defensa antibacteriana de la piel). La segunda estrategia-clave es la prescripción de antibióticos “a la carta” (tratamientos de precisión, tanto en la elección de antibiótico como en la forma y duración del tiempo de tratamiento), evitando el hiperconsumo injustificado de antimicrobianos. Por supuesto, el diagnóstico muy precoz de infecciones (incluso aún asintomáticas)

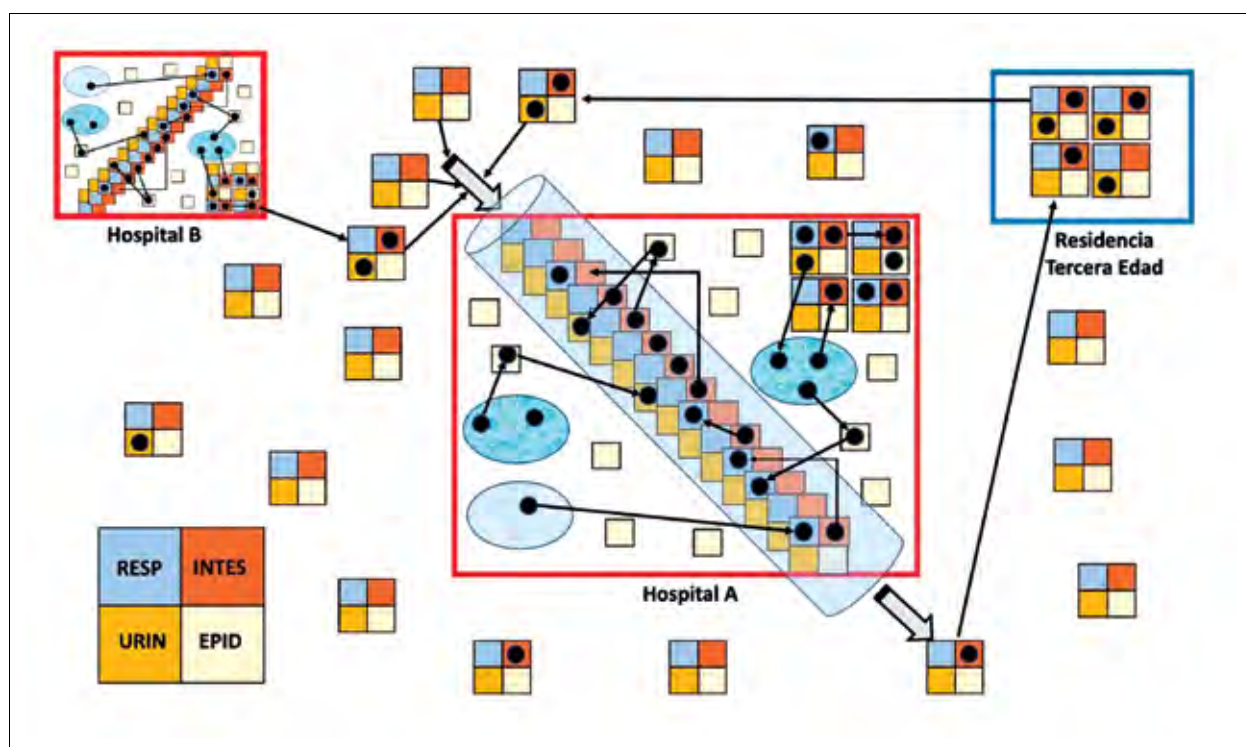


Figura 1

Representación esquemática del ecosistema hospitalario y el flujo de la resistencia antibiótica. Las cajas rojas representan hospitales, en lo que cada individuo posee (abajo, a la izquierda) cuatro áreas preferentes de colonización por bacterias resistentes: aparato respiratorio (azul), intestino (marrón), tracto urinario (amarillo) y epidermis (blanco-amarillo claro). El personal hospitalario solo se representa por el área de la epidermis. El ecosistema hospitalario es un sistema abierto, con un flujo constante de ingreso y alta de pacientes (el flujo está representado como un cilindro). Los puntos negros representan bacterias resistentes a antibióticos, que se transmiten siguiendo las flechas negras. Las bacterias resistentes se acumulan en el hospital y pueden permanecer allí de forma continuada por la transmisión bacteriana a enfermos recién ingresados; en particular, a causa de la fragilidad inmunológica de los pacientes, la interacción frecuente con antimicrobianos y de áreas húmedas colonizadas (respiradores, lavabos, representadas en un óvalo azul) y de aerosoles (ovalito blanco granulado), las bacterias resistentes son frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (parte superior derecha del Hospital). También el ingreso de pacientes (sobre todo ancianos) procedentes de Residencias de la tercera edad (arriba a la derecha) y los ingresos cruzados entre hospitales (hospitales A y B) mantienen las bacterias resistentes en el hospital; sin embargo, el ingreso de enfermos desde la comunidad (donde la resistencia es menos frecuente) puede mitigar el nivel de resistencia.

sería hipotéticamente posible en la actualidad (técnicas físicas, de imagen, inmunológicas, moleculares), beneficiando el uso de antibióticos específicos que serían mucho más eficaces en presencia de poblaciones bacterianas pequeñas y funcionalmente activas; sin embargo, este campo está aún en una fase inicial de exploración. El control de la colonización bacteriana de reservorios abióticos (instalaciones de agua o aire) es una estrategia que merece un estudio más detallado, que requiere una investigación compleja de subsistemas ecológicos complejos, que incluyen comunidades bacterianas, a veces implicando interacciones entre clones o especies a través de huéspedes intermediarios, como quistes de protistas o partículas de materia orgánica o microplásticos.

ECOLOGÍA DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA: DE LA "ECOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD A LA "ECOLOGÍA MEDIOAMBIENTAL" DE BACTERIAS IMPLICADAS EN INFECCIÓN HOSPITALARIA

Como se deduce del apartado anterior, la comprensión de la causalidad de la infección hospitalaria se realiza desde la década de 1940s en el marco de la "ecología de la enfermedad" (*disease ecology*) que considera el paciente y enfermedad a tratar, la utilización de antibióticos (selectores de resistencia), la aplicación de tecnología diagnóstica y terapéutica (dispositivos médicos), así como el papel del entorno abiótico (instalaciones de agua y aire) y en general del

conjunto de factores medioambientales que contribuyen a la adaptación microbiana al ecosistema hospitalario y, por lo tanto, a modificar los patrones de enfermedad. Los hospitales, y más concretamente las áreas de cuidados intensivos, favorecen la acumulación de factores de riesgo que influyen sobre la selección y la transmisión microbiana. Estos factores incluyen, además de los mencionados en el apartado anterior, una sobresaliente “conectividad” de pacientes con reservorios bióticos (otros pacientes, personal médico, visitantes extrahospitalarios) y abióticos (sistemas de agua y multitud de dispositivos médicos). Según el último informe de la División de Promoción de la Calidad de la Atención Médica (DHQP) de los Center for Disease Control (CDC), más del 20% de las infecciones hospitalarias están causadas por patógenos oportunistas relacionados con el agua que no son la ya conocida *Legionella*. Entre ellos, predominan los clásicos comensales intestinales incluidos en las listas de vigilancia epidemiológica de la resistencia a antibióticos (e.g. enterobacterias y *Pseudomonas*) y otros patógenos oportunistas asociados frecuentemente al ambiente abiótico del entorno del enfermo (como *Elizabethkingia*, *Achromobacter* o *Burkholderia*). Esto indica que las instalaciones de agua corriente, los grifos y sumideros de las áreas hospitalarias de cuidados intensivos pueden constituir reservorios de poblaciones microbianas de alta diversidad que podrían transmitirse bidireccionalmente (del ambiente al enfermo y *viceversa*). Aunque la mayoría de los estudios que subrayan la importancia de estos reservorios están relacionados con la caracterización de brotes epidémicos, las pocas series longitudinales existentes apuntan hacia una persistencia de clones y plásmidos de interés clínico en los grifos y sumideros de hospitales. Sin embargo, los factores que favorecen dicha persistencia (p.e. creación de biopelículas, asociaciones microbianas bacteria-protistas-hongos), están en periodo de estudio inicial. Investigaciones preliminares indican que los chorros de agua, al impactar los sumideros, podrían producir salpicaduras que contienen bacterias potencialmente peligrosas. Probablemente el lavado de manos debería hacerse con agua con baja presión.

Por otra parte, el impacto de los hospitales en la contaminación medioambiental se ha centrado tradicionalmente en reflejar los flujos de clones multirresistentes entre pacientes intra y extrahospitalarios del mismo o diferentes centros. En los últimos años, los estudios de aguas residuales hospitalarias (solo convenientemente tratadas en países occidentales) han revelado la presencia de clones de especies de interés clínico, eventualmente multirresistentes, con una capacidad de sobrevivir fuera de los hospedadores humanos debido a la resistencia a los tratamientos de desinfección de aguas (clones “naturalizados”, o adaptados al medio

ambiente natural). También, eventos de transferencia horizontal entre estas bacterias “naturalizadas” y eventualmente multirresistentes, y numerosos taxones más medioambientales que facilitan la transmisión de genes de resistencia a otros hábitats. Por otra parte, la contaminación medioambiental por antibióticos y fármacos usados en humanos a través de las aguas residuales y su posible efecto sobre la diversidad de comunidades microbianas es un área muy poco explorada. Solo se conoce el efecto medioambiental de un número muy pequeño de fármacos (selección, adaptación, evolución, ecotoxicidad) y se ignora casi completamente las concentraciones a las que cada uno de estos efectos se produce. Actualmente la dimensión de los efectos medioambientales de la resistencia es un área de interés prioritario por los principales organismos internacionales. Se estima que los hospitales contribuyen al 10-25% de la polución medioambiental de genes de resistencia y clones bacterianos resistentes a antibióticos.

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN EL ECOSISTEMA HOSPITALARIO

El término “evolución de la resistencia” puede entenderse aquí como “progresión en el tiempo de la resistencia en distintas especies” o “procesos evolutivos en los determinantes genéticos, elementos genéticos móviles, y poblaciones microbianas clonales”, aunque ambos aspectos están estrechamente relacionados. En cuanto a la primera, “evolución cuantitativa”, depende del uso de antimicrobianos en cada hospital, sobre todo con la introducción de nuevos fármacos. Sin embargo, en términos generales, el uso de estos fármacos tiende a estabilizarse en la mayor parte de los hospitales europeos después de 5-10 años. Típicamente, la respuesta selectiva se observa por el incremento precoz de resistencia en las especies-diana causantes de infecciones, que se eleva continuamente a lo largo de unos 10 años y luego se estabiliza en proporciones relativamente constantes, por ejemplo, alrededor del 30% de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas y/o a fluoroquinolonas, o del 10% para resistentes a carbapenems, con pequeños incrementos o descensos ocasionales. En Gram-positivos, parecen producirse dinámicas más aceleradas, probablemente por su tolerancia a los antibióticos de primera elección para el tratamiento de Gram-negativos que hace que se seleccionen continuamente las poblaciones mejor adaptadas. Como ejemplos, el incremento de la resistencia a oxacilina en *Staphylococcus* o de resistencia a ampicilina en *Enterococcus faecium* desde los años 1960s, pero también llegan a niveles de estabilización. Las causas de estas dinámicas deben buscarse en la propagación natural y continuada de clones con alta eficiencia de transmisión, muchos



de ellos sensibles a antibióticos, alguno de los cuales acaban por adquirir mecanismos de resistencia que facilitan su adaptación al ecosistema hospitalario. Estos clones se someten a través de los distintos “bottlenecks” que ofrece el hospital a una diversificación sub-clonal, y a la transmisión por elementos genéticos móviles de la resistencia a clones relacionados. En estudios de dinámica de poblaciones resistentes, se observa frecuentemente un “paisaje” evolutivo de trenes de olas de clones resistentes sucesivos, pero en el que los clones fundadores suelen permanecer, a veces a lo largo de décadas. Un punto interesante es la asimetría de enfermos colonizados por bacterias resistentes en relación con la edad: la población de mayor edad tiende a adquirir y conservar poblaciones resistentes. La idea inicialmente esperanzadora de que reduciendo el consumo de antibióticos se reduciría proporcionalmente la resistencia, a causa del “coste biológico” que la resistencia debería producir en la población resistente, no se confirma en la mayor parte de los casos, a causa probablemente de la aparición de mutaciones “compensadoras” que reducen o anulan dicho coste. Pero, sobre todo, por el complejo y heterogéneo escenario global actual donde hay un uso diverso de diferentes tipos de antibióticos y acceso a los servicios de salud que hacen poco realista una política global de contención de antibióticos. Finalmente, la infección hospitalaria es una parte de la “infección global”. Las pandemias y las enfermedades infecciosas emergentes (e.g. enfermedades respiratorias, gonorrea) han creado un escenario *sindémico* novedoso que puede modificar drásticamente las estrategias de uso de antimicrobianos, los programas de control de infecciones y los sistemas de salud que afectan la aparición, transmisión y carga de la resistencia a antibióticos en los hospitales de todo el mundo. Estas situaciones, agravadas por el aumento de sensibilidad de las poblaciones por el cambio climático y la urbanización, y también por la mayor probabilidad de transmisión debido a la globalización (flujos migratorios, turismo, comercio), subrayan la importancia del diagnóstico precoz y de

estrategias basadas en la conservación de la microbiota (e.g. trasplante fecal, estrategias eco-evo). ■

PARA LEER MÁS

- Faith JJ, Colombel JF, Gordon JI. Identifying strains that contribute to complex diseases through the study of microbial inheritance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Jan 20;112(3):633-40. doi: 10.1073/pnas.1418781112. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25576328; PMCID: PMC4311841.
- Baquero F, Coque TM. Multilevel population genetics in antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Sep;35(5):705-6. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00293.x. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21714793.
- Lax S, Gilbert JA. Hospital-associated microbiota and implications for nosocomial infections. *Trends Mol Med*. 2015 Jul;21(7):427-32. doi: 10.1016/j.molmed.2015.03.005. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25907678.
- Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Feb 15;97(4):1938-43. doi: 10.1073/pnas.97.4.1938. PMID: 10677558; PMCID: PMC26540.
- United Nations Environment Programme (2022). Environmental Dimensions of Antimicrobial Resistance: Summary for Policymakers. Production: United Nations Environment Programme URL: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/38373/antimicrobial_R.pdf.
- Yu D, Ryu K, Zhi S, Otto SJG, Neumann NF. Naturalized *Escherichia coli* in Wastewater and the Co-evolution of Bacterial Resistance to Water Treatment and Antibiotics. *Front Microbiol*. 2022 May 30;13:810312. doi: 10.3389/fmicb.2022.810312. PMID: 35707173; PMCID: PMC9189398.
- Kenyon C, Manoharan-Basil SS, Van Dijk C. Gonococcal resistance can be viewed productively as part of a syndemic of antimicrobial resistance: an ecological analysis of 30 European countries. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jun 30;9(1):97. doi: 10.1186/s13756-020-00764-z. PMID: 32605597; PMCID: PMC7325135.
- Coque TM, Cantón R, Pérez-Cobas A, Baquero F. Antibiotic Resistance in Healthcare institutions: Known Unknowns and implementation of efficient Public Health responses in the 21st century. *Microorganisms* 2022 (en prensa).

FRAGMENTOS DE GEN gBLOCKS™

Diseñar, explorar, construir. Ir



Ahorre costes de reactivos



Inicie su proyecto rápidamente
con un envío fiable



Versátil para una amplia gama
de aplicaciones posteriores

Los fragmentos de gen gBlocks son fragmentos de ADN bicatenario de 125–3000 pb de longitud (Tabla 1). Sintetizados utilizando más de 30 años de conocimiento de fabricación líder en la industria, son el estándar de la industria en cuanto a fragmentos de genes de alta fidelidad y doble cadena, y están diseñados para lograr una construcción o modificación de genes asequible y fácil, así como aplicaciones tales como la investigación de anticuerpos, la edición del genoma mediada por CRISPR, los controles positivos de qPCR y más.

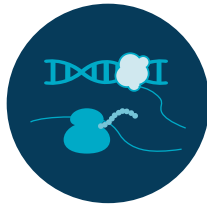
Los investigadores pueden utilizar fragmentos de gen gBlocks con una variedad de métodos de clonación, y no necesitan eliminar ningún conector universal antes de iniciar los experimentos.

VERSÁTIL PARA UNA AMPLIA GAMA DE APLICACIONES

Controles de qPCR



Transcripción *in vitro*



Edición de CRISPR



Anticuerpos
recombinantes



Sustrato enzimático



Construcción de
genes



Tabla 1. Información del producto fragmentos de gen gBlocks

Tipo de producto	Fragmentos de ds DNA
Longitud	125–3000 bp
Producción	250–1000 ng
Tiempo de respuesta	
Tubos	2–8 días hábiles
Placas	10–15 días laborables
Pedido mínimo	
Tubos	Ninguno
Placas	24

> PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN, VISITE WWW.IDTDNA.COM/gBLOCKS

> WWW.IDTDNA.COM

Solo para uso en investigación. No debe utilizarse en procedimientos de diagnóstico.

Evolución de resistencia a antibióticos por transferencia horizontal de genes. ¿Cómo funciona y qué podemos hacer para combatirla?

Cristina Herencias Rodríguez, Paula Ramiro Martínez, Laura Álvaro Llorente y Jerónimo Rodríguez Beltrán

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS. Madrid, España.

TRANSFERENCIA HORIZONTAL DE GENES: DEFINICIÓN Y PREVALENCIA EN BACTERIAS

La información genética puede heredarse fundamentalmente mediante dos vías: la transferencia vertical, que se da de generación en generación (de padres a hijos o desde un ancestro evolutivo) y la transferencia horizontal o lateral (HGT, del inglés *Horizontal Gene Transfer*), que se da entre dos organismos independientemente del parentesco que tengan y que permite la adquisición de genes que no estaban presentes en el genoma ancestral. La HGT es un proceso común en todos los dominios de la vida que se da en todas las direcciones posibles, saltando las barreras filogenéticas y diluyendo los límites del concepto de especie.

La HGT es particularmente relevante en bacterias, donde ha jugado (y juega) un papel fundamental como

motor evolutivo. De hecho, se estima que hasta el 80% de los genes en un genoma bacteriano estándar han sido obtenidos mediante HGT en algún punto de su historia. Gracias a la HGT, las bacterias son capaces de adquirir, por ejemplo, nuevas rutas metabólicas completas, la capacidad de crecer en ambientes extremos o de degradar compuestos tóxicos (como los antibióticos), lo que les ha permitido colonizar la práctica totalidad de la biosfera.

Además, la HGT tiene profundas consecuencias para la salud humana, siendo un factor clave en la diseminación de genes de resistencia a antibióticos. El análisis de secuencias genómicas ha revelado que el desarrollo de resistencia en bacterias es un proceso que consiste típicamente en la adquisición de genes de resistencia preexistentes mediante HGT y su posterior amplificación en respuesta a la selección. Además, gracias a la HGT, las bacterias pueden adquirir resistencia a múltiples antibióticos en un solo evento, lo que complica enormemente nuestra capacidad para luchar contra las enfermedades infecciosas. De hecho, la HGT es especialmente relevante en el ambiente hospitalario, donde el uso de antibióticos es frecuente, creando un nicho óptimo para la transferencia y selección de mecanismos de resistencia (*Figura 1*).

MECANISMOS DE TRANSFERENCIA HORIZONTAL Y ELEMENTOS GENÉTICOS MÓVILES

La transmisión de genes de resistencia ocurre generalmente a través de elementos

Figura 1

Cepas multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* (azul) y *Escherichia coli* (rosa) aisladas de la microbiota intestinal de pacientes del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.



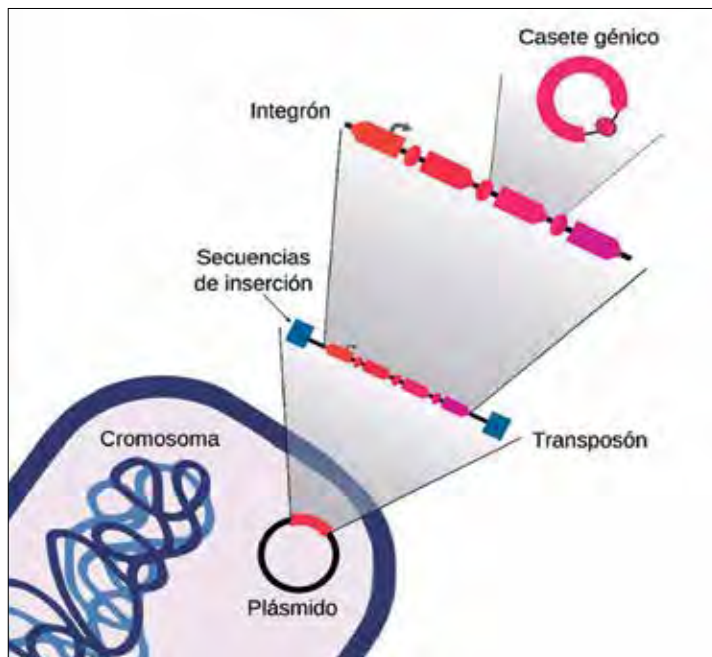


Figura 2

Las interacciones entre diferentes tipos de elementos genéticos móviles impulsan la rápida evolución de muchos patógenos multirresistentes. En el esquema se puede apreciar la naturaleza típicamente jerárquica de los elementos genéticos móviles. Así, un gen de resistencia (casete génico) puede insertarse dentro de un integrón y este, a su vez, puede estar dentro de un transposón. El transposón, flanqueado por las secuencias de inserción que permiten su movilización, puede además localizarse y desplazarse en plásmidos conjugativos.

genéticos móviles, un término que se usa para referirse a fragmentos de ADN capaces de movilizar genes tanto intracelularmente (de una molécula de ADN a otra, o a distintas posiciones en la misma molécula) como intercelularmente (de un organismo a otro). Se han descrito innumerables tipos de elementos genéticos móviles, pero la importancia de muchos de ellos en la evolución de resistencia a antibióticos está aún por contrastar. Las vesículas extracelulares, los nanotubos, o las cápsidas de bacteriófagos defectuosas, conocidas como agentes de transferencia génica, son solo algunos ejemplos. En las siguientes líneas se describen algunos de los elementos genéticos móviles que tienen mayor relevancia clínica.

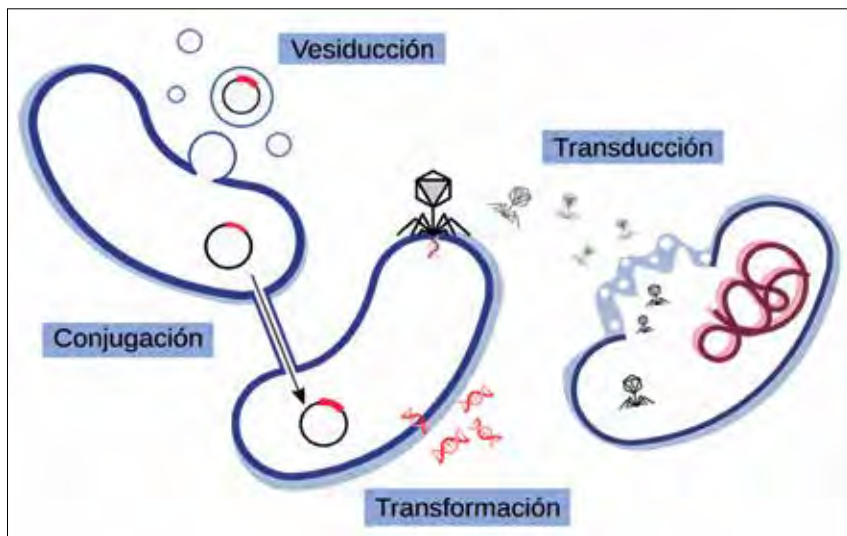
Por ejemplo, las secuencias de inserción y los transposones son segmentos de ADN bien delimitados capaces de moverse (junto con los genes de resistencia asociados) entre dos posiciones de la misma o distintas moléculas de ADN dentro de una célula. Dichos elementos tienen gran relevancia en bacterias Gram positivas y Gram negativas, donde son responsables de transferir genes de resistencia del cromosoma a otros elementos genéticos móviles. Los integrones,

en cambio, usan una maquinaria de recombinación específica de sitio para captar, reordenar y escindir genes de resistencia entre posiciones específicas del propio integrón. Los integrones no pueden movilizarse por sí mismos, pero a menudo se encuentran asociados con secuencias de inserción, transposones y/o plásmidos conjugativos que les sirven como vehículos para su transmisión entre especies (Figura 2). Se han identificado alrededor de 130 genes de resistencia diferentes asociados a integrones, por lo que pueden conferir resistencia a la mayoría de las clases de antibióticos utilizados en medicina y agricultura.

Los mecanismos intercelulares de transferencia de genes incluyen la conjugación o movilización, mediada por plásmidos y elementos integrativos y conjugativos (ICEs), la transducción, mediada por bacteriófagos, y la transformación (Figura 3). De entre ellos, los plásmidos —moléculas de ADN típicamente circulares y capaces de replicarse de forma autónoma— son uno de los vectores de resistencia a antibióticos más importantes. De hecho, cuando fueron identificados por primera vez a mitad del siglo XX, se denominaron “factores de resistencia” (*R-factors*). Hoy, hay descritos más de 200 grupos de plásmidos distintos. Algunos destacan por su prevalencia y relevancia clínica. Por ejemplo, los plásmidos de enterobacterias de los grupos IncFII, IncA/C, IncN y IncI1 portadores de betalactamasas de espectro extendido se consideran plásmidos epidémicos, ya que se aíslan frecuentemente por todo el planeta y confieren resistencia a algunos de los antibióticos más modernos de nuestro arsenal.

Además, estudios recientes revelan que el impacto evolutivo de los plásmidos va más allá de ser meras plataformas para la diseminación de resistencia. Los plásmidos suelen estar presentes en múltiples copias por célula (desde un par hasta cientos de copias), lo que contrasta con el cromosoma bacteriano, típicamente presente en una única copia. Gracias a su naturaleza multicopia, los plásmidos catalizan la evolución de los genes que portan, ya que aumentan dramáticamente las posibilidades de que dichos genes adquieran mutaciones adaptativas. Por tanto, se ha especulado que los plásmidos podrían actuar como plataformas evolutivas que promovieran, no solo la diseminación de resistencia, sino también su evolución *de novo*.

Por último, la importancia de la transferencia de genes de resistencia mediada por virus bacteriófagos

**Figura 3**

Visión general de los mecanismos de transmisión horizontal. Entre los mecanismos que no implican contacto directo se encuentran la transformación (la bacteria adquiere ADN exógeno del medio) y la vesiducción (el ADN se disemina insertado en vesículas). En cambio, en la conjugación, el ADN se transmite entre dos células por contacto directo a través de un pili conjugativo. La transducción ocurre cuando un bacteriófago empaqueta el ADN de la bacteria infectada e infecta a otra bacteria, donde inyecta el ADN.

(transducción) es sujeto de controversia. Si bien es cierto que la transducción puede ser un mecanismo extremadamente eficaz para movilizar genes (sobre todo la conocida como transducción lateral), análisis metagenómicos demuestran que los bacteriófagos rara vez son portadores de genes de resistencia. No obstante, existen ejemplos que sugieren que la transducción puede tener un papel determinante en la evolución de algunas especies bacterianas. Por ejemplo, en *Staphylococcus aureus* se ha demostrado la transducción de genes de resistencia a meticilina, limitando de manera drástica las alternativas terapéuticas para lidiar con este patógeno.

IMPLICACIONES PARA LA EVOLUCIÓN DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La transferencia horizontal ha tenido (y tiene) un papel fundamental en la generación de nuevos determinantes de resistencia. Aunque el origen de los genes de resistencia es sujeto de debate, parece claro que muchos genes de resistencia se han originado mediante la exaptación de genes *housekeeping*. Al transferirse a nuevos huéspedes, estos genes pasan de formar parte del metabolismo de mantenimiento bacteriano a convertirse en genes de resistencia *sensu stricto*. Este es el caso de los genes de resistencia a sulfonamidas *sul1* y *sul2*, cuyo origen se sitúa en un evento de movilización del gen *folP*, encargado del metabolismo del folato en las familias *Rhodobiaceae* y *Leptospiraceae*. Del mismo modo, la glutatión-S-transferasa cromosómica de *Klebsiella pneumoniae* ha dado lugar al gen plasmídico de resistencia a fosfomicina *fosA* y las proteínas de unión a penicilina, responsables de la biosíntesis del peptidoglicano en actinomicetos, probablemente fueron el origen de las betalactamasas de clase A.

En otras ocasiones el origen evolutivo de los genes de resistencia es menos claro, pero su aparición en elementos genéticos móviles desata las alarmas

internacionales. Es el caso del gen de resistencia a colistina *mcr-1*, que fue descrito asociado a un plásmido en 2015. La colistina es, desgraciadamente, un antibiótico de último recurso y de los pocos efectivos actualmente contra enterobacterias multirresistentes. Por tanto, la aparición de resistencia a colistina mediada por plásmidos es preocupante, dado que es posible que *mcr-1* siga el mismo patrón de diseminación incontrolada que otros genes de resistencia que actualmente presentan distribución global. Que esto ocurra dependerá de varios factores, como los esfuerzos gubernamentales por contener la amenaza y la capacidad de *mcr-1* de transferirse mediante HGT.

La combinación de estudios microbiológicos, análisis metagenómicos y modelos matemáticos ha permitido empezar a comprender la magnitud de la diseminación de genes de resistencia a antibióticos mediante HGT. La idea general que trasciende de estos estudios es que, en aquellos ecosistemas donde se ha podido medir, la transferencia de genes de resistencia es prácticamente ubicua. Por ejemplo, gracias a una aproximación multidisciplinar que incluía modelos matemáticos, datos epidemiológicos y análisis genómicos, se ha podido observar que, una vez que un paciente adquiere una bacteria portadora del plásmido de resistencia a carbapenémicos pOXA-48, este se transfiere de manera generalizada a bacterias de su microbiota intestinal. A su vez, la microbiota del paciente actúa como reservorio del plásmido, lo que facilita la persistencia del mismo a lo largo del tiempo en una dinámica fuente-sumidero. Este estudio, junto con otras evidencias sobre la frecuencia de HGT en el microbioma intestinal, permitirán el desarrollo de nuevas estrategias de intervención encaminadas a minimizar la diseminación de genes de resistencia a antibióticos entre bacterias comensales y patógenos oportunistas.

NO TODO ESTÁ PERDIDO: EXPLOTANDO LA HGT PARA FRENAR LA RESISTENCIA

La comunidad científica ha propuesto diferentes aproximaciones cuyo objetivo es revertir, o al menos mitigar, la transferencia de resistencia a antibióticos entre distintas bacterias. Estas estrategias se centran en explotar las particularidades de los elementos genéticos móviles para intentar reducir su prevalencia o impedir su transferencia.

Por ejemplo, la sensibilidad colateral es un fenómeno común en bacterias y virus (y también en células cancerígenas) en el que la adquisición de resistencia a un medicamento lleva como contrapartida una mayor susceptibilidad a otro. De este modo, cuando una bacteria adquiere resistencia a un antibiótico, se producen cambios fisiológicos complejos que desencadenan en un aumento de la sensibilidad a un segundo antibiótico. La adquisición de plásmidos de resistencia produce sensibilidad colateral a varios antibióticos, lo que puede usarse para implementar estrategias basadas en la combinación racional de estos antibióticos destinadas a eliminar selectivamente bacterias portadoras de plásmidos.

Aún a pesar del papel de los bacteriófagos en la diseminación de la resistencia a antibióticos, se puede aprovechar su alta especificidad para utilizarlos como herramientas biológicas en la lucha de la resistencia a antibióticos. Bajo condiciones controladas, algunos fagos líticos, concretamente aquellos específicos de la maquinaria conjugativa, son capaces de interrumpir la transferencia de plásmidos y eliminar selectivamente a las bacterias que los portan. El uso de antibióticos en combinación con terapia fágica ha resultado exitoso para el tratamiento de infecciones incurables de *Klebsiella spp.*, lo que abre la puerta al uso terapéutico de esta aproximación.

Por último, los sistemas CRISPR-Cas, mecanismos de inmunidad adaptativa bacteriana, presentan el potencial de actuar como antimicrobianos secuencia-específicos, capaces de eliminar selectivamente un patógeno en base a una secuencia única de ADN (p.ej. un gen de resistencia o un gen específico de un plásmido) sin alterar el resto de las bacterias de la microbiota. Se ha sugerido que el sistema CRISPR-Cas podría ser encapsulado dentro de cápsidas fágicas o incorporado en plásmidos conjugativos, lo que, no sin cierta ironía, facilitaría su diseminación dentro de las poblaciones bacterianas objetivo.

La viabilidad de estas aproximaciones está aún en entredicho. Aunque la terapia fágica y los tratamientos con CRISPR-Cas son prometedores, estamos aún lejos de su implementación en la clínica,

ya que presentan problemas como la especificidad de los fagos o la necesidad de desarrollar métodos de administración y liberación apropiados. Aprovechar la sensibilidad colateral es, probablemente, lo más factible a corto plazo, ya que se basa en diseñar tratamientos cíclicos o combinados usando los antibióticos de los que ya disponemos de un modo racional. En cualquier caso, parece cada vez más necesario fomentar la investigación de nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a controlar y, en lo posible, reducir la evolución de resistencia mediada por transferencia horizontal de genes.

Después de más de medio siglo de investigación estamos empezando a comprender las dinámicas y el impacto que la HGT ha tenido en la evolución bacteriana. Sin embargo, la mayor parte de nuestro conocimiento proviene de estudios epidemiológicos o de laboratorio que ignoran la complejidad de las relaciones que existen en las poblaciones bacterianas naturales. Por tanto, resulta imperativo estudiar la transmisión de resistencia directamente en los ecosistemas más relevantes para la salud humana. Será necesario desarrollar nuevas herramientas metagenómicas capaces de asociar cada gen de resistencia con el elemento genético móvil que lo porta, y este, a su vez, con la bacteria hospedadora. Esto nos permitirá obtener un mapa detallado de la dirección y frecuencia de la transferencia de genes de resistencia para cada ecosistema, identificando aquellos en los que las intervenciones encaminadas a frenar la transmisión de resistencia serán más eficientes. ■

PARA LEER MÁS

- Brito IL. “Examining horizontal gene transfer in microbial communities”. *Nat Rev Microbiol* 19 (2021) 442–53.
- Evans DR, Griffith MP, Sundermann AJ, Shutt KA, Saul MI, Mustapha MM, Marsh JW, Cooper VS, Harrison LH, Van Tyne D. “Systematic detection of horizontal gene transfer across genera among multidrug-resistant bacteria in a single hospital”. *eLife* (2020) 9:e53886.
- Hall JPJ, Brockhurst MA, Harrison A. “Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria”. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372 (2017) 20160424
- León-Sampedro R, De la Fuente J, Díaz-Agero C, et al. “Pervasive transmission of a carbapenem resistance plasmid in the gut microbiota of hospitalized patients”. *Nat Microbiol* 6 (2021) 606–16.
- Rodríguez-Beltrán J, De la Fuente J, León-Sampedro R, et al. Beyond horizontal gene transfer: the role of plasmids in bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol* 19 (2021) 347–59.

El diseño de nuevas estrategias terapéuticas frente a las infecciones bacterianas requiere de una mayor comprensión de la evolución de la resistencia a los antibióticos

Sara Hernando-Amado y Pablo Laborda

Centro Nacional de Biotecnología. CSIC. Madrid, España.

La resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de salud pública más relevantes que nos afectan actualmente, siendo su origen la propia evolución bacteriana. La evolución, en términos generales, se considera un proceso impredecible, sujeto a estocasticidad. Sin embargo, diferentes estudios basados en Evolución Adaptativa en Laboratorio o evolución experimental, así como en modelos matemáticos, han demostrado que, en el caso particular de las bacterias, es posible observar evolución paralela (selección de las mismas variaciones genéticas) en presencia de una misma presión selectiva. Esto es así dado que el número y tipo de trayectorias evolutivas diferentes que pueden seguir las poblaciones bacterianas sometidas a la misma presión selectiva es limitado, presentando un cierto grado de predictibilidad, algo muy interesante si queremos aplicar en clínica el conocimiento evolutivo. Esta limitación del número y tipo de trayectorias evolutivas de adquisición de resistencia a los antibióticos resulta de la existencia de ciertos factores que restringen la evolución bacteriana, como son el nivel de resistencia o el coste fisiológico asociado a cada mutación. Sin embargo, ambos pueden variar dependiendo del contexto genético en el que dicha mutación de resistencia es adquirida. Esto hace que el efecto del contexto genético sea un factor clave a estudiar si queremos predecir la evolución de la resistencia, aunque la mayoría de estudios predictivos se han realizado haciendo uso de una única cepa modelo.

Los estudios de evolución experimental realizados en un único contexto genético en presencia de una misma droga no tienen por qué ser extrapolables a otros contextos genéticos, dado que la fisiología bacteriana basal -que puede variar en diferentes mutantes pre-existentes- puede afectar al efecto de cada mutación concreta. La razón es que la epistasia y la pleiotropía varían los costes fisiológicos asociados con la adquisición de resistencia, restringiendo así las mutaciones que podrían seleccionarse en cada contexto genético particular. Para

muestra un botón: la pérdida de función de un único gen en *Pseudomonas aeruginosa*, que codifica un regulador de la respuesta de Quorum Sensing y cuya inactivación se produce con frecuencia durante sus infecciones en pacientes con fibrosis quística, modifica a nivel fenotípico (p.e. nivel de resistencia) y genético (p.e. variaciones genéticas adquiridas) la evolución de la resistencia en esta bacteria. Y no sólo eso, modifica también *trade-offs* evolutivos asociados a la resistencia, como la sensibilidad colateral (aumento de sensibilidad a una droga asociada con el incremento de resistencia a otra distinta). La identificación de patrones de sensibilidad colateral conservados se complica aún más con la acumulación sucesiva de mutaciones de resistencia, dado que el tipo y el orden en que se adquieren éstas introduce restricciones históricas que derivan en una reducción de la variedad de trayectorias evolutivas que puede seguir cada contexto genético en presencia de una droga dada. Esto sugiere que el diseño de estrategias terapéuticas basadas en la evolución requiere de la identificación de patrones evolutivos robustos.

IDENTIFICACIÓN DE PATRONES DE SENSIBILIDAD COLATERAL ROBUSTOS: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS CONSERVATIVAS

Multitud de estudios han tratado de comprender y caracterizar mejor ciertos patrones de sensibilidad colateral con la idea de combinar o alternar pares de drogas para tratar las infecciones desde un punto de vista conservador, haciendo uso de los antibióticos disponibles. Sin embargo, la evolución experimental de varias réplicas poblacionales de una cepa modelo en presencia del mismo antibiótico frecuentemente resulta en la adquisición de diferentes patrones de sensibilidad colateral, debido a la adquisición de diferentes mutaciones de resistencia, aunque casos de evolución paralela se han descrito. Más aún, los patrones de sensibilidad colateral que emergen, en presencia de una misma droga y en diferentes contextos

genéticos bacterianos, raramente se conservan (Figura 1, “expuesto a tobramicina”).

Esta falta de conservación de la sensibilidad colateral dificulta el aprovechamiento clínico de éste *trade-off* evolutivo, con excepción de aquellas situaciones donde un mismo patrón de sensibilidad emerge independientemente del contexto genético de partida (Figura 1, “expuesto a ciprofloxacino”). Esto es así dado que las infecciones bacterianas son frecuentemente heterogéneas, conteniendo mutantes ya resistentes a diferentes antibióticos como resultado de tratamientos previos. Esto es, las infecciones pueden contener una mezcla variada de diferentes contextos genéticos, resultando en la emergencia de diferentes fenotipos (asociados a diferentes mutaciones de resistencia) cuando se trata un paciente con un mismo fármaco. En esta línea, en diferentes trabajos, hemos abordado esta cuestión, identificando patrones robustos de sensibilidad colateral asociados al uso de antibióticos comúnmente utilizados en clínica (Figura 2).

En particular, el análisis de diferentes mutantes resistentes de *P. aeruginosa* derivados de la cepa PA14 nos permitió identificar patrones robustos de sensibilidad colateral asociados con el uso de ceftazidima y ciprofloxacino. En el primer caso, este fenotipo resultó de evolución paralela, donde un mismo evento genético (grandes deleciones cromosómicas) se seleccionó, independientemente del mutante pre-existente. En el segundo caso, la sensibilidad colateral conservada se asoció a la adquisición de diferentes mutaciones de resistencia a ciprofloxacino; un caso de convergencia fenotípica en ausencia de evolución paralela

(Figura 1, “expuesto a ciprofloxacino”). Con base a esta información evolutiva, hemos propuesto la alternancia de ceftazidima con tobramicina y la alternancia o combinación de ciprofloxacino con tobramicina o aztreonam para tratar infecciones causadas por *P. aeruginosa*. Estos trabajos sugieren que estudios de este tipo permitirían escoger las combinaciones de antibióticos más apropiadas para aplicar en terapias alternadas o combinadas para el tratamiento de las infecciones que, generalmente, son causadas por poblaciones bacterianas que incluyen diferentes contextos genéticos.

En línea con la identificación de patrones robustos de sensibilidad colateral, también sería deseable que estos patrones conservados emergiesen en ambientes con una composición nutricional diferente, como lo son las diferentes localizaciones corporales donde pueden ocurrir infecciones bacterianas. En este sentido, recientemente hemos descrito que la composición nutricional condiciona la evolución de la resistencia a diferentes fármacos en *P. aeruginosa*. La razón es que cada mutación de resistencia seleccionada causa un nivel de resistencia y/o un coste fisiológico diferente dependiendo de la composición del medio de cultivo, condicionando así el estado nutricional los patrones de sensibilidad colateral que pueden emerger en cada ambiente particular. Por eso, proponemos que sería deseable que los patrones robustos de sensibilidad colateral detectados en diferentes contextos genéticos también se conserven en situaciones nutricionales diversas. O, al menos, sería necesario que la robustez de la sensibilidad colateral identificada esté preservada en situaciones nutricionales similares a las de la infección a tratar.

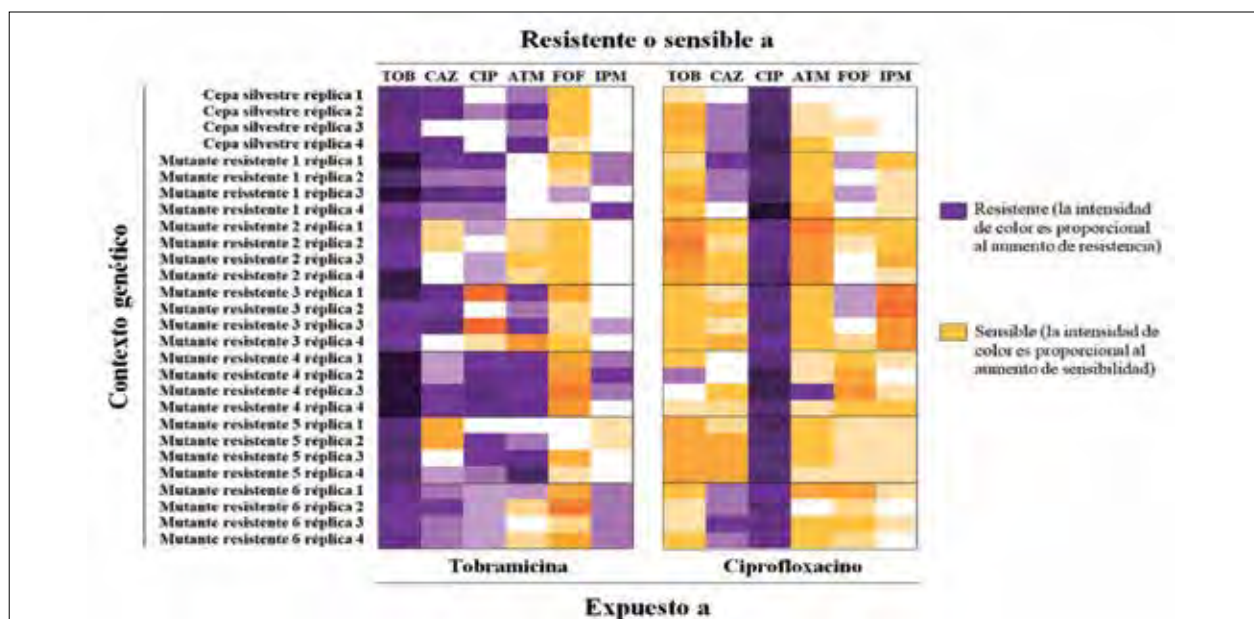


Figura 1

Patrones de sensibilidad colateral y resistencia cruzada asociadas a la adquisición de resistencia a tobramicina (TOB) o ciprofloxacino (CIP) en distintos contextos genéticos de *P. aeruginosa*. CAZ: ceftazidima, ATM: aztreonam, FOF: fosfomicina, IPM: imipenem.

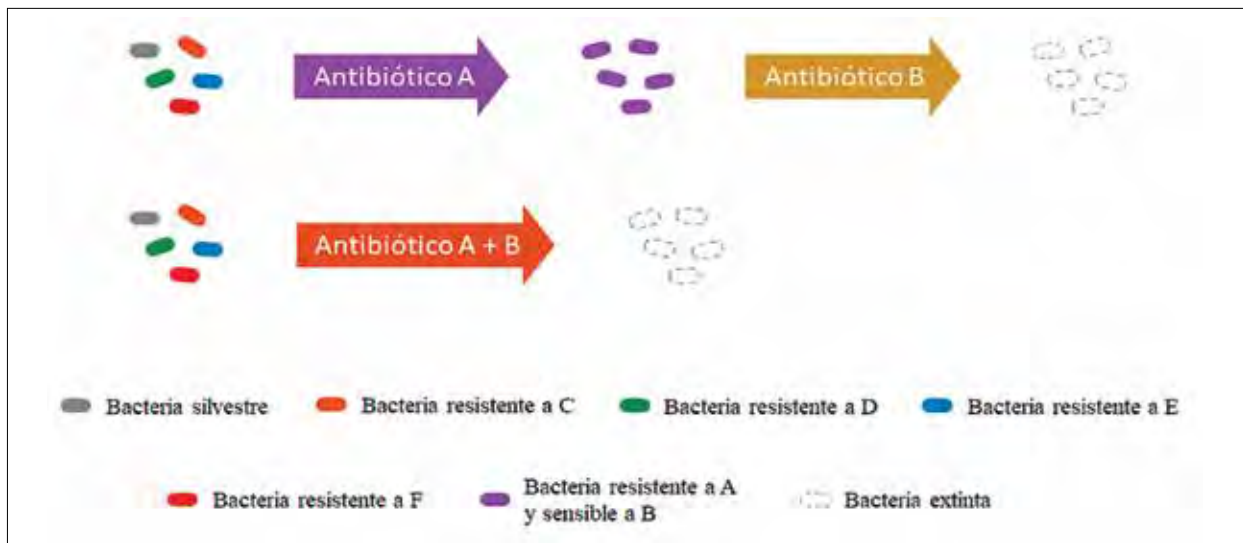


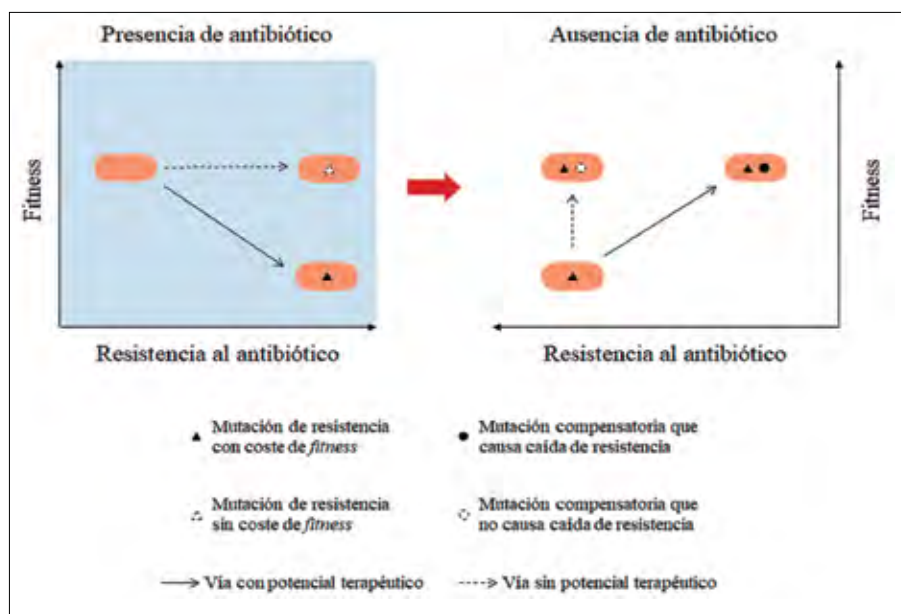
Figura 2

Estrategias terapéuticas basadas en la robustez de la sensibilidad colateral al antibiótico B asociada al uso del antibiótico A.

IDENTIFICACIÓN DE ELEVADOS COSTES FISIOLÓGICOS ROBUSTOS: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS CONSERVATIVAS

Además de la alternancia o combinación de pares de fármacos, sería posible explotar el elevado coste fisiológico asociado a la adquisición de resistencia a determinadas drogas para diseñar estrategias basadas en la alternancia del uso de antibióticos con periodos de restricción del uso de los mismos. Para ello, sería necesario que el desarrollo de resistencia a una droga dada causase un elevado coste fisiológico en ausencia de presión selectiva y, además, sería necesario que las mutaciones compensatorias que se adquiriesen durante el periodo de restricción del uso de fármacos diesen lugar a una caída o reversión de la resistencia

(Figura 3). Aunque generalmente se asume que la adquisición de resistencia puede tener asociado un coste fisiológico, algunas mutaciones de resistencia no lo generan e incluso dan lugar a una mayor aptitud o *fitness* en ambientes libres de antibióticos. Estos son algunos de los casos en que una restricción del uso de antibióticos sería probablemente ineficaz (Figura 3). De hecho, el motivo por el que la alternancia de un antibiótico con periodos de restricción del uso del fármaco ha fracasado con frecuencia podría ser éste, dado que estos programas se han basado principalmente en ensayos ciegos, bajo el supuesto de que cualquier mutación de resistencia presentará un elevado coste fisiológico en ausencia de droga y que, por tanto, la resistencia disminuirá en ausencia de presión selectiva.



Apoyando este tipo de aproximaciones, algunos trabajos de evolución experimental han descrito una rápida caída de la resistencia en medio libre de antibióticos. Un dato fundamental a tener en cuenta es que la disminución o reversión de la resistencia es específica de cada antibiótico, ya que diferentes mecanis-

Figura 3

Potencial terapéutico de la compensación de los costes de *fitness* asociados a la adquisición de resistencia a antibióticos, y la posible caída o reversión de la resistencia, en ausencia de antibióticos.

mos moleculares afectados producirán diferentes costes fisiológicos. Además, hemos demostrado que esta caída de la resistencia puede depender del contexto genético en el que se compensan esos costes fisiológicos, ya que las interacciones epistáticas y el contexto genético no solo restringen la evolución de la resistencia sino también la evolución compensatoria. Por tanto, la identificación de antibióticos para los que la resistencia pudiera ser inestable cuando cesase la selección podría ser de gran relevancia para aplicar con éxito este tipo de estrategias terapéuticas. En este sentido, hemos descrito que la evolución compensatoria en ausencia de antibióticos del coste fisiológico asociado a la adquisición de resistencia a ceftazidima conduce a una rápida caída de la resistencia en diferentes contextos genéticos, debido a la adquisición de mutaciones compensatorias intragénicas. Además de una reversión fenotípica de la resistencia por la adquisición de nuevas variaciones genéticas, esta caída de la resistencia podría estar asociada con la reversión molecular de la resistencia, por la restauración del alelo mutado a uno de tipo silvestre. En cualquier caso, estos trabajos sugieren que el diseño de estrategias terapéuticas basadas en la alternancia de un antibiótico con periodos de restricción del fármaco es posible, pero que ésta debe estar basada en información detallada sobre los costes fisiológicos asociados a todas las posibles mutaciones que podrían seleccionarse en presencia de un fármaco específico –o al menos las que se adquieren con mayor frecuencia–, y sobre la posible reversión o caída de la resistencia que podría ocurrir en ausencia de presión selectiva.

IDENTIFICACIÓN DE MOLÉCULAS ANTIVIRULENCIA: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS INNOVADORAS CON BASE EVOLUTIVA

Entender el papel original que algunos determinantes de resistencia desempeñaron antes de conferir resistencia a los antibióticos podría también permitirnos identificar nuevos compuestos o diseñar nuevas estrategias antibacterianas. En particular, las bombas de expulsión de drogas son

determinantes de resistencia que, además de antibióticos, expulsan metabolitos bacterianos, metales pesados o moléculas de defensa innata del huésped, desempeñando un papel en la fisiología bacteriana que va desde la respuesta a situaciones de estrés, la detoxificación de compuestos dañinos, la colonización y propagación durante la infección del huésped animal o las interacciones planta-bacteria. Respecto a esto último, las bombas de expulsión de drogas son capaces de expulsar metabolitos de las plantas cuya función es inhibir la virulencia bacteriana y facilitan, por tanto, la colonización de las mismas (Figura 4). Además, estos compuestos de origen vegetal pueden también inducir la expresión de los genes codificantes de estas bombas, aumentando así la detoxificación de los mismos.

En base a este fenómeno de co-evolución planta-bacteria propusimos que sería posible identificar compuestos antivirulencia de origen vegetal, detectando aquellos compuestos que, al mismo tiempo, fuesen capaces de inducir la expresión de los genes codificantes de bombas de expulsión de drogas y que fuesen sustratos de las mismas en *P. aeruginosa*, una bacteria de origen ambiental que puede ser también un patógeno de plantas. Este trabajo sugiere una estrategia de base evolutiva para identificar nuevas moléculas que reduzcan el potencial de virulencia de este patógeno. ■

PARA LEER MÁS

- Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(12):958-65.
- Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(4):260-71.
- Hughes D, Andersson DI. Evolutionary Trajectories to Antibiotic Resistance. *Annual review of microbiology.* 2017;71:579-96.
- Pal C, Papp B, Lazar V. Collateral sensitivity of antibiotic-resistant microbes. *Trends in microbiology.* 2015;23(7):401-7.

- Roemhild R, Schulenburg H. Evolutionary ecology meets the antibiotic crisis: Can we control pathogen adaptation through sequential therapy? *Evolution, medicine and public health.* 2019;2019(1):37-45.

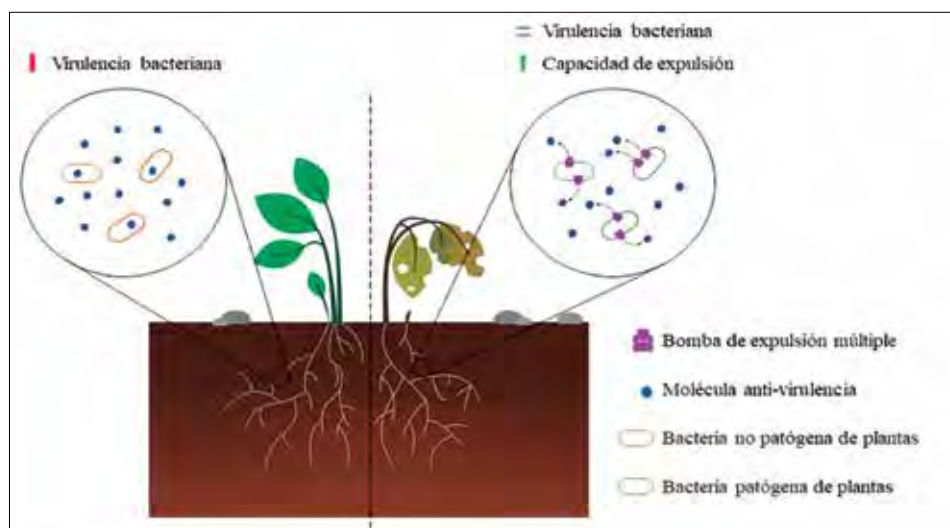


Figura 4

Función de las bombas de expulsión múltiple de drogas bacterianas en la colonización de plantas.

UNA LEY DE LA CIENCIA SIN RESISTENCIAS

Parece que ese Pacto de Estado por la Ciencia tan deseado por todos ha tenido una suerte de ensayo general tras aprobarse en el Congreso de los Diputados el Proyecto de Ley por el que se reforma la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.

Ismael Gaona

Y nos fuimos (volvimos) de vacaciones con una gran noticia. España cuenta, por fin, con una Ley de la Ciencia cuya tramitación fue casi un paseo militar. Tan solo el ruido del PP, que criticó las prisas del Gobierno por aprobar esta ley, así como la falta de negociación para tratar de incluir algunas enmiendas (se refiere al más de centenar presentadas que podrían, a juicio de los populares, haber mejorado en algunos aspectos el texto que se aprobó en el Congreso y que finalmente fue refrendado en el Senado). Finalmente se admitió a trámite una de ellas, a propuesta de los populares, en la Cámara Alta y el texto final volvió al Congreso para su aprobación final en una sesión extraordinaria.

Sin embargo, el posicionamiento del PP (compartido por ERC, Junts, PNV, UPN y Vox), fue duramente criticado por la ministra de Ciencia e Innovación, Diana Morant, quien acusó a los populares de “tergiversar e instrumentalizar con engaños” a directores de centros de investigación para conseguir su apoyo a la enmienda relativa a la estabilidad del personal investigador. También hizo alusión a las cartas firmadas por el presidente de la Conferencia de Rectores (CRUE) respaldando la iniciativa del PP. “Es una enmienda que hace peor la Ley de la Ciencia porque nos devuelve a un modelo del pasado en el que los investigadores eran contratados en precario”, ha explicado Morant.

En estas dos cartas, cuyos contenidos fueron desvelados por el diario *El País* el pasado mes de julio, los firmantes denuncian que se crearán “falsos contratos indefinidos”, ya que muchos de ellos deberán tener una duración determinada. Además, prosigue Nuño Domínguez, autor del artículo en el prestigioso diario, argumentan que el coste del despido puede llegar a ser el doble con la nueva norma —de 12 a 20 días de sueldo por año trabajado— y que por ley algunos fondos europeos no se pueden usar para pagar finiquitos, lo que les obligará a los centros y universidades a pagarlos con fondos

propios. “Esta situación supondrá más gastos para los centros punteros con muchos fondos y también para las universidades, algunas muy depauperadas. Desde hace años estos organismos se han visto obligados por ley a contratar a trabajadores que denunciaban en tribunales su concatenación de contratos, lo que ha supuesto gastos millonarios para grandes centros de investigación como el CSIC”, subraya en el artículo.

Pero más allá de este hecho, Morant puso el foco en la importancia de esta Ley ya que dará “impulso a la ciencia y la innovación en nuestro país, conectando nuestro sistema con Europa y con el mundo tras una década de retroceso y recortes, al tiempo que mostró su satisfacción política por lo aprobado.

DOTA DE MÁS
RECURSOS, DERECHOS
Y OPORTUNIDADES AL
PERSONAL DEL ÁMBITO
PÚBLICO DE I+D+I,
ESPECIALMENTE A LOS
JÓVENES

■ **Compromiso 1,25%.** El capítulo más preocupante es el referente al objetivo de aumentar regularmente el gasto en I+D hasta alcanzar el 1,25% del PIB en 2030. Efectivamente, la nueva ley atiende las peticiones del cuerpo investigador de nuestro país al garantizar una financiación pública, como así sugiere el cuerpo de texto, “estable y creciente” para converger con la media europea. Sin embargo, la situación económica, no solo en España, sino en el contexto internacional obligará, previsiblemente, a ir modulando estos porcentajes.

■ **Fortalezas.** Se trata de una reforma incluida en el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia que está orientada a fortalecer las capacidades del Sistema Público de Ciencia, Tecnología e Innovación de España para mejorar su eficacia, coordinación, gobernanza y transferencia del conocimiento, así como para reducir las cargas administrativas.

■ El proyecto de ley dota de más recursos, derechos y oportunidades al personal del ámbito público de I+D+I, especialmente a los jóvenes; y garantiza por primera vez una financiación pública de la I+D estable



y creciente con el objetivo de que alcance el 1,25% del PIB en 2030, de conformidad con el Pacto de la Ciencia y la Innovación.

■ **Mejora de la carrera científica.** Entre las medidas para mejorar la carrera científica y técnica en el ámbito de la I+D+I, el texto recoge una nueva modalidad de contrato indefinido vinculada al desarrollo de actividades científico-técnicas para todo tipo de personal de investigación en el marco de líneas de investigación definidas y en contratos de I+D+I. Esta contratación indefinida, cuya aplicación se adelantó a través de un Real Decreto Ley, recoge las singularidades del sistema de I+D+I y no está sujeta a los límites de la oferta de empleo público ni a las tasas de reposición.

■ **Itinerario.** El texto aprobado en el Congreso establece un nuevo itinerario posdoctoral que busca reducir la edad de entrada al sistema y facilitar la incorporación estable al mismo. En concreto, la norma diseña un nuevo contrato de hasta seis años, con una evaluación intermedia que conlleva promoción y una evaluación final, que permite obtener el nuevo certificado R3. Este certificado facilitará consolidar una plaza permanente porque se exime de parte de las pruebas de acceso y porque se reserva un mínimo del 25% en las plazas en los organismos públicos de investigación y del 15% en universidades.

■ **Derechos laborales.** El proyecto de ley también garantiza nuevos derechos laborales a los jóvenes investigadores e investigadoras de nuestro país como una indemnización por finalización de los contratos predoctorales y posdoctorales.

■ **Talento y movilidad.** La norma también recoge medidas para estimular la atracción de talento a España y la movilidad del personal de investigación, con facilidades para la contratación de personal extranjero y la posibilidad de la doble adscripción en nuestro país y fuera de él. Además, los quinquenios del personal de investigación de los Organismos Públicos de Investigación (OPIS) evaluarán y reconocerán por primera vez todos los méritos de investigación realizados anteriormente en el sector público y en cualquier universidad, tanto en España como en el extranjero. Hasta el momento, los quinquenios solo reconocían la experiencia en los OPIS de nuestro país. Asimismo, la norma redefine el contrato del investigador distinguido para atraer personal >>> científico de prestigio a España.

■ **Más reconocimiento.** El personal técnico de Organismos Públicos de Investigación adquiere nuevos derechos, como la posibilidad de movilidad profesional, de estancias formativas temporales o de colaboración en empresas tecnológicas. Por su parte, se mandata a las comunidades autónomas para que incorporen categorías específicas de investigador sanitario en su personal estatutario y desarrollen su carrera profesional en términos similares al resto de personal de investigación.

■ **Menos cargas administrativas.** Otro de los ejes del proyecto de ley está orientado a reducir las cargas administrativas del sector de I+D+I. Por ejemplo, en materia de subvenciones públicas, la norma introduce medidas para facilitar tanto el procedimiento de concesión de ayudas como el de justificación por parte de los beneficiarios. Por otro lado, la norma también está orientada a reforzar la transferencia de conocimiento, una de las carencias del

>>> sistema de I+D+I español, a través de nuevos mecanismos. Uno de ellos es el reconocimiento del sexenio de transferencia para incentivar el traslado directo del conocimiento y la innovación generados en el sector público a las empresas y a la sociedad.

Otros mecanismos incluidos en el texto son el desarrollo de la compra pública de innovación y el permiso a las administraciones públicas de invertir y coinvertir en sociedades mercantiles, como hacen los países más avanzados, donde el sector público es un agente emprendedor que invierte y estimula la inversión privada en I+D+I.

■ **Agencia Espacial.** La reforma de ley también contempla la creación de la Agencia Espacial Española, con un componente dedicado a la Seguridad Nacional, para dirigir el esfuerzo en materia espacial, coordinar de forma eficiente los distintos organismos nacionales con responsabilidades en el sector espacial y unificar la colaboración y coordinación internacional. Este nuevo órgano se encargará de elaborar una Estrategia Espacial Española y la ley establece que se promoverá que su ubicación se base, entre otros, en principios de cohesión social y territorial, la mejora en el funcionamiento de los servicios públicos y la lucha contra la despoblación.

EL TEXTO RECOGE UNA NUEVA MODALIDAD DE CONTRATO INDEFINIDO VINCULADA AL DESARROLLO DE ACTIVIDADES CIENTÍFICO-TÉCNICAS PARA EL PERSONAL DE INVESTIGACIÓN

■ **Igualdad de género.** La norma aprobada en el Congreso también busca resolver las principales desigualdades de género que persisten en el ámbito de la I+D+I. Para ello, dará por primera vez seguridad jurídica a la igualdad de género en el Sistema de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, asegurando un abordaje dual, donde la perspectiva de género sea eje transversal de los instrumentos de planificación de los agentes públicos en ciencia, tecnología e innovación a la vez que se implementan acciones específicas. Así, los agentes públicos deberán disponer y evaluar anualmente un plan de igualdad de género y de contar también con protocolos frente al acoso sexual y por razón de género u orientación sexual.

También se prevé la creación de un distintivo de igualdad de género en I+D+I para los centros que acrediten alcanzar criterios de excelencia en este ámbito, además de la obligatoriedad de implementar medidas para eliminar los sesgos de género e integrar la dimensión de género en los proyectos de I+D+I.

En este sentido, se garantizará también la igualdad en los procesos de selección y evaluación para quienes concilian y se fomenta el impulso de medidas de acción positiva. Además, se reconoce el papel fundamental de la divulgación científica y la educación para impulsar el cambio sociocultural y fomentar la corresponsabilidad. ■



OPINIONES: Reforma de la Ley de la Ciencia

Carmen Sánchez Cañizares

Vicepresidenta de RAICEX, directora de Relaciones Institucionales en CERU (Científicos Españoles en Reino Unido).

Desde la Red de Asociaciones de Investigadores y Científicos Españoles en el Exterior (RAICEX) valoramos positivamente la voluntad de cambio hacia la mejora del sistema de ciencia e innovación español. Esta reforma reúne el esfuerzo conjunto de muchos interlocutores e introduce importantes cambios en materia de estabilidad laboral, financiación, cargas burocráticas, igualdad de género en las plantillas, gobernanza y transferencia del conocimiento.

No obstante, aunque esta reforma representa un primer paso hacia adelante, el sistema de ciencia e innovación español necesita todavía reformas administrativas de mayor calado que persigan solucionar los principales déficits y problemas endémicos del actual sistema de ciencia e innovación en España. Para ello nos falta una inversión pública en

I+D+i digna y creciente para que, junto a la participación del sector privado, se afiance un sistema sólido de generación de conocimiento, atractivo y capaz de acoger tanto investigadores extranjeros como nacionales de manera estable en los próximos años, situando a la ciencia y la innovación española al mismo nivel que los países líderes en este ámbito.

Desde RAICEX defendemos la internacionalización y universalidad de la ciencia. Por tanto, no sólo es necesario atraer y retener talento de manera programada con convocatorias predecibles en el tiempo, sino también garantizar su estabilización y la financiación de las líneas de investigación a medio y largo plazo. Estos programas de financiación pública deberían publicarse y resolverse de manera regular y previsible, facilitando la planificación de la carrera profesional de los investigadores y del personal a su cargo, y asegurando la continuidad de los proyectos en marcha. Asimismo, las ofertas de empleo públicas deberían anunciarse también en inglés y facilitar en este idioma las plataformas y documentos para su solicitud con

objeto de facilitar la internacionalización. Además, se necesitan medidas para reducir drásticamente la burocracia y establecer una administración eficiente y ágil que permita una gestión dinámica y flexible de los proyectos de investigación en todas las instituciones públicas, así como la homologación directa de títulos conseguidos en el extranjero. Y, por supuesto, garantizar salarios dignos y competitivos. En este sentido, esta reforma introduce escasas mejoras para el personal técnico y de gestión, o el salario de los investigadores predoctorales.

Por todo ello, aunque es un paso en la buena dirección, creemos que aún queda mucho por hacer. Las distintas sociedades que se integran en RAICEX tienen por tanto una labor fundamental para trasladar al sistema español aquellas políticas que funcionan en otros países, recogidas en el informe ATRAE (Decálogo para la atracción y el retorno del personal Científico e Investigador) y presentado recientemente recogiendo en detalle las demandas de los científicos en el exterior. ■

Eduardo Oliver

Investigador Ramón y Cajal en el CIB Margarita Salas del CSIC. Miembro y cónsul de la SEBBM.

La reforma de la Ley de la Ciencia que recientemente ha sido aprobada por una mayoría de los representantes de los ciudadanos en el Congreso de los Diputados debe ser, ante todo, un motivo para congratularnos. Primero, porque por fin ha llegado a buen puerto una reforma, 11 años después de que se publicase la actual Ley, algo que era una auténtica anomalía. La ciencia merece una Ley acorde a sus ritmos y todos sabemos cuanto evoluciona nuestro entorno en una década. Segundo, porque la ciencia ha demostrado ser, una vez más, de las pocas cosas que en momentos de gran polarización, consigue poner de acuerdo a grupos parlamentarios de ideologías dispares. Tercero, porque la norma viene a traer algunas de las novedades esperadas y deseadas desde hace años

por un colectivo que adolece de varios males. La inanición a la que la ciencia ha sido sometida durante años bien merece un cambio radical, y mucho más innovador de lo que representa la actual reforma. Sin embargo, como bien dice un buen amigo, lo perfecto es enemigo de lo posible, y por eso, siendo plenamente consciente de que esta reforma no es perfecta, ni mucho menos, yo me declaro agradecido y satisfecho por las novedades introducidas que nos acercan un poco más a lo que una sociedad en pleno año 2022 merece.

Por repasar algunas de las novedades, gracias a esta reforma de la ley, una gran parte del personal investigador, tradicionalmente maltratado por la imposibilidad de optar a contratos indefinidos, podrán gozar de ese derecho que no es otro que el mismo que el de sus conciudadanos. Ni más, ni menos, un derecho que todos merecemos. Y es precisamente en este punto donde

el consenso ganado por amplia mayoría, ha llegado a dividir a parlamentarios y a científicos. No sé qué impacto real tendrá en la ciencia, pero desde luego dudo mucho que contar con personal investigador con más derechos laborales llegue a ser tan catastrófico como algunos pintan. Lo que sí tengo claro es que nunca vamos a obtener resultados diferentes si siempre hacemos lo mismo. La reforma marca ahora un porcentaje de inversión que se marca como objetivo al que se debe llegar por ley. No llegar supondrá, no ya una falsa promesa incumplida en un plan estratégico plurianual, sino un auténtico fraude de ley. Veremos si se cumple o no, y qué consecuencias tiene. Esperemos que aquello de "las leyes están para saltárselas" no llegue a esa disposición. Ahora viene lo realmente importante que es ver cómo se ejecuta esta "nueva ley". Eso, sin duda, será lo que realmente marque una auténtica diferencia. Veremos que ocurre en unos años. ■

María Mayán

Investigadora Jefa de Grupo (R4).
Instituto de Investigación Biomédica de
A Coruña (INIBIC). CHUAC-SERGAS.
Vocal Junta Directiva SEBBM.

La aprobación de la nueva Ley de la Ciencia es una muy buena noticia, aunque nos hubiese gustado que fuese más ambiciosa. Tendremos que estar atentos a su aplicación y desarrollo siendo conscientes que es vital aumentar el presupuesto en las principales convocatorias de proyectos de investigación y de recursos humanos de las que se nutren los grupos de investigación tanto desde la Agencia Estatal de Investigación (AEI) como desde el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Por ejemplo, este año el ISCIII ha reducido el presupuesto dedicado a los Proyectos de I+D+i en Salud, contradiciendo el discurso y objetivos que marca la Ministra de Ciencia y la nueva Ley para el desarrollo del sistema de ciencia,

tecnología e innovación en el ámbito biomédico.

Entre las nuevas medidas aprobadas, destacaría aquellas orientadas a mejorar las condiciones laborales del personal investigador, aumentar de forma continua la inversión pública, disminuir la burocracia, facilitar la transferencia o garantizar la conciliación familiar y evitar los prejuicios y sesgos de género que generan barreras injustas en el avance de la carrera científica.

Es una reforma en la que han trabajado todos los partidos políticos y entre todos la han mejorado. Entre las nuevas propuestas, y en este caso promovida por la Asociación Nacional de Investigadores Hospitalarios (ANIH), quisiera destacar la inclusión de un marco de medidas para el desarrollo de la carrera investigadora en el Sistema Nacional de Salud. La inmensa mayoría de personal investigador a nivel hospitalario está subcontratado

en Fundaciones Biomédicas que han demostrado mayoritariamente no ser capaces de gestionar recursos humanos precarizando la investigación biomédica hasta límites insospechados. Por primera vez, las comunidades autónomas tendrán que desarrollar una carrera investigadora para todo el personal laboral, investigador, técnico y de gestión y se obliga a equipar los salarios del personal laboral y estatutario.

Esta nueva ley no será de utilidad para mantener y mejorar el sistema científico si no se cuenta con un aumento estratégico en la inversión de I+D+i y con gestores que estén a la altura de las circunstancias. Somos conscientes de las tendencias económicas globales y de las crisis y conflictos geopolíticos. Esperemos que hayamos aprendido del pasado y apostemos de forma incuestionable por la economía del futuro, que liderará sin duda aquellos países que lideren en ciencia y la tecnología. ■

Perla Wahnón¹, José Manuel Torralba² y Alicia Alonso³.

¹Presidenta de COSCE.

²Vicepresidente de COSCE.

³Secretaria General de COSCE.

El pleno extraordinario del Congreso de los Diputados aprobó el pasado día 25 de agosto la reforma de la Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Durante el proceso de aprobación en el Legislativo, COSCE elaboró un documento para el congreso con dieciséis enmiendas de las cuales tres de ellas, además de la de los investigadores hospitalarios, han sido recogidas en la ley aprobada en el pleno del Congreso. Han quedado sin aprobar algunas de las enmiendas más importantes para el desarrollo de las políticas científicas.

La nueva Ley supone una mejora del sistema de ciencia, ya que recoge varias de las reivindicaciones históricas de los científicos como son: aumentar regularmente el gasto público hasta alcanzar el 1,25% del PIB en 2030, reestructuración de la carrera investigadora, lo que supone avances en varios aspectos de la carrera científica, contribuir a retener y atraer talento, y, algo muy importante, disminuir la excesiva carga burocrática que padece el sistema científico español.

Además del indispensable compromiso



de la ejecución presupuestaria (cuyo porcentaje es claramente insuficiente comparado con la media europea) y de la imprescindible necesidad de la reducción real de la burocracia que permita tener una administración ágil y eficiente, es necesario entre otros, garantizar la financiación basal de los grupos productivos, la reposición generacional según las necesidades reales, la adecuada retribución del personal investigador en comparación a los investigadores de otros países europeos, de manera que permita la lógica incorporación del talento investigador en nuestros centros de forma competitiva...

Por tanto, estas medidas propuestas no resuelven los problemas permanentes de la Ciencia en España. La ley sigue

siendo insuficiente para el desarrollo y progreso del país y no sitúa a la ciencia en el centro de las políticas científicas, aunque la ley reconozca en la exposición de motivos la relevancia de la política científica dentro de las políticas públicas, tal como expusimos en el Informe COSCE: https://www.cosce.org/docs/informe_COSCE_sobre_modificacion_ley_ciencia_2022.pdf.

Con la ley aprobada, la ciencia de nuestro país no se coloca a la altura de las ciencias de las economías europeas más competitivas, lo que puede generar costes económicos y sociales para el país a medio y largo plazo.

Queda aún mucho trabajo por hacer con el desarrollo de la ley. En la COSCE estaremos atentos y prestos a contribuir. ■

Manuel Serrano Marugán

Doctor en Biología Molecular. Universidad Autónoma de Madrid.

Experto en el campo de la supresión tumoral, oncología y envejecimiento

“Todos mis proyectos están guiados por la curiosidad”



Manuel Serrano se doctoró en la Universidad Autónoma de Madrid (1991). Entre 1992-1996 trabajó en el Cold Spring Harbor Laboratory (Nueva York, USA), donde descubrió el gen p16. Es reconocido internacionalmente como uno de los líderes en el campo de la supresión tumoral. Su grupo fue pionero en la generación de ratones modificados genéticamente para que sean resistentes al cáncer, y también en la conexión entre los genes protectores del cáncer y la protección contra el envejecimiento. Hoy, su carrera continúa en la empresa Altos Labs, financiada por multimillonarios como Jeff Bezos y Yuri Milner, junto a Juan Carlos Izpisúa y el Nobel Yamanaka. **Ismael Gaona**

Dr. Serrano, es usted la esperanza de millones de personas. ¿Es realmente consciente?

Jajaja, eso es muy halagador pero no es cierto. La ciencia y toda la comunidad científica son en realidad los que mejoran la vida de millones de personas.

Culturalmente, el envejecimiento ha sido un tema tabú porque considero que no hemos sabido envejecer...

Sí, culturalmente envejecer está cargado de connotaciones negativas y hay motivos para ello pues hace que perdamos ciertas cualidades físicas. Pero no hay que olvidar que hay otros aspectos, menos directamente relacionado con lo físico, que se ganan con los años, quizás es una manera más comprensiva de ver el mundo, quizás mayor capacidad de empatía.

El envejecimiento no es una enfermedad haciendo un paralelismo conceptual con la adolescencia... ¿Es así, no?

El envejecimiento no es una enfermedad, evidentemente. Me gusta definirlo

como una situación de riesgo que se va adquiriendo con el paso del tiempo. Por ejemplo, fumar no es cáncer en sí mismo, pero es una práctica de riesgo para tener un tumor. Casi todas las enfermedades que sufrimos tienen como constante el envejecimiento, este es modificable, se puede acelerar y decelerar, incluso rejuvenecer transitoriamente. Y todo esto con manipulaciones genéticas e incluso farmacológicas. .

Nir Barzali comenta que la longitud máxima de vida de nuestra especie se sitúa entre los 115 y los 120 años, y hoy morimos alrededor de los ochenta años. “Hay cuarenta años que tenemos que alcanzar porque somos intrínsecamente capaces de hacerlo”. Me resisto a pensar que la arquitectura de nuestro cuerpo esté diseñada para vivir 120 años. Un cuerpo más frágil, más torpón...

Llegar a supercentenario (>110 años) es algo extremadamente raro y seguramente responde en parte a una conjunción muy especial de variantes genéticas. Es cierto que la longevidad media va >>>

“Estoy convencido de que manipulando el envejecimiento celular se podrá mejorar el curso de muchas enfermedades crónicas y progresivas”



»» en aumento en todas las regiones del mundo, incluso en las más privilegiadas, en las que uno pensaría que se está llegando al límite. Por ejemplo, la longevidad media en los países desarrollados ya ha superado los 80 años y pronto alcanzará los 85 años. ¿Cuánto más seguirá esta tendencia en las siguientes décadas? nadie lo sabe.

Póngase en el pellejo de los gobiernos... El éxito de su investigación pulverizará presupuestos, servicios, sistema sanitario, cultura, educación...

Todas las mejoras en la calidad de la salud suponen mayor gasto para los países con sanidad pública. Culpar a la investigación sobre el envejecimiento de que se recorten presupuestos me parece una barbaridad. Es como si la investigación contra el cáncer se culpabilizase de que hay muchos supervivientes de cáncer que cuestan mucho dinero a los fondos públicos.

Si le dijeran que va a vivir aproximadamente 120 años, ¿en qué emplearía este *bonus life* que comenta Barzali?

En lo mismo que hago ahora. En 1900 la longevidad media era de 40 años, en 100 años se ha ganado un “bonus life” de 40 años. A mi me parece estupendo.

Descubrió el gen p16, su excelente trabajo con células madre le ha valido el reconocimiento de la revista *Nature*, citas por doquier, y hoy dedica su tiempo y atención a la reprogramación de las células viejas

para que el sistema inmunitario las detecte y las elimine. Su empresa Altos Labs financia proyectos “curiosos”. ¿Cuánto hay de curioso en esos proyectos que usted dirige?

Yo soy uno más dentro de Altos.

Hasta ahora siempre había hecho investigación en entornos académicos en los cuales se favorece la investigación guiada por la curiosidad. En Altos, aun no siendo un entorno estrictamente académico, se quiere imitar este modelo y los investigadores tenemos libertad para seguir nuestra curiosidad. Todos mis proyectos están motivados por la curiosidad.

“La ciencia española necesita dos cosas: fondos y agilidad normativa. No estoy siendo nada original, es una receta que funciona en todas partes”

¿Podría citar algunos de ellos?

Estamos intentando ver cuánto de parecidos son el proceso de reprogramación y la reparación de heridas en un tejido, esto nos resulta muy curioso; queremos entender qué factores hacen que las células pierdan su identidad de manera transitoria y por qué esto las rejuvenece, es como un nuevo comienzo para ellas; estamos intentando encontrar métodos para medir la edad individual de cada célula dentro de un organismo.

Habrán terapias antienviejimiento en unos 20 años. Dudo que eso nos haga inmortales, pero vamos en esa dirección. Palabras textuales. ¿Qué dirección tomamos?

Yo no creo que vayamos en la dirección de la inmortalidad y no es algo que me interese. A mi me interesa entender el envejecimiento por que es el factor de riesgo más importante de todas las enfermedades. Estoy convencido de que manipulando el envejecimiento celular se podrá mejorar el curso de muchas enfermedades crónicas y progresivas que son muy debilitantes. Si mi trabajo tiene algo de impacto en personas con enfermedades graves, me sentiría plenamente satisfecho.

Puede comentarnos sobre otro tema muy candente, las células dañadas que se acumulan con la edad y las terapias para eliminarlas?

Efectivamente, las células dañadas se eliminan cuando somos jóvenes, pero a medida que pasa el tiempo estas células se acumulan. Hoy hay muchos datos que señalan que estas células son responsables “en parte” del envejecimiento sistémico y de órganos concretos. Desde hace años se pueden identificar estas células. Por ejemplo, un patólogo puede detectarlas.

Como medida más doméstica para retrasar el envejecimiento, la restricción calórica puede ser una medida a la mano de los mortales... ¿Por qué?

La reducción de calorías en la dieta sin duda retrasa el envejecimiento. Esto ha sido demostrado de manera bastante convincente, también en voluntarios. Pero es algo irreal en la práctica, ya que requiere una fuerza de voluntad extraordinaria. Ingerir un tercio menos de lo que “el cuerpo te pide” resulta muy, muy difícil. Sin embargo, existen otras medidas nutricionales que pueden ser más asequibles, como por ejemplo el hacer periodos diarios de ayuno de unas 14-16 horas, sin que se considere la cantidad de calorías. Esto no resulta tan difícil y tiene efectos beneficiosos. El ayuno activa diferentes respuestas de defensa celulares, y esto puede ser muy beneficioso para retrasar el envejecimiento.

Por otro lado, el ejercicio físico moderado también es muy beneficioso para la salud. Se conocen peor los mecanismos, pero bien podrían estar relacionados con una respuesta de defensa celular, pues el ejercicio físico y el deporte también impone un grado moderado de estrés, en este caso a los músculos.

Y sobre ensayos en seres humanos. ¿Qué plazo se da para iniciarlos?

Entiendo que la cuestión es “cuándo habrá ensayos clínicos para que personas envejecidas sanas, se rejuvenezcan”. No creo que esto se vaya a hacer nunca o por lo menos no en muchísimos años. En contra de la creencia extendida, la investigación sobre el envejecimiento no está pensada para que personas de edad avanzada sanas rejuvenezcan. Lamento desinflar esta creencia. La investigación que se realiza sobre el envejecimiento es fundamentalmente para que personas con enfermedades graves, crónicas y progresivas, puedan beneficiarse de fármacos que ralenticen la progresión o incluso la reviertan. La investigación sobre el envejecimiento ya ha dado lugar a muchos ensayos clínicos para tratar enfermedades concretas.

Investigador español, talentoso, curioso, perseverante... ¿Considera que la recién aprobada Ley de la Ciencia intensificará la colaboración público-privada para crear empresas como en la que usted pilota este proyecto?

Lo siento. No puedo comentar nada a este respecto pues no he tenido tiempo de informarme.

Cuéntenos cómo envejecerá la Ciencia En España.

La ciencia española necesita dos cosas: fondos y agilidad normativa. No estoy diciendo nada original, es una receta que funciona en todas partes. ■

Un nuevo impulso desde la FEBS a la promoción de la innovación educativa en biociencias

Néstor V. Torres Darías

Universidad de La Laguna.

Embajador para la Educación de la SEBBM en la FEBS

Soplan vientos favorables para la innovación docente en la educación superior en Europa. Indicadores claros de este hecho son las iniciativas que nos llegan desde la Asociación Europea de Universidades (EUA, por sus siglas en inglés) en la que se promociona con intensidad renovada proyectos (p.ej. LOTUS¹) dirigidos a la promoción de la renovación metodológica en la enseñanza y el aprendizaje y el desarrollo de las capacidades de gestión del cambio de la enseñanza y el aprendizaje en las instituciones de educación superior.

Nuestro país no se sustrae a esta tendencia, como lo demuestran las llamadas institucionales, muy significativas por cierto, en este sentido. Así, tanto en el Real Decreto 822/2021, de 28 de septiembre, por el que se establece la organización de las enseñanzas universitarias, como en el Anteproyecto de Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU) presentado por el Ministerio de Universidades, se alude explícitamente a la importancia de incorporar en los programas formativos propuestas de innovación docente en las que el alumnado se sitúa en el centro del proceso formativo: aula invertida, aprendizaje

por servicio universitario, aprendizaje basado en el trabajo por proyectos, trabajo colaborativo y cooperativo y aprendizaje basado en la resolución de problemas, entre otras. En el caso de la LOSU se adelanta, además, una medida que personalmente aplaudo con entusiasmo. Por primera vez se establece que, en la promoción académica, la experiencia docente deberá tener igual consideración que la experiencia investigadora en los criterios de valoración de los méritos. Incluso se ha aludido, en algunas declaraciones del Ministro de Universidades Joan Subirats, a la conveniencia, cuando no a la necesidad, de que los profesionales de la educación superior acrediten formación previa como docentes al inicio de sus carreras académicas.

Es en este contexto en el que ha tenido lugar, los días 19 y 20 de mayo de 2022, la reunión anual² de los representantes de las sociedades científicas de los países miembros de la FEBS, los denominados “Embajadores/as para la Educación”, convocada por el Comité de Educación de la FEBS³. Reunión que volvió a ser presencial después del hiato vivido en el 2021 como consecuencia de la Covid 19.





El encuentro tuvo lugar en la localidad turca de Esmirna y a la misma asistieron representantes de 21 sociedades de bioquímica de otros tantos países. La reunión fue precedida por otra del Comité de Educación de la FEBS, que sirvió para valorar la situación de la educación en biociencias en el espacio europeo de investigación y educación y definir las estrategias a seguir en los próximos años.

El encuentro estuvo dedicado al análisis y la reflexión sobre la trayectoria de la Conferencia de Embajadores/as para, a partir de ahí, revisar a la luz de la experiencia acumulada las estrategias a seguir de cara a los próximos años. Coherentemente con estos objetivos, el programa incluyó varios grupos de discusión sobre los aspectos que deberían orientar las actividades de los embajadores y embajadoras, en su rol de dinamizadores de la innovación educativa en cada una de las sociedades nacionales. Sesiones de trabajo grupal que vinieron precedidas por una serie de ponencias que sirvieron para definir el contexto de los debates.

La profesora Gül Güner-Akdoğan, anterior presidenta del Comité de Educación de la FEBS, hizo una reseña de la trayectoria de las Conferencias de Embajadores y Embajadoras FEBS desde su creación en 2016. El profesor Israel Pecht, ex Secretario General de FEBS, reflexionó, desde la experiencia acumulada a lo largo de su trayectoria en la FEBS, sobre cómo el grupo de embajadores y embajadoras puede contribuir a configurar la misión y visión de la FEBS en su conjunto. Esta primera parte concluyó con la presentación, por parte de Ferhan Sağın, actual presidenta del Comité de Educación de la FEBS, de los resultados de una encuesta realizada entre los miembros del grupo en la que se indagó sobre cuáles deberían ser las funciones de los embajadores/as. Mostró también las conclusiones obtenidas por medio de

un análisis DAFO. Previamente se expusieron algunos ejemplos de buenas prácticas desarrolladas por algunos de los embajadores. Destaco entre ellas el trabajo que viene realizando el profesor Yannis Karamanos, de la Universidad de Artois (Francia), en la promoción de un sistema de enseñanza-aprendizaje centrado en competencias para la formación práctica (laboratorio de bioquímica) del tercer curso de grado. Tanto los planteamientos de este proyecto como los resultados obtenidos fueron unánimemente bien valorados. Se reconoció, por una parte, la ambición del planteamiento pero, sobre todo, el valor que tiene como demostración de que es posible su implementación en el contexto de una universidad pública. También resultó especialmente motivadora la presentación de Manuel João Costa, de la Universidad de Minho (Portugal) que expuso los resultados de un simposio dirigido a presentar las estrategias, basadas en evidencias, eficaces, para motivar al alumnado en el aula. Nino Sinčić, de la Universidad de Zagreb (Croacia) expuso una propuesta de formación basada en la elaboración del “Cuaderno de Laboratorio”, como herramienta para una mejor adquisición de las competencias relacionadas con las prácticas. Por su parte Aylin Sepiçi-Dincel, de la Universidad de Gazi (Turquía), hizo un recorrido por las actividades de educación promovidas desde su sociedad de bioquímica.

Otra ponencia que despertó notable interés fue la presentada por Luciane V. de Mello (Reino Unido) en la que expuso las posibilidades que el profesorado de biociencias tiene de transformar los ejercicios de innovación y transferencia educativa en resultados de investigación. Conscientes de que es importante no confundir la investigación en educación con la transferencia educativa, se hizo patente que esta última



va ganando reconocimiento y espacio, hasta el punto de que la revista FEBS Open Bio, en su sección de Educación, ha abierto un espacio para la publicación en abierto (y libre de costes!) para los miembros de FEBS. Por último Frank Michelangeli (Reino Unido) presentó un proyecto para obtener la acreditación, con carácter internacional, de grados en biociencias.

La discusión que siguió a estas presentaciones, tanto en el marco del plenario de la conferencia como en los grupos de trabajo desarrollados a lo largo de los dos días que duró el encuentro, sirvieron para poner de relieve la importancia de traer al centro de atención de las sociedades científicas la preocupación por la educación y la necesaria tensión por la innovación docente, como base necesaria para la promoción de vocaciones científicas. Desde esta perspectiva, les corresponde a los responsables de educación de cada sociedad desplegar acciones que sirvan para aumentar el compromiso con la educación de sus asociados. Acciones como la constitución de Grupos de Educación (que en la SEBBM tiene ya una trayectoria extensa y consolidada), la creación de premios que sirvan para reconocer el trabajo en la promoción de la innovación educativa, la colaboración con sociedades científicas afines o la actitud proactiva en los debates sobre el espacio y la calidad que la formación en biociencias debe tener en los planes de estudios de nuestras titulaciones oficiales, son algunas de ellas.

En sintonía con estos planteamientos se abordaron, en siete grupos de discusión desarrollados a lo largo de las dos jornadas, una serie de cuestiones que venían a abundar en estas líneas programáticas desde distintos puntos de vista. Uno de ellos trató sobre cómo organizar una actividad educativa. Fue moderado por Ferhan Sağın, Jerka Dumić (Croacia) y quien estas líneas escribe, desde la experiencia adquirida en este ámbito. En paralelo, Luciane V. de Mello y Nino Sinčić junto con Ali Burak Özkaya (Turquía) coordinaron las discusiones en torno a cómo desarrollar estrategias para la promoción de la educación en cada país. Estos dos talleres tuvieron continuación el día 20 de

mayo en el que se desarrollaron otros cinco. En el primero, dirigido por Manuel J. Costa (Portugal) y el autor, se introdujo a los participantes en las denominadas “comunidades de práctica educativa” en y entre sociedades nacionales, como medio de motivar la innovación educativa. Nino Sinčić introdujo a los asistentes en metodologías efectivas para el diseño de proyectos de innovación educativa internacionales, con especial referencia a aquellos que tienen como objetivo la evaluación. Francesco Malatesta (Italia) presentó una iniciativa para el desarrollo de programas conjuntos de doctorado y Luciane V. de Mello y Ali Burak Özkaya

desarrollaron el dedicado a la creación de manuales para la implementación de actividades de innovación docente.

Los grupos que participaron en cada uno de los talleres tuvieron ocasión de exponer sus conclusiones en la sesión conjunta que siguió a los mismos. Del debate subsiguiente se extrajeron una serie de conclusiones que servirán de base al Comité de Educación para elaborar un informe que se pondrá a disposición de los representantes de cada una de las sociedades para su difusión en el seno de las mismas.

CONCLUSIONES

Lo visto y vivido en este encuentro pone de manifiesto la sensibilidad de la FEBS en relación a la promoción de las estrategias de enseñanza y aprendizaje centradas en el alumnado.

En este sentido la SEBBM se encuentra entre las más activas. Es, también, una de las que presenta una trayectoria más dilatada, que se remonta a finales de los años 60 del siglo pasado.

El compromiso con la formación en biociencia de la SEBBM no es sino la manifestación, por la vía de los hechos, del cumplimiento del objetivo esencial para la que se creó, a saber: promover el desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular en España. Y es que no hay mejor manera de garantizar la existencia de una comunidad científica activa y vibrante que la de hacer de las biociencias disciplinas atractivas para los jóvenes. A través de la implementación de metodologías de enseñanza eficaces y respetuosas con la diversidad de formas de aprender de nuestros estudiantes es como mejor podemos formarlos y fomentar las vocaciones científicas que aseguren nuestro futuro. ■

REFERENCIAS

1. <https://eua.eu/resources/projects/786-lotus.html>
2. http://febs-edu.eu/w/2022_Izmir/
3. <https://febs.org/about-us/our-structure/febs-committees-and-working-groups/>



The Colors of Compatibility

ColorWheel® Flow Cytometry Antibodies and Dyes

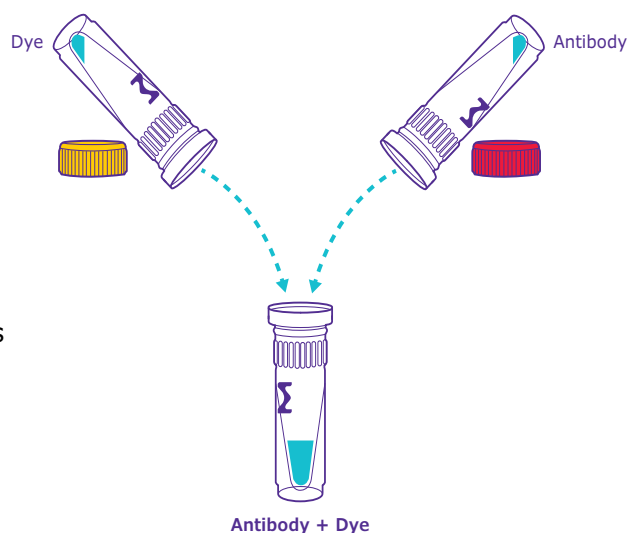
The ColorWheel® flow cytometry portfolio of antibodies and dyes was designed with simplicity and flexibility in mind to help streamline your flow cytometry workflow without compromising on quality.

What Is the ColorWheel® Flow Cytometry Portfolio?

The ColorWheel® flow cytometry portfolio utilizes a proprietary technology optimized for flow cytometry that allows users to independently select antibodies and dyes for assembly in any desired combination. The mix-and-match ability of these antibodies and dyes serves as an analog to primary conjugated antibodies.

Features include:

- Flexibility to pair any antibody with any dye
- Less than 5 minutes of hands-on time for a simplified workflow
- Lyophilized product for enhanced stability and ambient shipping
- Preservative-free presentation for sustainability and wider sample type compatibility



Comparison to Conventional Flow Cytometry Methods

Conventional Method	Conventional Workflow Complication	Comparison to ColorWheel® Workflow
Conjugated Primary Antibodies	Procedures require an antibody of interest and an instrument-compatible dye to be available together.	The ColorWheel® mix-and-match ability allows any ColorWheel® antibody to be conjugated to any ColorWheel® dye for maximum flexibility.
Conjugated Secondary Antibodies	Procedures require repeated wash steps and introduce cross-reactivity concerns.	ColorWheel® antibodies and dyes can be conjugated in 3 steps with < 5 minutes of hands-on time, all without the added complexity of species reactivity and the potential for antibody loss with repeated washing.
Labeling Kits	Using these kits adds time, increases costs, and introduces variability to the data.	ColorWheel® antibodies and dyes remove the need for labeling kits, saving time and eliminating the inherent cost and variability that comes with them.



MICROBIOMA, PROLINA Y SÍNTOMAS DEPRESIVOS

La depresión es una patología que afecta a más de 300 millones de personas. Los mecanismos moleculares que explican el inicio y desarrollo de la depresión son poco conocidos, por tanto, los tratamientos son poco eficaces. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la conexión microbiota-intestino-cerebro juega un papel importante en diferentes procesos, utilizando para ello vías neuroactivas, inmunológicas y endocrinas. En el artículo publicado en *Cell Metabolism*, investigadores del IDIBGI, liderados por J.M Fernández-Real/J. Mayneris-Perxachs, en colaboración con grupos de la UPF, UdL/IRBLleida entre otros, usando métodos de metabolómica y metage-

nomica, revelan que tanto dietas ricas en prolina como niveles plasmáticos elevados de dicho aminoácido tienen un impacto decisivo en la depresión. Los resultados metabolómicos tam-



bién apuntan a un impacto de los niveles de prolina en la homeostasis de glutamato y GABA. La composición de la microbiota intestinal determinaría los niveles de prolina circulantes, asociándose niveles altos del aminoácido a la presencia de *Acidaminococcus*, *Parabacteroides* y *Prevotella*, en cambio, niveles bajos circulantes se asociarían

a la presencia de *Actinobacteria* (incluyendo *Bifidobacterium*). La suplementación con prolina en ratones exacerbaba un comportamiento depresivo. Además, ratones a los que se trasplantaba microbiota de personas con tipo depresivo desarrollaban un comportamiento depresivo junto con un aumento en la expresión del transportador de prolina en el córtex prefrontal. El silenciamiento de dicho transportador en las neuronas de moscas ejerció un efecto protector frente a la depresión. Los autores apuntan que tanto la modificación de la microbiota a través de la dieta como el transportador de prolina, serán un elemento útil para diseñar terapias efectivas para el tratamiento de la depresión. ■

Jordi Mayneris-Perxachs, Anna Castells-Nobau, María Arnoriaga-Rodríguez Miquel Martín, Lisset de la Vega-Correa, Cristina Zapata, Aurelijus Burokas, Gerard Blasco, Clàudia Coll, Anira ESCRICH, Carles Biarnés, José María Moreno-Navarrete, Josep Puig, Josep Garre-Olmo, Rafel Ramos, Salvador Pedraza, Ramón Brugada, Joan Carles Vilanova, Joaquín Serena, Jordi Gich, Lluís Ramió-Torrentà, Vicente Pérez-Brocal, Andrés Moyà, Reinald Pamplona, Joaquim Sol, Mariona Jové, Wifredo Ricart, Manuel Portero-Otin, Gustavo Deco, Rafael Maldonado, José Manuel Fernández-Real. 2022. Microbiota alterations in proline metabolism impact depression. *Cell Metab.* 34(5):681-701.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2022.04.001.

LA SUPRESIÓN DE LA FOSFATASA PTPN1 PROTEGE LAS CÉLULAS OVALES FRENTE A LA LIPOAPOPTOSIS

La activación de las células progenitoras hepáticas (células ovals en roedores) se ha relacionado con el daño de los hepatocitos en enfermedades hepáticas crónicas. Resultados previos mostraron que la inhibición la proteína tirosina fosfatasa PTP1B (codificada por Ptpn1) protege frente a estímulos de muerte celular en los hepatocitos. Resultados del grupo de CIBERdem que lidera A. M^a Martínez Valverde, IIB Alberto Sols, publicados en la revista *Cell Death and Differentiation* y que ha contado con la colaboración de J. Balsinde, y de L. Herrero y M^a J. Moreno-Aliaga, explican los procesos involucrados en la susceptibilidad de las células ovals a la lipotoxicidad,

y el papel de Ptpn1 en este proceso. Los hallazgos revelan que el ácido palmítico induce la muerte celular apoptótica en las células ovals, en paralelo a procesos claves como estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y bloqueo del flujo autofágico. Sin



embargo, este efecto lipotóxico resulta muy atenuado en células ovals aisladas de ratones Ptpn1^{-/-} debido a un aumento en la expresión de genes antioxidantes y de señalización de respuesta a proteínas mal plegadas

(UPR). Además, se observa un aumento de la autofagia, actividad mitocondrial y una reprogramación metabólica que favorecería la formación de gotas lipídicas como mecanismo protector frente a la lipotoxicidad. Análisis con microscopía confocal in vivo de las células Ptpn1^{-/-} tratadas con ácido palmítico demuestran una interacción dinámica de las gotas lipídicas con los lisosomas, lo que aseguraría el reciclaje de lípidos para mantener la carga energética necesaria para la formación de las gotas lipídicas. Estos resultados abren nuevas perspectivas terapéuticas para asegurar la viabilidad y plasticidad de las células progenitoras del hígado en situaciones de daño hepático lipotóxico. ■

Barahona I, Rada P, Calero-Pérez S, Grillo-Risco R, Pereira L, Soler-Vázquez MC, LaIglesia LM, Moreno-Aliaga MJ, Herrero L, Serra D, García-Monzon C, González-Rodríguez Á, Balsinde J, García-García F, Valdecantos MP, Valverde ÁM. 2022. Ptpn1 deletion protects oval cells against lipoapoptosis by favoring lipid droplet formation and dynamics. *Cell Death Differ.* doi: 10.1038/s41418-022-01023-x.

ACCIÓN PROCANCERÍGENA Y METASTÁSICA MEDIADA POR IGF1R EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL DEL PULMÓN

Dada la ineficacia a largo plazo de las terapias actuales y los diagnósticos tardíos, el cáncer de pulmón es una de las principales causas de enfermedades malignas. La progresión del tumor está influida por las interacciones de las células cancerosas con el microambiente tumoral (TME). Aunque se conocía la acción protumoral del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R), no se había investigado su papel en el TME del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En este artículo realizado en el CIBIR de Logroño, bajo la dirección de José G Pichel y publicado en *Oncogene*, se demuestra que el IGF1R promueve el inicio y la progresión del tumor metastásico en el TME del pulmón. Usando células de melanoma y carcinoma pul-

monar de Lewis se observa que los trasplantes heterotópicos en ratones deficientes en IGF1R muestran una reducción del crecimiento tumoral, de la proliferación, la inflamación y la vascularización, y un aumento



de la apoptosis. Tras la inducción de metástasis pulmonares con estas células por vía intravenosa, los pulmones de los ratones con deficiencia en IGF1R poseen una menor carga tumoral, con disminución del número y tamaño de las metástasis. Las metástasis en los ratones mutantes presentan menor expresión de mar-

cadore tumorales con aumento de la apoptosis, en paralelo a una disminución de la proliferación, la vascularización, la fibrosis y marcadores de transición epitelio-mesénquima, y también muestran una atenuación de la inflamación y la inmunosupresión. Analizando muestras de pacientes con CPNM el trabajo también muestra el aumento de la amplificación génica y de la expresión del ARNm, así como del aumento de la expresión proteica de IGF1R y p-IGF1R en los tumores, y de los niveles de IGF1R en el suero. Estos datos adicionalmente indican que el IGF1R u otras proteínas del sistema IGF podrían ser biomarcadores potenciales para la predicción temprana de la respuesta a los fármacos, a la inmunoterapia y la evolución clínica en pacientes con CPNM. ■

Elvira Alfaro-Arnedo, Icíar P.López, Sergio Piñero-Hermida, Marta Canalejo, Carolina Gotera, Jesús J Sola, Alejandra Roncero, Germán Peces-Barba, Carlos Ruiz-Martínez, José G. Pichel. IGF1R acts as a cancer-promoting factor in the tumor microenvironment facilitating lung metastasis implantation and progression. 2022. *Oncogene*. 41:3625-3639. doi: 10.1038/s41388-022-02376-w.

LA METFORMINA PROTEGE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA DIABETES TIPO 2

La mitocondria es un orgánulo vital pero altamente afectado por las alteraciones metabólicas, como las causadas por la diabetes tipo 2. En una situación de daño mitocondrial, la célula puede activar diferentes procesos de reparación como la mitofagia o la biogénesis mitocondrial. En este sentido, se desconoce el efecto de los fármacos anti-diabéticos, como la metformina, sobre la función mitocondrial o sobre los procesos de control de calidad y reparación mitocondrial. Para esclarecer esta incógnita, el grupo liderado por V. Victor, Univ. de Valencia-FISABIO, usando células mononucleares de sangre

periférica (PBMCs) observaron que las mitocondrias de los PBMCs de pacientes diabéticos que no tratados con metformina muestran alteraciones en su función, como un aumento en la producción de especies



reactivas de oxígeno (ERO) y una reducción en la expresión de proteínas de complejos mitocondriales. Además, las proteínas PINK1, PARKIN y PGC1 α , implicadas en los mecanismos de control de calidad mitocondrial, se expresan

menos en los PBMCs de pacientes diabéticos. En cambio, en los PBMCs de pacientes diabéticos tratados con metformina revierten estas alteraciones; así, tanto la expresión de los complejos mitocondriales como la producción de ERO fueron similares a las de los sujetos sanos. Este mismo beneficio se vio en las proteínas implicadas en mitofagia y biogénesis mitocondrial, así como en la morfología mitocondrial. Por tanto, en este trabajo se demuestra que la metformina ejerce un efecto beneficioso y protector sobre la función mitocondrial, que en parte explicaría su efecto terapéutico en la diabetes tipo 2. ■

Aranzazu M de Marañón, Pedro Díaz-Pozo, Francisco Canet, Noelia Díaz-Morales, Zaida Abad-Jiménez, Sandra López-Domènech, Teresa Vezza, Nadezda Apostolova, Carlos Morillas, Milagros Rocha, Víctor M Victor. 2022. Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Redox Biol*. 53:102342. doi: 10.1016/j.redox.102342.

FUNCIÓN DE NOD1 EN EL PROGRESO DE LA LESIÓN ATEROGÉNICA

El papel del bazo en varias patologías es un tema conflictivo debido a su complejidad funcional y estructural. Buena parte del conocimiento de su función procede de estudios en pacientes que han sufrido esplenectomías totales o parciales, siendo esta última la opción quirúrgica preferida. Hay bastante evidencia sobre el aumento de patologías aterogénicas y cánceres en pacientes con la función esplénica comprometida. En el trabajo publicado en *Cell Mol Life Sci* por el grupo liderado por L. Boscá en el IIB Alberto Sols (CSIC-UAM), han estudiado la contribución de la actividad esplénica en la aterogénesis, poniendo el énfasis en el papel de NOD1, miembro de la familia de los

“nod-like receptors”, implicado en la activación de la inmunidad innata, al actuar específicamente como “receptor de reconocimiento de patrones (PRR)” de peptidoglicanos bacte-



rianos procedentes en su mayoría de la microbiota intestinal. NOD1 está ampliamente expresado, incluyendo las células del sistema inmune, donde promueve la activación de la señalización proinflamatoria. Ratones

deficientes en NOD1 y alimentados con dieta pro-aterogénica presentan una movilización de células inmunes desde la médula ósea hacia la circulación, acumulándose mayoritariamente en el bazo, lo que contribuye a una reducción significativa de la lesión aterogénica. En condiciones de esplenectomía parcial, este efecto se pierde, incrementándose la aterogénesis. El artículo describe los mecanismos implicados en estos procesos de hematopoyesis, poniendo de relieve que el reclutamiento y activación de los neutrófilos en el bazo constituye una de las vías que regulan la progresión de la aterogénesis, al menos en lo que se refiere a la activación específica de NOD1 en el bazo. ■

Fernández-García V, González-Ramos S, Avendaño-Ortiz J, Martín-Sanz P, Gómez-Coronado D, Delgado C, Castrillo A, Boscá L. 2022. High fat diet activates splenic NOD1 and enhances neutrophil recruitment and neutrophil extracellular traps release in the spleen of ApoE-deficient mice. *Cell Mol. Life Sci.* 79: 396.

EL EQUILIBRIO ENTRE CPEB4 Y TTP CONTROLA LA RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta fisiológica del sistema inmune a un insulto, como un patógeno o una célula dañada, y es necesaria para iniciar la reparación tisular y resolver el daño. Esta reacción tiene que ser estrictamente regulada a nivel temporal, a través de mediadores pro- y anti-inflamatorios, para evitar el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas. El grupo liderado por R. Méndez y en colaboración con el de Á. Nebreda, ambos en el IRB Barcelona, han demostrado en un artículo publicado en *ELife*, que la proteína CPEB4 es crucial para regular la respuesta inflamatoria. CPEB4 es una proteína de unión a los ARN mensajeros, que se une a elementos CPEs en la región 3'-UTR y regula la estabilidad de estos

tránscrios. Los macrófagos inducen la expresión de CPEB4 en la fase tardía de la respuesta a lipopolisacárido, un componente de la membra-



na de las bacterias Gram negativas. En este escenario, CPEB4 estabiliza mediadores anti-inflamatorios promoviendo la resolución de la inflamación y actúa equilibrando la actividad de otra proteína de unión a los ARN mensajeros, tristetraprolin (TTP), que se une a los elementos

AREs en la región 3'-UTR de factores proinflamatorios e induce su degradación. La coordinación de las actividades de CPEB4 y TTP es secuencialmente regulada por la vía de señalización de las quinasas MAPKs. Como resultado, el equilibrio entre CPEB4 y TTP impulsa la resolución de la inflamación, potenciando el efecto anti-inflamatorio a la vez que se reduce el inflamatorio. El estudio también revela que pacientes con sepsis presentan niveles muy elevados de CPEB4 en sangre, para reducir el proceso inflamatorio. El trabajo pone de relieve que las actividades de CPEB4 y TTP, y la distribución de los elementos CPEs y AREs en sus dianas, definen patrones necesarios para resolver la inflamación. ■

Clara Suñer, Annarita Sibilio, Judit Martín, Chiara Lara Castellazzi, Oscar Reina, Ivan Dotu, Adrià Caballé, Elisa Rivas, Vittorio Calderone, Juana Díez, Angel R Nebreda, Raúl Méndez. 2022. Macrophage inflammation resolution requires CPEB4-directed offsetting of mRNA degradation. *ELife*. 11: e75873. doi: 10.7554/eLife.75873.

NUESTRAS PEORES PATOLOGÍAS

Hay libros que arrojan luz sobre zonas oscuras. Este es uno de ellos. Luz sobre la ciencia y el trabajo de los científicos, escrito a cuatro manos por dos investigadores, en un país donde la soledad se mide por la de la silla que ocupa el responsable de la ciencia en el Consejo de ministros, de acuerdo con lo que nos contó Alfredo Pérez Rubalcaba. Él debía saberlo. Este libro está escrito en forma de decálogo, diez capítulos y una excelente bibliografía. Los dos primeros se ocupan de la visión de la ciencia que tienen los autores, un fisiólogo y un físico experimental, experimentados. A partir de ahí un relato, salpicado con muchos ejemplos, de los males del sistema científico, del sistema de publicaciones, las malas prácticas, la mala ciencia y, al final, la relación entre ciencia y ética, y entre ciencia, política y comunicación. Tras tanta maldad, los autores hacen un esfuerzo por convencernos que los males de la ciencia tienen remedio.

El libro habla de curiosidad y de “métodos científicos”, más allá de la falsabilidad y de la reproducibilidad de los resultados, para contarnos el carácter contingente de la ciencia y la provisionalidad del conocimiento alcanzado como consenso entre especialistas. La ciencia como construcción social. Vemos pues que hilan fino, huyendo de las definiciones de manual. Delicioso el relato breve y conciso sobre el impacto social de los productos de la ciencia, desde Copérnico y Darwin hasta las vacunas, los antibióticos y la edición genómica. La ciencia como sistema: la financiación pública de la investigación asociada a la generación de riqueza y poder que tuvo su pálido reflejo en España con la creación de la Comisión Asesora de la Investigación Científica y Tecnológica a finales de los años 50 del siglo pasado. En la I+D financiada en España, de acuerdo con la producción científica, la I la financiaría el sector público y la D preferentemente el privado. Los lugares de ejecución de la investigación en instituciones científicas como las universidades y en Organismos Públicos de Investigación. La carrera investigadora en España está muy bien descrita, aunque, sorprendentemente, los autores no mencionan las peculiaridades del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Completan la descripción del Sistema de Ciencia, la necesidad de las publicaciones y su lectura como actividad esencial para la ciencia y para los que hacen la ciencia, el papel de los revisores y el de las editoriales y las organizaciones que publican indicadores de calidad, así como, las métricas que se utilizan para medir la productividad, como el factor de impacto de la revista o índices como el h. La lectura



reposada del capítulo dedicado a los valores de la ciencia –universalismo, comunalismo, desinterés y escepticismo organizado– debería ser obligada para cualquiera que quiera iniciarse en la actividad investigadora, así como la de los manuales de buenas prácticas de las instituciones. Porque de los valores de la ciencia se deducen los de las personas que se dedican a ella. El reconocimiento social del descubrimiento original puede conducir, aún sin tener conciencia de ello, a malas prácticas, nos dicen los autores en boca de Robert K. Merton, como el efecto Mateo que conduce a la acumulación de méritos colectivos en individualidades o el efecto Matilda consistente en ocultar los descubrimientos de muchas mujeres científicas.

Los autores muestran un sistema científico español con pies de barro, sustentándose en una financiación

inestable y fragmentada. Esto obliga a los responsables de equipos a realizar continuas peticiones de recursos en convocatorias diversas con plazos variables y que a menudo no se cumplen. Con todo, lo peor está por llegar después de obtener financiación. La burocracia de los procedimientos convierte la ejecución de los presupuestos en un calvario. Precariedad laboral, salud mental y las contradicciones entre la comunicación de resultados y el secreto de los mismos para proteger intereses económicos desfilan por las páginas del libro. La evaluación por pares por editoriales que no pagan a los autores, ni a los revisores y que cobran abusivamente por publicar están acompañados de sesgos de publicación, baja calidad de las revisiones, trucos para aumentar el número de citas o la búsqueda artificial de factores de impacto altos. Las malas prácticas epistémicas en ciencia: fabricar, falsificar y plagiar resultados se suman a las de incumplimiento profesional, a las de tipo ético o incluso delictivas. Entre los males de la ciencia también está la mala ciencia. Los autores prestan atención, narrando curiosos ejemplos, a la ciencia patológica, a la ciencia sin interés y a la ciencia irreproducible. Los males de la ciencia son los principales enemigos de la ciencia, una ciencia que necesitamos y que acaba de demostrar, a modo de ejemplo, su capacidad real con la reacción del sistema científico, en su conjunto, frente a la pandemia de la COVID, concluyen los autores.

José Pío Beltrán

Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas
IBMCP (CSIC-UPV)

RECORDANDO A SANTIAGO GRISOLÍA (1923-2022)

BIOQUÍMICO Y ABOGADO DE LA PROMOCIÓN SOCIAL DE LA CIENCIA

Consuelo Guerri¹, Vicente Rubio².

¹Socia de la SEBBM

²Expresidente de la SEBBM. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Instituto de Biomedicina de Valencia del CSIC.



En la foto de la reunión prefundacional de la Sociedad Española de Bioquímica (SEB; ahora SEBBM) de 1961, se ve en primera fila a un joven Santiago Grisolia junto a Severo Ochoa. La foto ejemplifica el interés de Grisolia (Valencia, 1923) por la bioquímica del país donde nació y donde inició su formación (con José García-Blanco Oyarzábal, Fisiología, Medicina, Valencia), así como su devoción por su primer mentor en Estados Unidos (1948), Ochoa. Ahora, 61 años después, Grisolia nos ha dejado a los 99 años y 8 meses (4 de agosto pasado). Su cabeza seguía clara y él continuaba trabajando asiduamente en el Consejo Valenciano de Cultura, alto órgano de asesoramiento cultural de la Comunidad Valenciana que presidía desde su creación, así como en el Comité de Expertos del Museo de las Ciencias Príncipe Felipe (Valencia) que también presidía.

Uno de nosotros (VR) conoció a Grisolia en 1966, cuando, como alumno de primero de medicina de Valencia, asistió a una conferencia suya sobre los tipos de fosfoglicerato mutasa, y sobre los esfuerzos de su laboratorio de Kansas City por caracterizar el mecanismo de estas enzimas. La charla, complicada, fue un verdadero acicate para pensar, revelando un rasgo de Santiago Grisolia que habríamos de corroborar luego en nuestra interacción con él desde 1974 en Kansas hasta su fallecimiento en Valencia: el ser un

provocador en los demás de la actividad mental, un experto en extraer lo mejor de la mente de quienes le rodean.

Grisolia era el socio de Honor más antiguo vivo de la SEBBM. Lo era desde 1975, el año del gran simposio español-internacional en honor de Severo Ochoa que dio a la bioquímica gran visibilidad social y produjo un excelente libro (*Reflections on Biochemistry*). Su nombramiento como Socio de Honor fue más que merecido dado el apoyo de Grisolia a SEBBM y a la formación de bioquímicas y bioquímicos jóvenes (incluidos nosotros) en su laboratorio de Kansas City (KUMC), así como por la visibilización de España en el contexto bioquímico, como ocurrió con el simposio definitivo sobre el ciclo de la urea que organizó en Valencia en 1975, con presencia de Krebs y de los grandes del ciclo, simposio que cristalizó en un libro aún de cabecera (*The Urea Cycle*. 1976. Wiley).

Volvió a Valencia en 1978 a dirigir el Instituto de Investigaciones Citológicas (IIC) de la Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Valencia, predecesor del actual Centro de Investigación Príncipe Felipe que también él propició. Dio al IIC un vuelco-potenciación bioquímica que lo catapultó, formando bioquímicas/os y biólogos/as experimentales, la mayoría socias/os de SEBBM, que pueblan universidades y centros de investigación (incluidos algunos de fuera de España). Toda la bioquímica valenciana

participó sin excepción en el primer Congreso SEB(BM) celebrado en Valencia, en 1985, incluido simposio satélite en honor a Ochoa, de los que Grisolia fue responsable máximo. Igualmente apoyó y participó en los otros dos congresos SEBBM organizados en Valencia, en 2001 y 2015, siendo Presidente de Honor del último de ellos.

Sus 340 publicaciones registradas en PUBMED desde 1948 a 2020 dan cuenta de su productividad en ciencia y amplio recorrido: enzimología, metabolismo, toxicología (alcohol, amonio), ciencia de proteínas, alostería, degradación de proteínas, etc. Resaltaremos que asentó sobre base molecular incontrovertible la hasta entonces hipótesis plausible de Krebs del ciclo de la ornitina o de la urea. En ese campo creó un nuevo medicamento actualmente comercial (carbamilglutamato), prácticamente curativo de un defecto del ciclo de la urea y terapia de elección de la hiperamonemia de las acidurias orgánicas. Testigos de su ejecutoria científica son su nombramiento (1973) como Sam E. Roberts, *Distinguished Professor* de la Universidad de Kansas; el haber recibido el Premio Príncipe de Asturias para Investigación y Ciencia (1990; compartido con Salvador Moncada); o la medalla de la *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* (IUBMB; 2012); así como un gran número de doctorados Honoris Causa, incluyendo los de las dos universidades públicas de Valencia.

No podemos olvidar su carismática, tesonera y efectiva acción en el campo de la promoción del papel central de



Reunión preparatoria de la Sociedad Española de Bioquímica. Santander 1961. El Dr. Santiago Grisolia junto al Dr. Severo Ochoa.

la ciencia en la mejora social, aspecto en el que ha ejercido todas las formas posibles de militancia, promoviendo fundaciones, comités, premios (como los famosos y excelentes Rei Jaime I), convenciendo a tirios y troyanos (y eso incluye al empresariado) a colaborar en empresas de promoción, reconocimiento y difusión de la ciencia, promocionando el avance hacia la secuenciación del genoma

humano, iniciando en Valencia en el IIC el cribado neonatal masivo de los errores congénitos, o sus actividades ya citadas respecto al Museo de la Ciencia y el Consejo Valenciano de Cultura.

Sin duda, Santiago Grisolia ha sido no solo un importantísimo bioquímico, sino también un gran abanderado de la ciencia. Su voz ha sonado alta y clara, sin ambages, para que la ciencia se considere parte de la cultura y se reconozca como pilar clave del avance social. Sigámosle y luchemos tanto por nuestra actividad científica como por el empoderamiento social de la racionalidad y la ciencia. Hagamos de su ejemplo su mejor legado. ■

Descanse en paz.

Para más información

<https://metode.es/revistas-metode/article-revistas/la-bioquimica-en-valencia-desde-la-guerra-civil.html>

SANTIAGO GRISOLÍA, INMARCESIBLE REFERENTE DE LA CREATIVIDAD Y ÉTICA CIENTÍFICA

“Vivir no es solo existir, sino existir y crear...”
(Gregorio Marañón, 1958)

Con estos versos concluía el profesor Santiago Grisolia su escrito en homenaje a D. Gregorio Marañón en marzo de 1995, a los 25 años de su muerte. Ambos contribuyeron a esclarecer múltiples dimensiones de la biomedicina. Destaca el momento (1985) en que el Ministro de Sanidad y Consumo Ernest Lluch —¡qué personajes, qué mensajes conjuntos que nunca deberían olvidarse!— impuso en Valencia la medalla de la Orden Civil de Sanidad a Grisolia, director a la sazón del Instituto de Investigaciones Citológicas de la Caja de Ahorros de Valencia. Grisolia

elogió, y no era fácil “dispensador”, “la gran labor que está realizando el Ministro de Salud en la puesta en marcha del Fondo de Investigaciones Sanitarias”.

Licenciado en Medicina por la Universidad de Valencia en 1944, el profesor Grisolia representó después, por su notoriedad en la bioquímica y biología molecular norteamericana, un auténtico “puente” entre las comunidades científicas norteamericana (Kansas, Michigan, Wisconsin) y española.

En julio de 1961 asistió al I Congreso Nacional de Bioquímica, que se convirtió en la “reunión fundacional” de la SEB, junto al maestro Severo Ochoa, Alberto Sols, Juan Oro, Julio Rodríguez Villanueva, don Ángel Santos



Santiago Grisolía en una reunión científica sobre el ciclo de la urea celebrada en Valencia en 1975, con el profesor Hans Krebs como gran protagonista. Imagen que figura en el libro *The Urea Cycle* (Wiley 1976, Federico Mayor y Rafael Báguena) donde puede apreciarse su gran capacidad de convocatoria.

Ruiz... y en el que tuvieron lugar intervenciones de especialistas de gran renombre como don Carlos Jiménez Díaz. En 1964 se aprobaron los Estatutos de la Sociedad Española de Bioquímica y Alberto Sols fue nombrado su primer presidente.

El Simposio sobre Regulación Enzimática, que se celebró en el marco del III Congreso de Biología Celular (1965), fue presidido por Santiago Grisolía. En 1975 tuvo lugar en Valencia una reunión científica de gran nivel sobre el ciclo de la urea, con el profesor Hans Krebs como gran protagonista. En la fotografía adjunta, que figura en el libro *The Urea Cycle* (Wiley 1976, coeditado conmigo y con Rafael Báguena) puede apreciarse la capacidad de convocatoria que siempre le distinguió.

Fue presidente del Comité de Expertos de la Exposición Universal de Sevilla en 1992 y, un año más tarde, *El País* titulaba así —lo que imprime un gran relieve a la situación actual, 30 años después— una noticia facilitada por el importante grupo de científicos de todo el mundo reunidos en Cuenca bajo el tema *¿Cuánto es bastante? alternativas a la realidad competitiva: El desastre ecológico y el fundamentalismo son las facturas de occidente*. En esta reunión, Santiago Grisolía, presidente del Comité de Coordinación de la Unesco para el proyecto Genoma Humano, destacó “el gran reto de la pobreza, puesto que el 20% de la humanidad consume el 80% de lo que produce”. En el excelente artículo que publican, en esta misma edición de la revista *SEBBM*, el doctor Vicente Rubio y su mujer, la doctora Consuelo Guerri, se atribuye al doctor Santiago Grisolía —poniendo de manifiesto la larga e intensa relación de los autores con don Santiago— la denominación de “Abogado de la promoción social de la ciencia”. Son múltiples las definiciones que pueden utilizarse para rendir homenaje a tan excepcional figura humana y científica, pero no cabe duda de que la inmensa capacidad por la promoción de la ciencia en todas las escalas y ámbitos es la más adecuada. La iniciativa de los Premios Rei Jaume I es buena prueba de ello.

Otra faceta de su trayectoria humana y científica la constituye el *Llamamiento internacional de Valencia* al

cumplirse el 60 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, con la excelente colaboración del profesor José Vidal Beneyto. Las mejoras propuestas en la revisión del texto de 1948 solo tenían el precedente de los Pactos de 1966.

Desde su creación, presidió el Consejo Valenciano de Cultura y, en 1978, inició su labor directiva en el Instituto de Investigaciones Científicas de la Caja de Ahorros donde abordó diversos aspectos de la fisiopatología.

En 1988, siendo director general de la Unesco, le ofrecí la presidencia del Comité de Coordinación Científica del gran proyecto sobre el genoma humano, al que ya me he referido. Dos años antes había mantenido a este respecto contactos con la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados y presenté el trabajo *Irviolabilidad del genoma, derecho fundamental*. Con la colaboración de especialistas de renombre se logró pronto —debo destacar a este respecto la contribución de la gran jurista Noëlle Lenoir— una declaración sobre el genoma humano, que debe seguir siendo referencia ética para los trabajos en este gran espacio del saber. “La comunidad científica tiene la responsabilidad de informar a la sociedad, y en particular a quienes deben adoptar decisiones sobre dilemas que requieren profundos conocimientos y una ciudadanía progresivamente más consciente y preparada”, declaró el profesor Grisolía.

Para concluir, deseo añadir que, al cumplir los 60 años, en 1994, mis amigos y compañeros me ofrecieron un *Amicorum Liber*. Santiago Grisolía fue de los primeros en enviar unas páginas de gran afecto donde ponía de relieve nuestros encuentros iniciales en Madrid 1961 y 1964... Valencia... París 1988... Es para mí muy emotivo decirles ahora que la herencia humana y científica que nos deja Santiago Grisolía es inconmensurable.

Santiago Grisolía ha muerto, pero seguirá presente. Su inmenso legado para el fomento de la creatividad —esta desmesura humana, este misterio— seguirá inspirando a muchas generaciones. ■

Federico Mayor
26 de agosto 2022

La **SEBBM** contribuye al progreso de la Ciencia

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3.000 socios actuales, 19 grupos científicos y 700 inscritos a cada uno de nuestros congresos, promovemos la sociedad basada en el conocimiento

Pero no estamos solos...

**LOS SOCIOS PROTECTORES
CONTRIBUYEN AL PROGRESO DE LA SEBBM**



*Porque son de los nuestros**

Más información sobre la figura de socio protector en: sebbm@sebbm.es o llamando al **+34 627 814 415**

* Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán derecho a voto en las asambleas, pero no podrán ser elegibles para cargos directivos.

Acelere el descubrimiento de nuevos fármacos mediante cribado de detección de edición y modulación génica

Los enfoques de detección modernos están acelerando la identificación de nuevos objetivos farmacológicos y mejorando nuestra comprensión del papel que desempeñan los cambios genéticos en las enfermedades humanas. Conjuntamente con el cribaje por ARNi, la variedad de las nuevas sofisticadas tecnologías CRISPR completan el conjunto de herramientas de descubrimiento de nuevos fármacos.

El desarrollo de bibliotecas de gRNA ha permitido examinar ampliamente todo el genoma a través de la tecnología CRISPR, lo que nos ha proporcionado información generalizada de todos los genes involucrados en algunas vías biológicas específicas. Son posibles tanto las pruebas de pérdida de función ("lost of function" LOF) como las de ganancia de función ("Gain of function" GOF), lo que permite la identificación imparcial de nuevos objetivos farmacológicos.

Los cribados LOF se pueden lograr de varias maneras. En CRISPR knockout (KO), se edita directamente el gen objetivo evitando así la expresión del producto génico funcional. Los métodos de interferencia incluyen ARNi, que interrumpe la traducción de los transcritos de ARNm, y la interferencia CRISPR (CRISPRi), donde la transcripción del gen objetivo se inhibe al evitar que la maquinaria transcripcional exprese el gen.

Los métodos de detección de GOF incluyen la sobreexpresión por ORF y la activación por CRISPR (CRISPRa). Uno de los sistemas más efectivos es el que utiliza el complejo CRISPR Synergistic Activation Mediator (SAM) que recluta varios dominios de activación transcripcional al promotor del gen objetivo para estimular la transcripción.

Una estrategia sumamente eficaz es aplicar múltiples

enfoques de detección para obtener una visión más profunda de las complejas redes que gobiernan las vías biológicas. Por ejemplo, el uso combinado de LOF y GOF puede identificar genes que sensibilizan y desensibilizan células delante de un tratamiento específico.

La transducción lentiviral es un poderoso método de entrega que es esencial para muchas aplicaciones de edición y modulación génica. La carga útil genética se empaqueta dentro del virus y se incorpora de forma permanente en el genoma del huésped, lo que lo hace ideal para aplicaciones de detección que requieren expresión constitutiva y células difíciles de transfectar.

Al elegir la tecnología, el formato y el método de entrega apropiados, los enfoques modernos de genómica funcional permiten un descubrimiento de objetivos farmacológicos más rentable y más rápido que nunca.

¡Hazte socio de la SEBBM y disfruta de todas sus ventajas!

SEBBM
SEBBM

La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), cuya fundación data de 1963, cuenta actualmente con más de 3.000 socios y constituye la principal agrupación científica que coordina en nuestro país la actividad relacionada con el extenso campo de la Bioquímica y Biología Molecular.

Al hacerte socio de la SEBBM, tendrás derecho a:



- Recibir la revista de la SEBBM (cuatro números/año).
- Optar a becas y subvenciones.
- Inscripción reducida al congreso internacional de la Sociedad.
- Ayuda para la financiación de cursos.

Cuotas

Socio Adherido¹:
35 €/año

Socio Ordinario²:
65 €/año

¹ La Sociedad establece la categoría de Socio Adherido para permitir el acceso a la misma de todo aquel cuyo trabajo o interés personal esté relacionado con el desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular en España. Los Socios Adheridos están informados de todas las actividades de la Sociedad y pueden asistir a todas las sesiones de la misma, pero no tienen derecho a voto.

² Podrán ser Socios Ordinarios los científicos que hayan publicado investigaciones originales, registrado patentes o realizado otras contribuciones importantes en el campo de la Bioquímica y Biología Molecular. Las propuestas deberán realizarse en el formato facilitado por la Sociedad, con justificación explícita de méritos, y se enviarán, en los plazos que se establezcan, al Secretario de la Sociedad, quién les dará trámite.

¡Hazte SEBBM-Estudiante... de forma gratuita!








La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) ha creado la figura de "SEBBM-Estudiante", con el objetivo de fomentar la participación en nuestras actividades de estudiantes de Grado en las áreas de conocimiento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Biomedicina, Farmacia, Biotecnología, Tecnología de los alimentos, y disciplinas afines.

Al convertirte en SEBBM-Estudiante podrás disfrutar de las siguientes ventajas de forma gratuita:

- Recibirás por correo electrónico la Revista SEBBM digital, publicación trimestral de divulgación y actualidad científica.
- Podrás conocer de primera mano y participar en actividades de la SEBBM.
- Tendrás información específica sobre convocatorias de becas y ayudas, opciones de posgrado y ofertas de trabajo en el campo de la biomedicina y la biotecnología.

¡Regístrate sin cargo y difunde las ventajas de ser SEBBM-estudiante entre tus compañeros y compañeras!

Sonicación high-throughput: sencilla y flexible

	Instrument Pricing	Consumables Pricing	Throughput	Preparation Time
PIXUL™	\$\$\$	\$		
Competitor C	\$\$\$\$\$\$\$\$			
Competitor D	\$	\$\$\$\$		

Muchas aplicaciones de NGS como ChIP-Seq, RNA-Seq, RIP-Seq, secuenciación de exomas y WGS (Whole Genome Sequencing) requieren de una fragmentación precisa de la muestra (200-600 pb) para ser compatible con las actuales plataformas de secuenciación. La fragmentación por sonicación es preferible frente a métodos enzimáticos debido a la homogeneidad de los fragmentos obtenidos y su reproducibilidad.

Sin embargo, la mayoría de los sistemas de sonicación actuales son incompatibles con el procesamiento high-throughput de muestras o requieren de consumibles como placas o tubos muy caros.

Para solventar estos inconvenientes, Condalab, de la mano de un referente en epigenética como es Active Motif, y en calidad de su distribuidor en exclusiva para España, presenta PIXUL.

PIXUL es un sonicador que produce una fragmentación extremadamente consistente de hasta 96 muestras procesadas en paralelo. Es rápido, de manejo sencillo y económicamente asequible ponerlo en funcionamiento.

CARACTERÍSTICAS DEL PIXUL

- CONSISTENTE: procesa 1-96



muestras, simultáneamente, con una reproducibilidad extremadamente alta.

- SENCILLO: configuración rápida, de fácil aprendizaje y funcionamiento sencillo con una pantalla táctil intuitiva.
- RÁPIDO: no requiere arrays de transductores ni desgastificación, lo que supone un ahorro de tiempo.
- FLEXIBLE: se pueden usar hasta 12 condiciones de sonicación diferentes en placas de 96 pocillos para el procesamiento simultáneo de muestras de DNA, RNA y proteínas.
- ASEQUIBLE: no requiere la compra de equipos accesorios o tubos/placas de elevado precio.
- COMPACTO: todo incluido en un solo equipo.

Si estás interesado en el PIXUL y quieres más información, contacta con nosotros a través del email: comercial@condalab.com

SEBBM

PORTADA

OPINIÓN

DOSSIER

ENTREVISTA

POLÍTICA
CIENTÍFICA

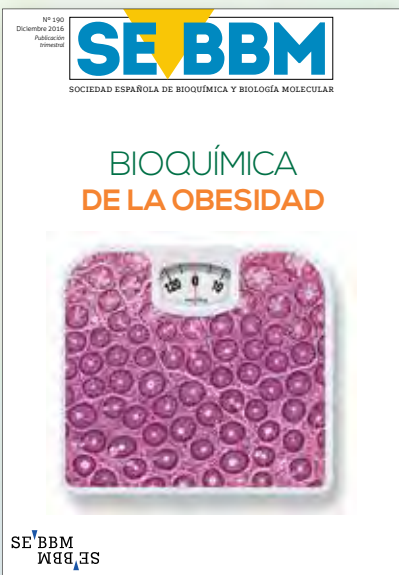
INVESTIGACIÓN

EDUCACIÓN
UNIVERSITARIA

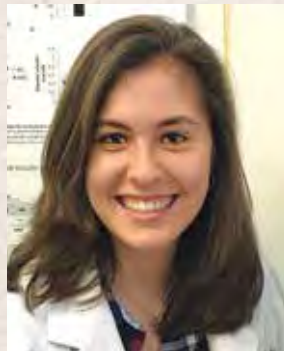
CRÍTICA DE
LIBROS

TAMBIÉN DISPONIBLE EN:

<http://www.sebbm.es/revista/>



Jara Lascorz Lozano ganadora del premio Fundación Lilly a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular



De izquierda a derecha: Primer Premio. Tesis Doctoral. Jara Lascorz Lozano; Accésit Tesis Doctoral: Andrea Raposo López-Pastor y Accésit Tesis Doctoral: Leticia Herrera Melle.

El 6 de julio la Junta Directiva de la SEBBM aprobó la resolución del Premio Fundación Lilly a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular, en reconocimiento a los trabajos de iniciación a la carrera investigadora. El jurado, formado por la Comisión de Admisiones de la SEBBM, ha concedido un primer premio y dos accésit en esta segunda edición del premio. El primer premio ha sido para Jara Lascorz Lozano por la tesis

Structural and functional studies of NSE2, the sumo E3 ligase of the SMC 5/6 complex, realizada en el Instituto de Biotecnología y Biomedicina (IBB) y el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Barcelona. Los accésits han sido para Andrea Raposo López-Pastor por la tesis *Nuevas herramientas para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico y la resistencia a insulina asociada a obesidad*, realizada en la Universidad Complutense de Madrid y para Leticia Herrera Melle por la tesis *Stress kinases in the regulation of inter-organ communication in obesity comorbidity*, realizada en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). La entrega de los premios tuvo lugar el 9 de septiembre de 2022 en el Aula Magna de la Facultad de Derecho de Málaga durante del 44º Congreso SEBBM.

Lluís Montoliu, premio COSCE a la "Difusión de la ciencia 2022"

La Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE), con la colaboración de la Fundación Ramón Areces, ha concedido el premio COSCE a la Difusión de la Ciencia 2022 al Dr. Lluís Montoliu, socio SEBBM e investigador científico en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC y en el Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) del Instituto de Salud Carlos III. En la actualidad ocupa el cargo de vicedirector del CNB-CSIC y es secretario en la Junta Directiva de la SEBBM.

El jurado de la presente edición ha destacado su intensa actividad de divulgación sobre edición genética, enfermedades raras, albinismo, experimentación animal y bioética en prensa, radio, blogs, *YouTube* y en redes



sociales. También ha resalta-do el impacto de sus libros de divulgación *Genes de colores* (Next Door Publishers, 2022) y *El albinismo* (Los libros de la Catarata-CSIC, 2019), sin olvidar su labor de educación y difusión de la ciencia en numerosos institutos de educación secundaria de diversas comunidades autónomas españolas.

Desde 2007, el premio COSCE a la Difusión de la Ciencia reconoce la contribución de miembros destacados de la comunidad científica en la tarea de difundir el conocimiento y está dotado con 3.000 euros. El jurado de este año ha estado formado por la presidenta de la COSCE Perla Wahnón y los científicos José María Bermúdez de Castro y Rafael Garesse Alarcón.

Fuente: COSCE.

Premios de Investigación SEBBM 2022

PREMIO IBUB JOVEN INVESTIGADOR

LAURA HERRERO RODRÍGUEZ



El premio 'Joven Investigador SEBBM' patrocinado por el Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB) tiene como objetivo reconocer la labor relevante de un bioquímico/a joven y está subvencionado con 2.500 €. Este año, la galardonada ha sido la Dra. Laura Herrero Rodríguez (IBUB & CIBEROBN - Universidad de Barcelona) quien durante el 44º Congreso de la SEBBM en Málaga ofreció la conferencia titulada *Transplantation of adipose tissue to fight against obesity and diabetes*.

PREMIO UCM "PROFESORA MARÍA TERESA MIRAS"

AL MEJOR ARTÍCULO DE JÓVENES DE LA SEBBM

JULIA RAMÍREZ MOYA



El primer premio ha sido para la Dra. Julia Ramírez Moya (Instituto Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", UAM/CSIC, Madrid), por el artículo *An ADAR1-dependent RNA editing event in the cyclin-dependent kinase CDK13 promotes thyroid cancer hallmarks* publicado en la revista *Molecular Cancer* 20, 115 (2021) DOI: 10.1186/s12943-021-01401-y. La Dra. Ramírez-Moya, primer autor del artículo, impartió una conferencia sobre este trabajo el pasado 8 de septiembre durante el 44º Congreso de la SEBBM celebrado en Málaga.

JOSÉ MARÍA SANTOS PEREIRA (ACCÉSIT)



El accésit ha sido para el Dr. José María Santos Pereira (Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, CABD-CSIC, Sevilla), por el artículo *CTCF knockout in zebrafish induces alterations in regulatory landscapes and developmental gene expression*, publicado en la revista *Nature Communication* 12, 5415 (2021) DOI: 10.1038/s41467-021-25604-5.

PREMIO JOSÉ TORMO

MARINA SERNA GIL



La SEBBM, en colaboración con BRUKER Española, concede un premio de 1.000 € a un socio/a joven investigador/a por un trabajo publicado entre el 15 de junio de 2021 y el 15 de junio de 2022 en cualquiera de las disciplinas que engloba la Biología Estructural.

En la edición de este año, el premio ha sido para la Dra. Marina Serna Gil (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO, Madrid), por su trabajo *CryoEM of RUVBL1-RUVBL2-ZNHIT2, a complex that interacts with pre-mRNA-processing-splicing factor*, publicado en la revista *Nucleic Acids Research*, 50, 1128-1146 (2022) DOI:10.1093/nar/gkab1267. La Dra. Serna impartió la conferencia *RUVBL1-RUVBL2 ATPases, scaffolds in the maturation of the spliceosomal subunit PRPF8* en la reunión del Grupo "Estructura y Función de Proteínas", que tuvo lugar el 8 de septiembre durante el 44º Congreso de la SEBBM celebrado en Málaga.

Desde SEBBM felicitamos a las premiadas y premiados.

“Molecular Plasticity” seleccionado por FECYT en su convocatoria para el fomento de la cultura científica, tecnológica y de innovación

El proyecto renovado *Molecular Plasticity: las proteínas dúctiles en la salud y la biodiversidad* ha recibido una ayuda de FECYT en la modalidad “Fomento de la cultura científica, tecnológica y de la innovación”. La resolución publicada el pasado día 30 de junio de 2022 ha concedido 69 ayudas entre las 227 solicitudes presentadas en esta modalidad. Esta es una nueva propuesta del innovador espectáculo artístico-científico interactivo *Molecular Plasticity: la relevancia de las proteínas dúctiles* (©2019) que combina ciencia, música, danza, audiovisuales y tecnología en una experiencia multi-sensorial sobre biología molecular y estructural.

En la presente edición, se presentará en diferentes escenarios con un dinámico formato híbrido que unirá la *performance* artístico-científica interactiva y un coloquio / debate sobre las implicaciones de la investigación de estas particulares proteínas en áreas de gran interés como la salud, las enfermedades raras, la biodiversidad y la evolución. Cuenta con la participación de la SEBBM y del CIBER de Enfermedades Raras, así como con el apoyo de la Asociación de Enfermedades Neuromusculares (ASEM) de

Aragón y del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI-Unizar).

El proyecto está liderado por la Dra. Inmaculada Yruela (CSIC) y se basa en su libro *Qué sabemos de... las proteínas dúctiles* (2016). La dirección de arte corre a cargo de Roberto Torres, cofundador de la plataforma La Ciencia en tu Mundo.



Participación de la SEBBM en comités de FEBS 2023

En el 46th FEBS Congress, bajo el título ‘The Biochemistry Global Summit’, en Lisboa, del 9 al 14 julio de 2022 han sido elegidas Milagros Medina e Isabel Fabregat para los comités de Advanced Courses y Publications, respectivamente.

Milagros Medina es catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza. Dirige el grupo de investigación “Flavoenzimas: mecanismos de acción y Biotecnología” en el Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), del cual es subdirectora. La Dra. Medina formará parte del Comité de Cursos Avanzados de FEBS que se encarga de evaluar las solicitudes de financiación de los posibles organizadores de cursos de FEBS y de supervisar los eventos.

Isabel Fabregat es investigadora senior en el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)



de Barcelona, donde coordina desde 2019 el programa Oncobell dentro del área de Cáncer. Su grupo, “TGF-Beta y Cáncer”, pertenece al CIBEREHD del Instituto de Salud Carlos III. Es además profesora asociada en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona. La Dra. Fabregat formará parte del Comité de Publicaciones de FEBS que es el que supervisa el funcionamiento y el desarrollo de las revistas de FEBS.

Queremos dar la enhorabuena a Milagros Medina (izquierda) e Isabel Fabregat (derecha) por estos nombramientos de los que SEBBM se enorgullece.

La SEBBM participa en la Noche Europea de los Investigadores 2022

La SEBBM se suma a la edición de La Noche Europea de los Investigadores e Investigadoras 2022 con la conferencia-taller «Conocer la biodiversidad para conservarla». Esta iniciativa anual se celebra simultáneamente en 340 ciudades de Europa para acercar la investigación científica a la ciudadanía. En la Comunidad de Madrid está coordinada por la Fundación para el Conocimiento madri+d.

La actividad, preparada por la comisión de divulgación de la SEBBM, comenzará con una breve charla a cargo del Dr. Rafael Zardoya, director del Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN, CSIC), experto en los mecanismos, patrones y procesos asociados a la generación de biodiversidad. A continuación, se realizarán una serie de talleres con experimentos para conocer de primera mano los pigmentos que intervienen en la diversidad de las plantas y en su adaptación al medio. Los asistentes también extrae-



rán ADN de un fruto para conocer dónde reside la información genética de las plantas.

La actividad tendrá lugar el 30 de septiembre, de manera presencial, en la sede de la Fundación Francisco Giner de los Ríos en Madrid. La conferencia está dirigida a todos los públicos y es de entrada libre hasta completar el aforo del auditorio (256 plazas). Los talleres están dirigidos a mayores de 12 años y es necesario reservar plaza a partir del 19 de septiembre en el siguiente enlace (aforo máximo 52 asistentes).

<https://sebbm.es/agenda-cientifica/conocer-la-biodiversidad-para-conservarla/>

PREMIOS FRONTERAS DEL CONOCIMIENTO BBVA 2022, en la categoría de Biología y Biomedicina

El Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina ha sido concedido en su decimocuarta edición a Katalin Karikó, Robert Langer y Drew Weissman “por sus contribuciones a las terapias de ARN mensajero (ARNm) y a la tecnología de transferencia que permite a nuestras propias células producir proteínas para la prevención y el tratamiento de enfermedades”, señala el acta del jurado.

La bioquímica húngara Katalin Karikó (1955) y los estadounidenses Robert Langer (1948), químico, y Drew Weissman (1959), inmunólogo, son los creadores de dos tecnologías que unidas han impulsado las terapias de ARN mensajero, en las que se basan algunas de las vacunas contra la Covid-19.

Las nominaciones de Karikó y Weissman al Premio Fronteras del Conocimiento fueron hechas por Isabel Varela, presidenta de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), Larry Jameson, decano de la Escuela Perelman de Medicina y vicepresidente de la Universidad de Pensilvania, Eric Topol, vicepresidente del Scripps Research Institute, y Elias Zerhouni, catedrático emérito de la Universidad Johns Hopkins. La no-



De izquierda a derecha: Drew Weissman, Katalin Karikó y Robert Langer.

minación de Langer fue realizada por Antonio López Díaz, Rector Magnífico de la Universidad de Santiago de Compostela, y por María José Alonso, catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la misma universidad.

Temporalmente, la primera contribución es la de Langer, catedrático del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT, EE.UU.). En los años setenta del pasado siglo, Langer publicó en la revista Nature el primer trabajo que demostraba que era posible encapsular en nanopartículas moléculas de ácidos nucleicos —como el ARN—, y transferirlas al interior del cuerpo. Abría la puerta así a “empaquetar las macromoléculas terapéuticas, incluido el ARNm, de forma que puedan ser transferidas a las células, y que la propia maquinaria de traducción celular sintetice la proteína/antígeno”, explica el acta del jurado.

Premio Princesa de Asturias para los 'padres' de las primeras máquinas que aprenden solas



Cuatro investigadores expertos en inteligencia artificial han sido premiados este año con el Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica. El británico Geoffrey Hinton, el franco-canadiense Yann LeCun, el canadiense Yoshua Bengio y el británico Demis Hassabis han sido reconocidos por ser los 'padres' de las primeras máquinas capaces de aprender, de forma muy semejante a cómo lo hace un cerebro humano. Esta tecnología de aprendizaje profundo ha supuesto una auténtica revolución para la ciencia y la tecnología que, además, está cada vez más presente en distintos campos de la industria.

Hinton, LeCun y Bengio son los creadores del *deep learning* o aprendizaje profundo, que utiliza redes neuronales artificiales para el reconocimiento de voz, la visión por ordenador y el procesamiento del lenguaje natural, y ha logrado avances en campos tan diversos como la percepción de objetos y la traducción automática.

Estas redes neuronales pretenden imitar el funcionamiento del cerebro humano, utilizando algoritmos que convierten el proceso biológico del aprendizaje en secuencias matemáticas. Se trata de que la máquina aprenda de su propia experiencia, igual que cualquier humano.

Como neuronas

En 1986, Hinton (Londres, 1947) inventó los algoritmos de retropropagación, fundamentales para el entrenamiento de redes neuronales. Con ellos, en 2012 consiguió crear una red neuronal convolucional, donde las neuronas artificiales corresponden a campos receptivos de una manera muy similar a las

neuronas en la corteza visual de un cerebro biológico llamada *AlexNet*. Compuesta por 650.000 neuronas y entrenada con 1,2 millones de imágenes, que registró tan solo un 26 % de errores en el reconocimiento de objetos y redujo a la mitad el porcentaje de sistemas anteriores. Ha aportado otras contribuciones a las redes neuronales artificiales y su entrenamiento, como la creación de la máquina de *Boltzmann* o la máquina de *Helmholtz* (dos sofisticadas redes neuronales). En 2021 publicó en la plataforma de *preprints arXiv* un documento en el que presentó GLOM, un innovador proyecto, aún teórico, que supone un nuevo modelo para procesar y representar la información visual en una red neuronal.

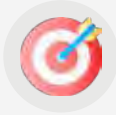
Por su parte, LeCun (Soisy-sous-Montmorency, Francia, 1960) hizo aportaciones al desarrollo de los algoritmos de retropropagación que Hinton había inventado y en 1989 creó *LeNet-5*, un sistema de reconocimiento de caracteres escritos en cheques bancarios, que supuso un gran avance para la tecnología de reconocimiento óptico de caracteres. Posteriormente, contribuyó al desarrollo de la tecnología *DjVu*, de compresión de imágenes, utilizada por cientos de sitios web y millones de usuarios para acceder a documentos escaneados en internet. También ha trabajado en métodos de aprendizaje profundo para el reconocimiento de documentos, la interacción humano-computadora y el reconocimiento de voz.

A su vez, Bengio (París, 1964) ha hecho contribuciones clave en modelos probabilísticos de secuencias, utilizados para el reconocimiento de voz y de escritura y en aprendizaje no supervisado. Actualmente, estudia algoritmos más eficientes en representaciones de datos.

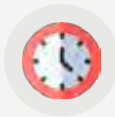
DIVERSA



Are you looking for a convenient and non-toxic delivery system to **advance your translational research**?



Do you need to deliver your candidate molecule to the intracellular compartment and **lack the know-how**?



Are you tired of **slow collaborations**?

Choose the DIVTECH Kit that better suits your molecule

- **DIVTECH** FluoGreen Cell Uptake Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Small Molecule Kit
- **DIVTECH** Small Molecule Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Peptide Kit
- **DIVTECH** Peptide Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Protein Kit
- **DIVTECH** Protein Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Anionic Protein/Peptide Kit
- **DIVTECH** Anionic Protein/Peptide Kit



& GET AN EXCLUSIVE DISCOUNT FOR YOUR FIRST ORDER

50% OFF!

Order here: sales@diversatechnologies.com

Your experts in drug delivery and pharmaceutical nanotechnology

Las ventajas del IncuSafe



Los Incubadores de CO₂ IncuSafe son reconocidos en todo el mundo por su alta calidad. Crear cultivos celulares con éxito requiere un Incubador con un alto nivel de precisión, seguridad y fácil de utilizar. El IncuSafe ofrece una amplia gama de incubadores para cultivo celular utilizando tecnología avanzada en control de CO₂ (y O₂ en algunos modelos) y temperatura sin precedentes para diferentes cultivos celulares. Los incubadores de CO₂ IncuSafe proporcionan rendimiento a largo plazo, siendo extremadamente confiables.

- Descontaminación activa
- Esterilización mediante ciclo de calor
- Tiempos de recuperación de CO₂ y O₂ excepcionales
- Protección germicida por InCu Safe
- Sensor de O₂ de Zirconia
- Sistema de camisa de aire y calor directo
- Sensor IR dual
- Eficaz Proceso de descontaminación por H₂O₂
- Lámpara UV patentada