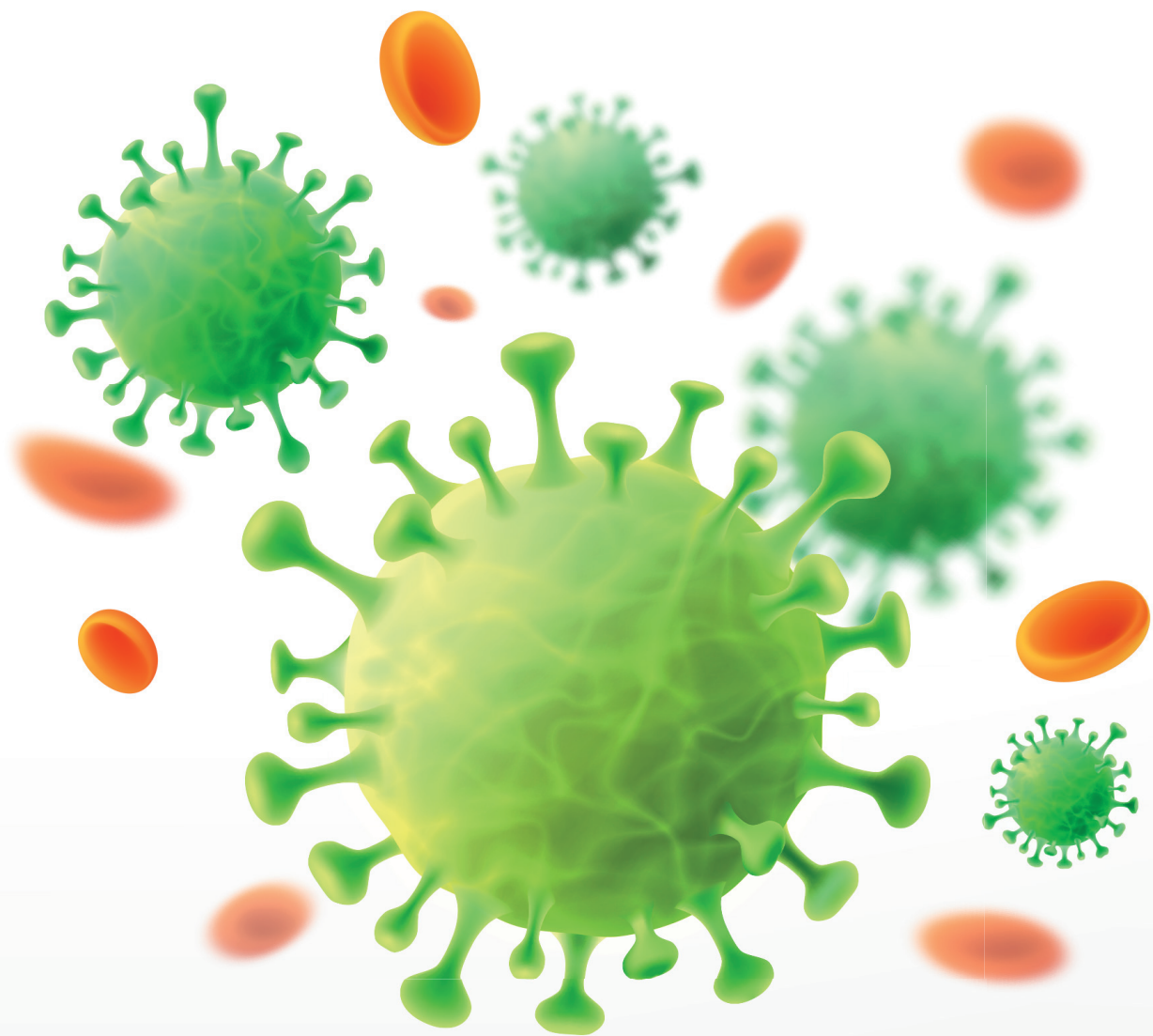


Nº 219
MARZO 2024
Publicación
trimestral



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

VIRUS EMERGENTES





Accelerate Your Research

Spin the smart way with your new Centrifuge 5910 Ri

Centrifuge 5910 Ri combines high capacity and performance in a compact footprint with an ergonomic design. It comes with an intuitive VisioNize® touch interface and an advanced temperature management system.

Discover excellent versatility with 10 different rotors and our universal rotor concept.

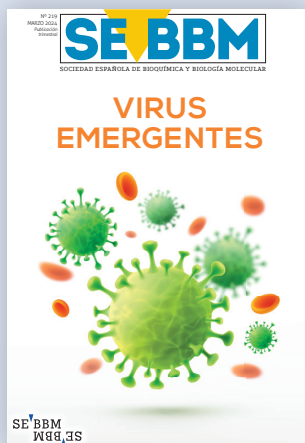
Find out more: www.eppendorf.com/accelerate-your-research



www.eppendorf.com

Eppendorf®, the Eppendorf Brand Design and VisioNize® are registered trademarks of Eppendorf SE, Hamburg, Germany. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2021 by Eppendorf SE.





Número 219 – MARZO 2024

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 219
Antonio Alcamí

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

SUMARIO

VIRUS EMERGENTES

TRIBUNA

Celebrando la diversidad de marzo: Día Internacional de la Mujer y Día Internacional de la Audición 4
Isabel Varela Nieto

EDITORIAL

La atracción de talento 5
Antonio Vicente Ferrer Montiel

DOSIER CIENTÍFICO

La emergencia de nuevos virus zoonóticos con potencial pandémico 6
Antonio Alcamí

La influenza aviar: una enfermedad en constante evolución 8
Natalia Majo Masferrer

La ecología de la transmisión del virus del Nilo occidental (West Nile) en Andalucía 12
Jordi Figuerola, Miguel Ángel Jiménez-Clavero, Ana Vázquez

Mpox (viruela del mono): una zoonosis que se volvió viral 17
Bruno Hernández

ENTREVISTA

Eva Ortega Paíno (Secretaria General de Investigación) 22
Ismael Gaona

POLÍTICA CIENTÍFICA

La LOSU cumple un año en un mar de dudas sobre su financiación 26
Ismael Gaona

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Experimentando con el coronavirus SARS-CoV 2 en la clase de bioquímica estructural 30
Yasmine Touil Raissouni, César Menor Salván

RESEÑA

Cauto retrato (Cauta celebración de la materia y de la vida) 35
David Jou

REMITIDO

Creoptix WAVE - *the bidding kinetics revolution* 36
paralab bio

A FONDO

Los Premios Nobel de Fisiología o Medicina 2023 y las vacunas de mRNA 38
Miguel Pocoví Mieras

REFERENCIAS

Joaquim Ros 42

SOCIEDAD

Noticias de actualidad de la SEBBM 46

CELEBRANDO LA DIVERSIDAD DE MARZO: DÍA INTERNACIONAL DE LA MUJER Y DÍA INTERNACIONAL DE LA AUDICIÓN

Marzo, un mes que marca el inicio de la primavera en algunas partes del mundo, también nos invita a reflexionar sobre la diversidad, la igualdad y la importancia de reconocer y celebrar la multiplicidad de voces y experiencias que enriquecen nuestra sociedad. En este mes emblemático, nos unimos en la conmemoración de dos días internacionales significativos: el Día Internacional de la Audición, el 3 de marzo, y el Día Internacional de la Mujer, el 8 de marzo. Aunque a primera vista puedan parecer celebraciones separadas por distintos motivos, comparten un hilo conductor vital: la necesidad de reconocer y promover la igualdad, la inclusión y el respeto hacia todos los individuos, independientemente de su género, capacidad auditiva u otras características.

El Día Internacional de la Audición, celebrado el 3 de marzo, nos insta a reflexionar sobre la importancia de la salud auditiva y el acceso equitativo a la comunicación. Este día nos recuerda las barreras que enfrentan las personas con discapacidad auditiva en su vida diaria y la necesidad de promover entornos inclusivos que permitan a todos participar plenamente en la sociedad. Una llamada a reconocer la diversidad y a trabajar juntos para eliminar la discriminación y la exclusión. Con el lema "Changing Mindsets" este año la OMS busca ese cambio de mentalidad con numerosas actividades, entre ellas destacar el video que hemos preparado <https://www.youtube.com/watch?v=ZyNTItEmVNQ>, y disculparme por estar muy orgullosa del trabajo de @HearingMadrid.

Por otro lado, el Día Internacional de la Mujer, el 8 de marzo, tiene sus raíces en la lucha histórica por la igualdad de género y el empoderamiento de las mujeres en todos los ámbitos de la vida. Es una oportunidad para honrar los logros alcanzados por mujeres de todo el mundo en la lucha por sus derechos, pero también para reconocer que aún queda mucho por hacer en la búsqueda de la equidad y el respeto hacia todas las personas, independientemente de su género. Es un día para recordar la importancia de escuchar las voces de las mujeres, de apoyar sus derechos y de trabajar juntos hacia un futuro más justo y equitativo para todos.

La celebración de marzo entronca con las actividades del Día de la



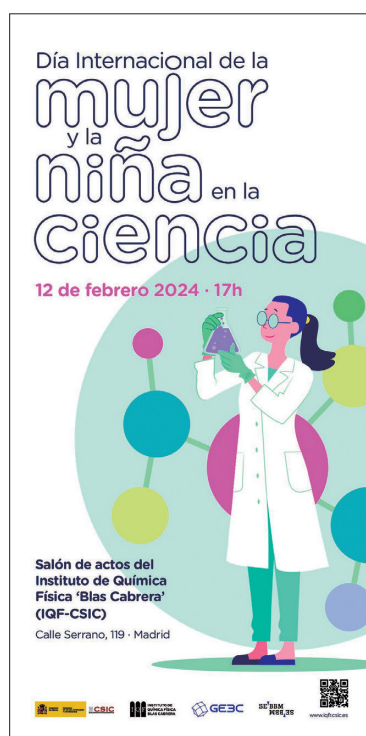
Isabel Varela Nieto
Presidenta SEBBM

Niña y la Mujer en la Ciencia, el 11 de febrero, que son una valiosa iniciativa para promover la participación y el reconocimiento de las mujeres en el ámbito científico. Estas actividades no solo buscan inspirar a las niñas a seguir carreras en ciencia, tecnología, ingeniería y matemáticas (STEM), sino que también destacan el papel crucial que las mujeres desempeñan en la investigación y la innovación. Al celebrar y visibilizar el trabajo de las mujeres científicas, se fomenta una mayor diversidad y equidad en el campo, lo que beneficia a toda la sociedad al aprovechar plenamente el talento y la

creatividad de todas las personas. La SEBBM, el 11 de febrero, celebró un encuentro en el Instituto de Química-Física "Blas Cabrera" (CSIC) de la mano de María José Sánchez Barrena, y con el ya tradicional concurso de dibujos: <https://sebbm.es/noticias/celebracion-del-dia-internacional-de-la-mujer-y-la-nina-en-la-ciencia/> Gracias a María José y a todo el Grupo de Mujer y Ciencia, por estos cuatro años de trabajo.

Estas tres celebraciones, aunque aparentemente distintas, comparten un mensaje fundamental: la importancia de escuchar y valorar todas las voces en nuestra sociedad. Nos recuerdan que la diversidad es nuestra mayor fortaleza y que solo a través del respeto mutuo y la inclusión podemos construir un mundo más justo y equitativo.

Unas últimas palabras para echar la vista atrás. El archivo histórico de la SEBBM, alojado en su versión digital en SIMURG (<http://simurg.csic.es/browse>), es un recurso invaluable que permite explorar y comprender la evolución y el impacto de la SEBBM a lo largo del tiempo. Acceder a este archivo es como abrir una ventana al pasado, permitiendo apreciar el trabajo y el legado de quienes han contribuido al avance de la ciencia en nuestro país. Gracias a esta iniciativa, se preserva la memoria histórica de la SEBBM, incluyendo documentos, fotografías, publicaciones y otros materiales relevantes que reflejan su trayectoria y contribuciones al campo de la bioquímica y la biología molecular en España. Este archivo no solo ofrece un vistazo a la historia de la sociedad, sino que también proporciona una fuente de inspiración y aprendizaje para las generaciones presentes y futuras. ■



LA ATRACCIÓN DE TALENTO

Resulta incuestionable que un sistema nacional fuerte de ciencia e innovación debe sustentarse en, al menos, tres pilares fundamentales: (i) una visión consensuada de su alto valor, independiente de los gestores políticos, que afiance una financiación adecuada y estable, protegida en la medida de lo posible de los ciclos económicos, para abordar con garantías los retos sociales como estrategia para incrementar al bienestar de la sociedad. (ii) El convencimiento de que la translación del conocimiento científico en forma de productos y servicios es esencial para un desarrollo económico y social sostenible que permita atenuar los periodos de crisis. (iii)

Un programa educativo, a nivel de grado y post-grado, que dote a las nuevas generaciones de las capacidades y competencias necesarias para abordar con destreza los desafíos del presente y futuro. Una formación basada en una investigación trans- e interdisciplinar que aporte una visión integral de todas las aristas de un problema como vía para proporcionar soluciones adecuadas. Una educación que forme líderes científicos, con talento y pasión para enfrentarse a retos complejos del presente y del futuro, para asegurar la sostenibilidad del planeta y una sociedad más justa. Una educación acondicionada al desarrollo y el uso sensato de la inteligencia artificial que nos ha invadido de forma exponencial e irreversible y que, sin duda, va a influir profundamente en el abordaje de los desafíos científicos, y va a contribuir a la búsqueda e implementación de soluciones proporcionadas. Y todo ello, sin olvidar una formación basada en el estricto respeto a las normas deontológicas de la investigación científica. Desgraciadamente, en los últimos meses hemos visto comportamientos censurables, que deben servir de ejemplo de lo que no puede, ni debe, hacer un científico. Como bien proclama Lluís Montoliu en su último libro, *No todo vale...*

No menos importante es la atracción de talento que potencie el desarrollo programas de I+D+i singulares y disruptivos, que sea un modelo para los jóvenes investigadores e investigadoras, contribuyendo a aumentar la competitividad internacional de nuestra ciencia y la riqueza del país. El talento en ciencia es un motor fundamental para el desarrollo. Tenemos grandes ejemplos en nuestro país, baste recordar a Santiago Ramón y Cajal y Severo Ochoa, por resaltar a dos de nuestros premios Nobel. Ambos dejaron una impronta en la ciencia nacional y mundial. A ellos les han sucedido muchos otros científicos y científicas con mucho talento, que han desarrollado y desarrollan sus actividades en nuestros centros e institutos de investigación. Pero mucho talento científico también lo encontramos desarrollando una excelente y pionera labor en el extranjero, a los que debíamos seducir con ofertas atractivas a desarrollar sus carreras profesionales en España. Aparte de los programas autonómicos como ICREA e IKERBASQUE que apuestan claramente por la atracción del talento con proyectos estables, en mi opinión, falta a nivel estatal un programa similar que haga interesante nuestros centros a investigadores e investigadoras con talento para desarrollar su carrera investigadora. El programa ATRAE es un buen punto de partida, aunque



Antonio Vicente Ferrer Montiel

Editor de SEBBM

infradotado en su primera convocatoria, y sin previamente abordar la problemática que todavía existe en las Universidades, cuyos programas de estabilización se basan principalmente en la carga docente de los departamentos. A esto se une que para alcanzar las acreditaciones a profesor titular y catedrático se exige una dedicación docente difícilmente alcanzable por científicos y científicas con talento (jóvenes y sénior) que han dedicado su carrera, principalmente, a la investigación de excelencia. Esto deja un estrecho margen para poder incorporar este talento a los Institutos y departamentos universitarios.

Y el problema no radica tanto en que no

se puedan incorporar investigadores e investigadoras a las universidades con los programas existentes (ATRAE, Ramón y Cajal, etc), sino en su estabilización para el desarrollo de sus carreras. La tasa de reposición en los centros universitarios prioriza todavía esencialmente la carga docente del profesorado, relegando el talento investigador a un segundo o irrelevante plano. Por ello, es fundamental que desde el actual Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades se diseñe un plan realista, ambicioso y dotado económicamente para atraer y estabilizar profesionalmente a los investigadores e investigadoras con talento a todos los centros que desarrollen programas de I+D+i.

Como indica la Secretaria General de Investigación, Dña. Eva Ortega, en la entrevista de este número “Debemos atraer investigadores internacionales que quieran desarrollar su carrera investigadora en España...”. Este es un objetivo que comparto plenamente, pero para hacerlo no lo podemos basar únicamente en programas de incorporación temporal. Ello solo será posible si las distintas administraciones con competencias en ciencia e innovación alcanzan acuerdos para establecer y dotar los recursos necesarios que permitan el desarrollo de una carrera investigadora atractiva que potencie el valor y promueva la excelencia en nuestros centros de investigación, incluyendo la Universidad que es, además, el centro educativo donde se forman las generaciones de investigadores e investigadoras. Una Universidad sin talento científico no será capaz de formar científicos y científicas con las competencias y capacidades necesarias para afrontar los desafíos sociales, y terminaremos teniendo que importar cada vez más talento. Sin duda, el talento no debe tener nacionalidad, pero no podemos renunciar a nivel nacional a potenciar la idoneidad de nuestra cantera. Nuestros jóvenes están capacitados, nuestros investigadores e investigadoras también, por lo que no existe razón, ni excusa, para desistir en su capacitación como líderes de la ciencia a nivel nacional e internacional. Si se consiguió en el pasado, no hay motivo para no conseguirlo en el presente y el futuro...pongamos todos nuestro granito de arena y no retrasemos más el demandado pacto de estado por la ciencia que apunte, con los recursos necesarios, la promoción del talento en nuestros investigadores e investigadoras para que lideren el avance científico que extienda el bienestar de nuestra sociedad. ■

La emergencia de nuevos virus zoonóticos con potencial pandémico

Antonio Alcamí

Centro de Biología Molecular
Severo Ochoa (CSIC-UAM), Madrid

La pandemia COVID-19 que hemos vivido ha puesto de manifiesto lo vulnerable que somos y el gran impacto que puede tener un nuevo virus emergente, no sólo en salud pública sino también en todos los aspectos de la actividad humana.

La mayoría de los virus emergentes son zoonosis, virus animales que adquieren la capacidad de saltar de hospedador e infectar la especie humana. Este proceso va acompañado de cambios genéticos en el virus que le permiten infectar nuevas especies, y es posiblemente que sea el resultado de numerosos intentos para que las mutaciones que permiten este salto de hospedador se seleccionen. Los virus zoonóticos son frecuentemente virulentos en la nueva especie, debido a que el virus no sabe gestionar una infección limitada en el nuevo hospedador y causan patología.

La investigación en virología ha identificado numerosos virus con potencial pandémico que ha causado recientes epidemias o brotes preocupantes, como SARS-CoV-2, la viruela del mono (virus *mpox*), el virus Ébola o el virus *West Nile*.

La diversidad de virus presentes en la virosfera supera con creces lo esperado. Estudios de metagenómica de virus están descubriendo una vasta diversidad de virus en la naturaleza, y se estima que la mayor parte de la virosfera está inexplorada. La identificación de los virus presentes en ecosistemas naturales, su distribución geográfica, y un mejor conocimiento de los animales que infecta, nos ayudará a identificar virus con potencial pandémico. El *Global Virome Project* (www.globalviromeproject.org) propone caracterizar la mayoría de los virus zoonóticos en la próxima década para predecir mejor futuras pandemias. Esta información es fundamental para conocer mejor los virus zoonóticos, pero un reto futuro de la virología es conocer los factores y mutaciones genéticas que determinan el salto de especie de virus concretos.

Existen factores que ofrecen nuevas oportunidades a los virus emergentes y favorecen su adaptación a un nuevo hospedador. Por ejemplo, el crecimiento de la población humana y su expansión a nuevas áreas geográficas favorecen nuevos contactos con animales, y la destrucción de ecosistemas naturales causa deforestación que fuerza que los animales se acerquen a poblaciones humanas. El cambio climático permite la expansión de vectores virales como los mosquitos portadores de infecciones que se extienden a zonas más cálidas. Además, el calentamiento global causa la descongelación de glaciares y suelo helado en el ártico que libera virus congelados que una vez existieron y vuelven a introducirse en los ecosistemas, animales o la especie humana. Finalmente, la globalización y el movimiento de personas entre diferentes países favorece una rápida expansión de las enfermedades infecciosas.

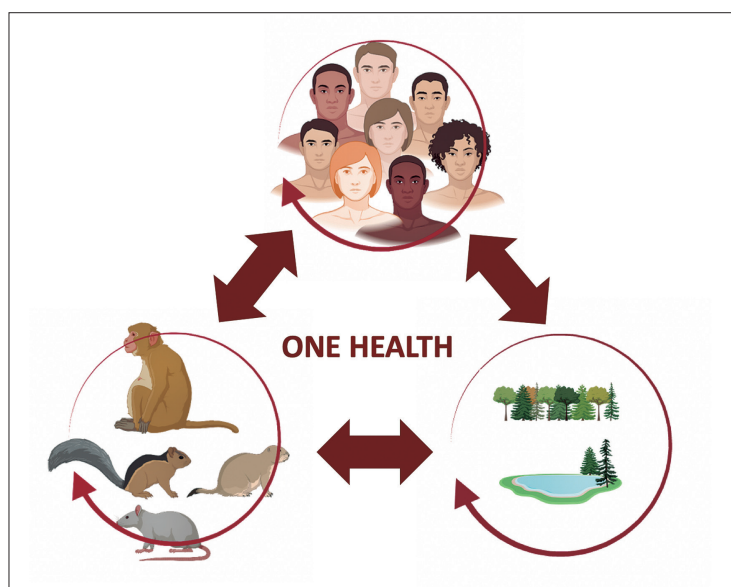
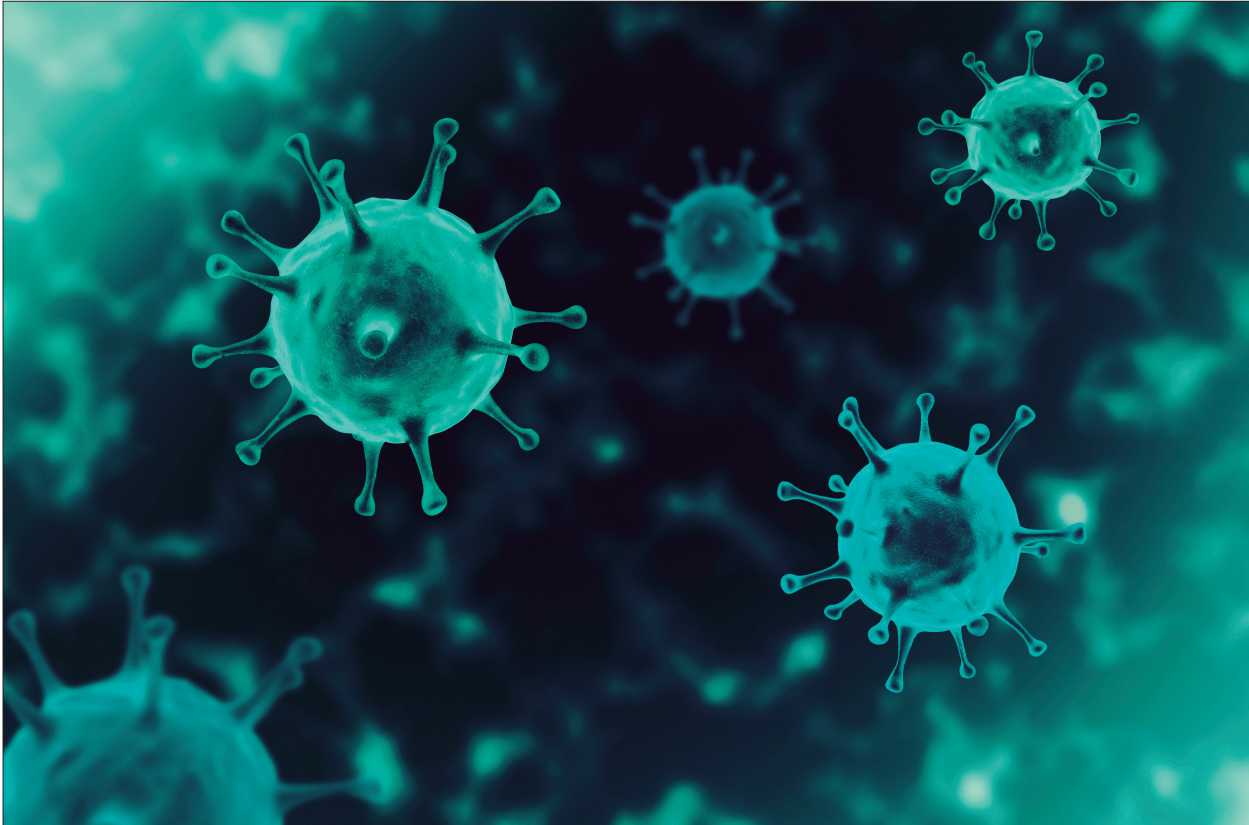


Figura 1

El concepto de Una Salud (*One Health*). Interdependencia de salud humana, salud animal y medio ambiente.



El concepto de Una Salud (*One Health*) agrupa la interdependencia de la salud humana, la salud animal y los ecosistemas naturales (*Figura 1*). La salud pública depende de zoonosis y condiciones ambientales que influyen en la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, y los factores relevantes deben tratarse en su conjunto para controlar las enfermedades infecciosas.

Existen una serie de actuaciones que pueden ayudarnos a estar mucho mejor preparados para afrontar la amenaza de nuevos virus emergentes. La monitorización de nuevos virus zoonóticos y la evolución de variantes capaces de causar infecciones en humanos ha mejorado notablemente gracias sobre todo a las nuevas tecnologías de secuenciación masiva que nos permiten una rápida secuenciación de los virus para identificar variantes con potencial pandémico.

Durante la pandemia COVID-19 se han establecido sistemas de diagnóstico y repositorios para compartir en tiempo real los resultados de la secuenciación genómica de nuevas variantes. Reforzar un entramado de laboratorios de diagnóstico es fundamental, y requiere de la coordinación internacional para hacerlo de forma eficaz en aquellos lugares dónde la adaptación a humanos puede ocurrir.

Desafortunadamente, muchas áreas de alto riesgo de emergencia de enfermedades zoonóticas carecen de las infraestructuras de diagnóstico necesarias, como son los países africanos donde un creciente número de casos de *mpox* se están detectando. Una estrategia sería reforzar una red de laboratorios de diagnóstico en los países afectados que estuviera financiada por los países que tienen mejores medios. La inversión de recursos en estos países tendrá sin duda un retorno económico a largo plazo, al prevenir la expansión de nuevos virus pandémicos.

Además de la vigilancia, otros ámbitos de actuación incluyen una monitorización de la exposición ocupacional a patógenos, evaluar el impacto de los cambios en agricultura y ganadería, controlar los mercados de animales salvajes vivos y seguir los movimientos de la población, factores que pueden incrementar la exposición a virus emergentes.

En este dossier se han seleccionado tres ejemplos de virus con potencial epidémico actual, que ilustran diferentes mecanismos de adaptación de virus zoonóticos (virus *mpox*), la relevancia de los vectores en la transmisión de virus emergentes (virus *West Nile*) o la aparición de nuevas variantes en expansión que pueden facilitar la transmisión de virus emergentes a la especie humana (virus de la gripe aviar). ■

La influenza aviar: una enfermedad en constante evolución

Natalia Majo Masferrer

Profesora titular del Departamento de Sanidad y Anatomía Animales de la Universitat Autònoma de Barcelona y Responsable del Programa de Sanidad Animal (CReSA) del Instituto de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA)

La influenza aviar (IA) o “gripe aviar” es una enfermedad viral aguda que afecta las aves de corral y está causada por el virus de influenza tipo A. Los virus de influenza A (género *Alphainfluenzavirus*, familia *Orthomyxoviridae*) tienen un genoma formado por una molécula de ARN de cadena simple, segmentado, lo cual le confiere una gran capacidad de diversificación mediante recombinación de los distintos segmentos genómicos. Los virus de influenza A se agrupan en diversos subtipos en base a la antigenicidad de dos de sus proteínas de superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). En la actualidad, se conocen 18 tipos diferentes de HA y 11 tipos de NA, de los cuales la gran mayoría (16 HA y 9 NA) han sido aislados en aves.

Las aves acuáticas silvestres, como los patos, gansos, son el gran reservorio natural de los virus de influenza A y la mayoría de subtipos víricos se han detectado en estas especies. Estas aves pueden propagar el virus asintóticamente y transmitirlo a aves domésticas que, eventualmente, pueden desarrollar una enfermedad sistémica y letal. Los virus de IA se clasifican, además, como de baja o alta patogenicidad, lo que indica su capacidad para producir enfermedad en las aves. Clásicamente, los virus de la influenza aviar de baja patogenicidad (LPAIV, del inglés *Low Pathogenicity Avian Influenza Virus*) eran comunes en aves silvestres de todo el mundo. Como hemos comentado, en la mayoría de casos, estos virus no causan ningún tipo de sintomatología en este tipo de aves, pero algunas cepas, especialmente de los subtipos H5 y H7, pueden infectar aves domésticas y mutar, adquiriendo algunos aminoácidos básicos en el punto de escisión de la HA y volviéndose altamente letales (HPAIV, del inglés *Highly Pathogenicity Avian Influenza Virus*).

Esta dinámica ha ido cambiando en los últimos años y, de hecho, a partir de los 2000 el número de especies de aves silvestres afectadas por HPAIV ha ido en aumento, así como también el número de brotes y la expansión territorial de esta enfermedad. Esto es

debido a la aparición, a finales de los noventa, de la cepa HPAI H5N1 en China. El virus HPAI H5N1, linaje Goose/Guandong (gs/Gd), emergió en 1996, causando grandes mortalidades en aves silvestres en Asia y también afectación a humanos, con 19 casos reportados. Posteriormente, y a través de aves migratorias llegó a Europa y empezó a circular de forma masiva y diversificarse en más de diez clados filogenéticos que, a su vez, se recombinaron con cepas LPAIV. En la última década, el clado 2 y más concretamente el 2.3.4.4.b, ha emergido como el clado predominante, causando grandes episodios de mortalidad tanto en aves silvestres como domésticas en Asia, Europa, África y últimamente también en las Américas. Más recientemente, desde finales del 2021, los virus H5N1 circulantes, aún pertenecientes al clado H5 2.3.4.4.b, no solo están expandiendo el rango de aves silvestres que afectan, sino que también han causado importantes episodios de mortalidad en mamíferos silvestres terrestres, como zorros, mapaches y osos, y mamíferos marinos. Esta circulación de virus en el medio natural supone un riesgo mayúsculo que trasciende propiamente a la industria avícola, y hace que esta enfermedad vírica se convierta en un problema de preservación de la biodiversidad y, en última instancia, también de salud pública.

¿CUÁL ES LA DINÁMICA DE LA INFECCIÓN DE LOS VIRUS DE INFLUENZA AVIAR EN ANIMALES?

Los virus de IA se propagan rápidamente por contacto directo entre aves, ya que el virus se excreta en grandes cantidades por saliva, secreciones mucosas y heces. También puede transmitirse a través de un ambiente, superficies o material contaminados. Estos virus pueden sobrevivir durante varios días en alimentos, agua, suelo, aves muertas, huevos o materiales de la yacija de las granjas. Además, muy recientemente, se ha demostrado que las plumas también contribuyen a la replicación viral de los HPAIV y son una fuente probable de material infeccioso ambiental. Esta ruta de excreción podría tener un gran impacto en la ecología

de los virus de IA, facilitando las infecciones por vía aérea y promoviendo una infectividad viral prolongada y una transmisión viral a larga distancia entre granjas avícolas.

En el caso de los mamíferos, la hipótesis más probable de los casos reportados en los últimos años de infección con H5N1, es que se trate de casos puntuales asociados al contacto o la ingesta de aves enfermas o muertas. Aun así, en algunos episodios de elevada mortalidad asociados a esta misma cepa vírica, como el brote detectado en una granja de visones en Galicia en octubre del 2022, o los brotes en leones marinos en las costas sudamericanas durante el 2023, no se descarta la transmisión entre individuos de la misma especie, lo que supone una cierta adaptación del virus a los mamíferos.

Una vez se infectan con HPAIV, las aves sufren una rápida viremia y la diseminación del virus de forma sistémica, es decir, en prácticamente todos los órganos y tejidos, como el pulmón, el corazón, el páncreas, el pulmón o el riñón. Pero el órgano más afectado y que determina en gran medida los signos clínicos asociados a esta infección es el sistema nervioso central. La mayoría de HPAIV son altamente neurotrópicos y son capaces de infectar y replicarse masivamente en neuronas y otras células del tejido nervioso (*figura 1*). La vía de entrada de los HPAIV en el sistema nervioso de las aves es principalmente la vía hematogena. Se ha descrito que, tras la viremia, los HPAIV son capaces de dañar rápidamente la barrera hematoencefálica y diseminarse por todo el sistema nervioso central, provocando signos clínicos nerviosos y finalmente la muerte. Curiosamente, los casos de infección con la cepa H5N1 que se han observado en mamíferos, tanto terrestres como marinos, en los últimos años, también presentan una marcada afectación del sistema nervioso central, lo cual no se había descrito hasta el momento en infecciones previas con virus de IA en mamíferos.

MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA INFLUENZA AVIAR EN ANIMALES

El incremento de los brotes de virus de IA en estos últimos años ha puesto de relieve la importancia de detectar y notificar tempranamente cualquiera de

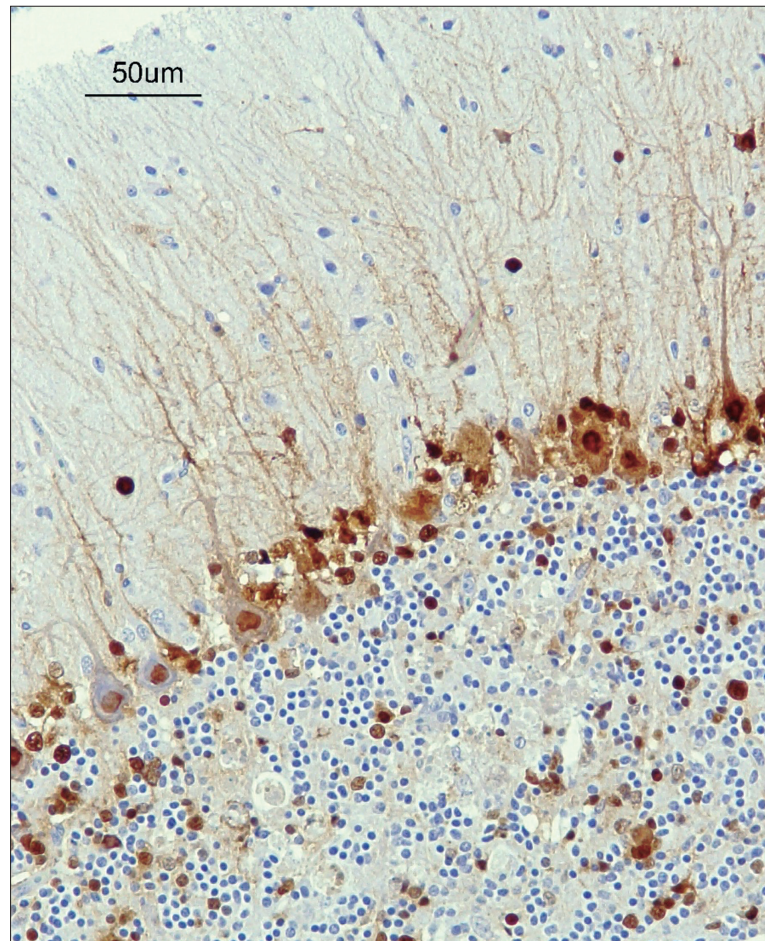


Figura 1

Imagen microscópica del sistema nervioso central (cerebelo) de un ave infectada experimentalmente con HPAIV en la que se observa presencia de antígeno vírico (coloración marrón) en células nerviosas infectadas.

los signos clínicos que se asocian a esta infección, sobre todo en aves de granja, con el fin de realizar un diagnóstico precoz que pueda ser crucial para establecer medidas para prevenir la diseminación del virus dentro de una granja y, lo que es más importante, a otras granjas o a otros animales silvestres que puedan estar en contacto. La legislación de la UE, particularmente la Ley de Salud Animal – Reglamento (UE) 2016/429, estableció normas sobre la vigilancia, el control y la erradicación de la influenza aviar, y la mayoría de los países europeos disponen de planes de vigilancia activa y pasiva, alerta y control de la gripe aviar, tanto en aves domésticas como silvestres (*figura 2*). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en colaboración con el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), el laboratorio de referencia de la UE (EURL) sobre influenza aviar y las autoridades de los Estados miembros afectados, publica informes de monitoreo trimestrales basados

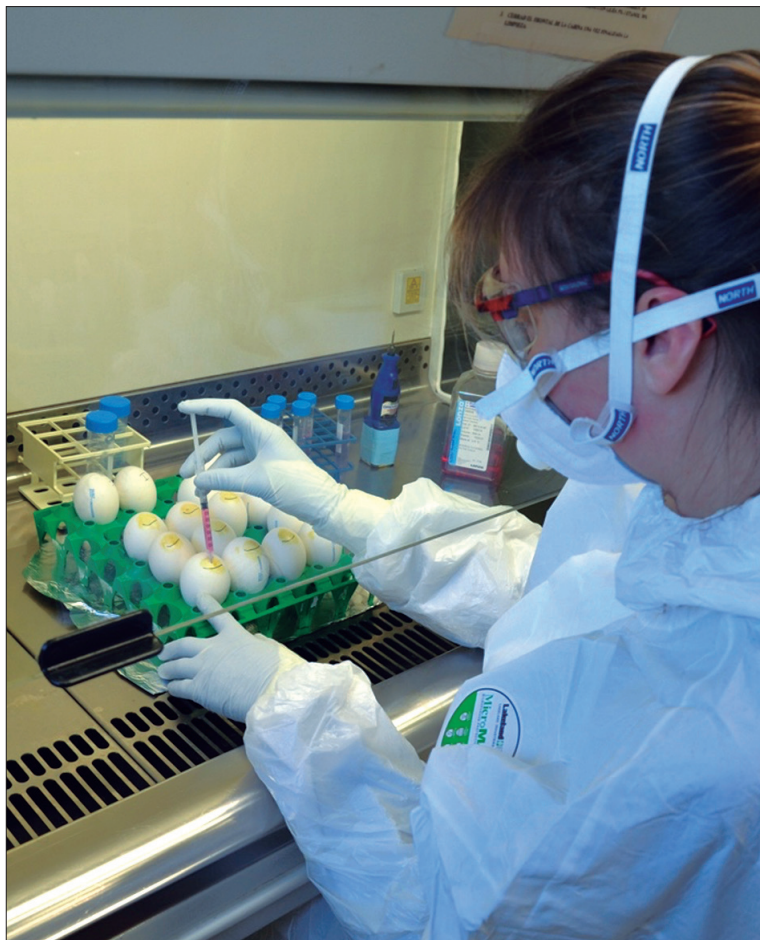


Figura 2

Aislamiento y monitorización de virus de influenza aviar en huevos embrionados.

en notificaciones oficiales de brotes de países y datos adicionales proporcionados por los Estados miembros afectados, sobre la IA en Europa y a nivel global. Estos informes incluyen análisis de: i) Riesgo de introducción y propagación de HPAI en Europa, ii) Brotes de HPAI y LPAI en Europa y otros continentes, iii) Medidas de prevención y control que se están aplicando y iv) Características de las granjas avícolas afectadas. En el último informe trimestral, que corresponde al tercer cuatrimestre del 2023 (septiembre-diciembre), se notificaron 88 brotes de HPAI en aves domésticas y 175 en aves silvestres en 23 países de Europa. En comparación con años anteriores, el aumento del número de detecciones del HPAIV en aves acuáticas se retrasó, posiblemente debido a un inicio más tardío de la migración otoñal de varias especies de aves silvestres. Con respecto a los mamíferos silvestres, se han visto casos aislados en Europa en lince, nutrias o focas, pero la mayor afectación se ha descrito en Sudamérica, con mortalidades nunca vistas de elefantes y leones marinos en las costas de Brasil, Uruguay y Argentina. Además,

muy recientemente se ha detectado el primer caso de infección por H5N1 en la Antártida, concretamente en págalos antárticos. Previamente, durante el mes de enero de este mismo año, se había detectado ya este virus como causante de mortalidad en pingüinos antárticos en las islas Falklands (zona subantártica), y desde donde se describió por primera vez una mayor propagación a aves y mamíferos silvestres en la región antártica.

El control de HPAI en granjas avícolas en Europa se basa en una combinación de estrategias, siendo las medidas de bioseguridad para impedir el contacto de aves silvestres con las aves domésticas, pero también la vigilancia basada en el riesgo y el diagnóstico temprano, las más efectivas. En Europa, una vez detectado un brote en una granja avícola, la principal medida de control es el sacrificio y eliminación de todas las aves y la destrucción y descontaminación de todo el material que ha estado en contacto con ellas, así como la monitorización de las granjas próximas y la prohibición de movimientos de animales en un área determinada alrededor de la granja afectada, entre otras medidas. Recientemente, la vacunación en granja se ha añadido como una herramienta de gestión en algunos brotes. Debido al cambio en la epidemiología del virus

y el costo económico y social del sacrificio de millones de aves, la vacunación de explotaciones avícolas se está implementando en estos últimos meses por primera vez en algunos países europeos como Francia y los Países Bajos.

LA GRIPE AVIAR, ¿AFECTA A LOS HUMANOS?

Las infecciones humanas por los virus de la IA son poco comunes, pero han ocurrido esporádicamente en muchos países, generalmente después de exposiciones sin protección (por ejemplo, no usar protección respiratoria u ocular) a aves de corral infectadas o ambientes contaminados con virus. Desde el 2003, más de 20 países han notificado a la OMS más de 860 infecciones humanas por el virus de la gripe aviar H5N1, siendo la mayoría de casos entre el 2003 y el 2015 en países donde el virus se encontraba endémico en aves domésticas, como Egipto y el sureste asiático (Indonesia, Vietnam o Laos) y el contacto entre estas y los humanos es habitualmente estrecho. Durante 2023,

se han notificado detecciones o infecciones de virus de IA en humanos A (H3N8), A (H5N1), A (H5N6) y A (H9N2) en diferentes países, sobre todo asiáticos. No se han detectado casos humanos sintomáticos en Europa a pesar del gran número de brotes en aves.

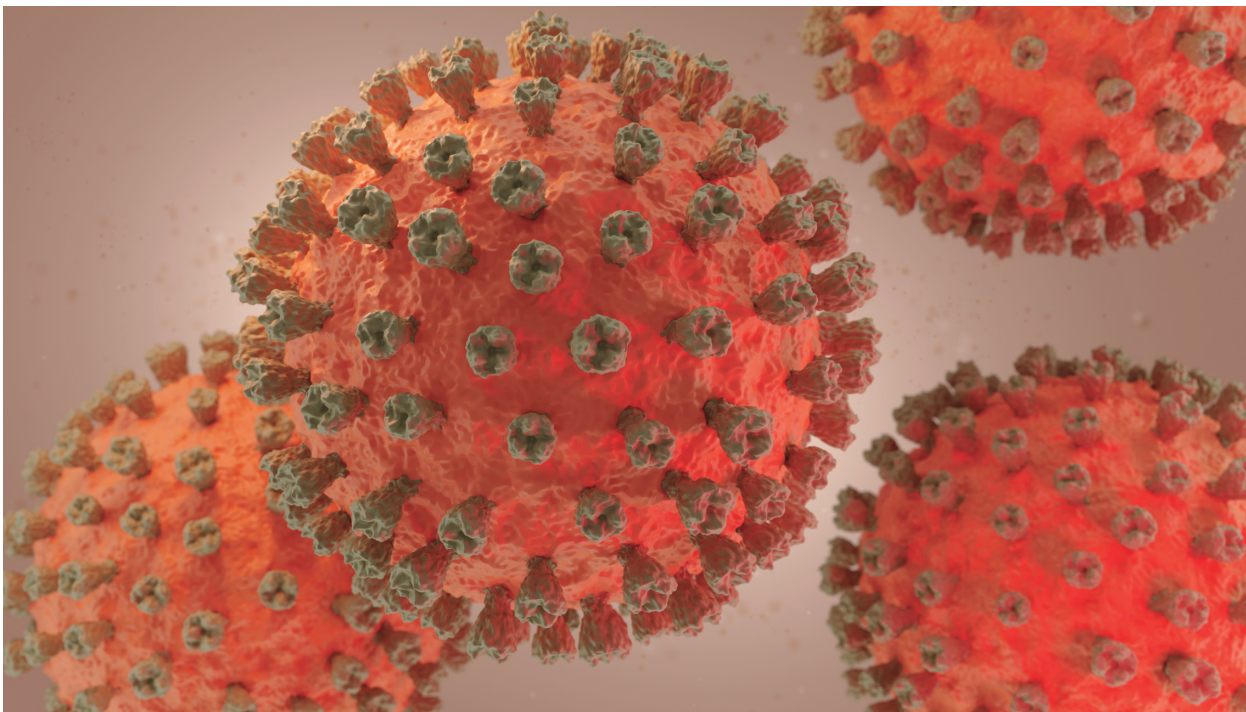
Tras la infección con virus de IA, la gama de síntomas y gravedad de la enfermedad en personas es altamente variable, desde asintomática, en la mayoría de los casos, a letal, en casos de personas con procesos patológicos concomitantes o que han estado expuestas de forma estrecha y por un período de tiempo prolongado a aves de corral enfermas y muertas, especialmente en entornos domésticos, así como en ambientes contaminados o a mercados de aves vivas. La enfermedad clínica asociada con infecciones humanas por el virus de la IA no necesariamente se correlaciona con la patogenicidad del virus en aves infectadas. Por otro lado, el contagio entre personas de los virus de IA es limitado y, aunque se ha sospechado en algunos brotes sobre todo en países asiáticos, como China (2007, H5N1 y 2013, H7N9), Tailandia (2004, H5N1) o Indonesia (2005, 2006, H5N1), la mayoría de los casos notificados de probable contagio entre humanos se ha producido hasta el momento entre familiares de sangre, después de la exposición prolongada y estrecha sin protección dentro del hogar a un familiar sintomático o después de la exposición prolongada, cercana y sin protección a un familiar muy enfermo en el hospital.

Aunque hace más de un siglo que conocemos la influenza aviar, la evolución de esta enfermedad, sobre

todo en los últimos veinte años, está suponiendo un gran reto que trasciende significativamente al sector avícola, convirtiéndose en un desafío para la biodiversidad y, en última instancia, la salud pública, a nivel planetario. La creciente adaptación de las cepas actualmente circulantes a nuevos huéspedes, tanto aves como mamíferos, causando altas tasas de mortalidad, pone de relieve la necesidad de, por un lado, monitorizar de forma continua la circulación de estas cepas víricas tanto en animales como en personas, para poder atajar cuanto antes una posible cepa pandémica, así como en desarrollar futuras vacunas o tratamientos antivirales eficaces frente a estas cepas. ■

PARA LEER MÁS

- Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei S, Wong S, Zanin M, El-Shesheny R, Ducatez M, Poon L, Kayali G, Webby RJ, Dhanasekaran V. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023 Oct; 622(7984): 810-17.
- Krammer F, Schultz-Cherry S. We need to keep an eye on avian influenza. *Nat Rev Immunol*. 2023 May; 23(5):267-68.
- EFSA (*European Food Safety Authority*), ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), EURL (*European Union Reference Laboratory for Avian Influenza*), Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Mirinavičiūtė G, Niqueux É, Ståhl K, Staubach C, Terregino C, Willgert K, Baldinelli F, Chuzhakina K, Delacourt R, Georganas A, Georgiev M and Kohnle L, 2023. Scientific report: Avian influenza overview September–December 2023. *EFSA Journal* 2023; 21(12):8539,62pp.



La ecología de la transmisión del virus del Nilo occidental (*West Nile*) en Andalucía

Jordi Figuerola¹,
Miguel Ángel Jiménez-Clavero²,
Ana Vázquez³

¹ Estación Biológica de Doñana (CSIC), Sevilla, España; CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

² Centro de Investigación en Sanidad Animal-(CISA-INIA),CSIC, Valdeolmos, España; CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

³ Centro Nacional de Microbiología (ISCIII), Madrid, España; CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

Los mosquitos son los animales que matan más personas en el mundo. Se estima que 725.000 personas mueren anualmente debido a la malaria, el dengue la fiebre amarilla y otras enfermedades transmitidas por vectores. Desde la erradicación de la malaria durante los años 60-70, Europa se podía considerar libre de enfermedades importantes transmitidas por mosquitos. Sin embargo, desde los años 90 vienen reportándose brotes estacionales del virus del Nilo Occidental (*West Nile*). Se trata de un flavivirus transmitido por varias especies de mosquitos, principalmente del género *Culex*, que tiene su principal reservorio en las aves, aunque también replica con éxito en otros animales como anfibios y reptiles. Los humanos y los caballos no son hospedadores competentes, es decir el virus no puede replicar lo suficiente en su sangre como

para infectar a un mosquito que se alimente de su sangre, pero si pueden sufrir una enfermedad grave. El 80% de las infecciones en humanos son asintomáticas, casi el 20% desarrolla síntomas leves, parecidos a los de una gripe suave, que puede venir acompañada de dolor de cabeza, dolores articulares, diarrea, sarpullidos o vómitos, mientras que menos del 1% puede sufrir síntomas graves, como encefalitis, meningitis, fiebre elevada, dolor de cabeza, desorientación, temblores, convulsiones, parálisis o pérdida de visión, pudiendo producir la muerte o secuelas a largo plazo. En las aves la infección suele ser asintomática, aunque también se registran infecciones que cursan como una enfermedad neurológica con temblores, ataxia, parálisis muscular o ceguera. Los casos típicos muestran una incapacidad de sostener la

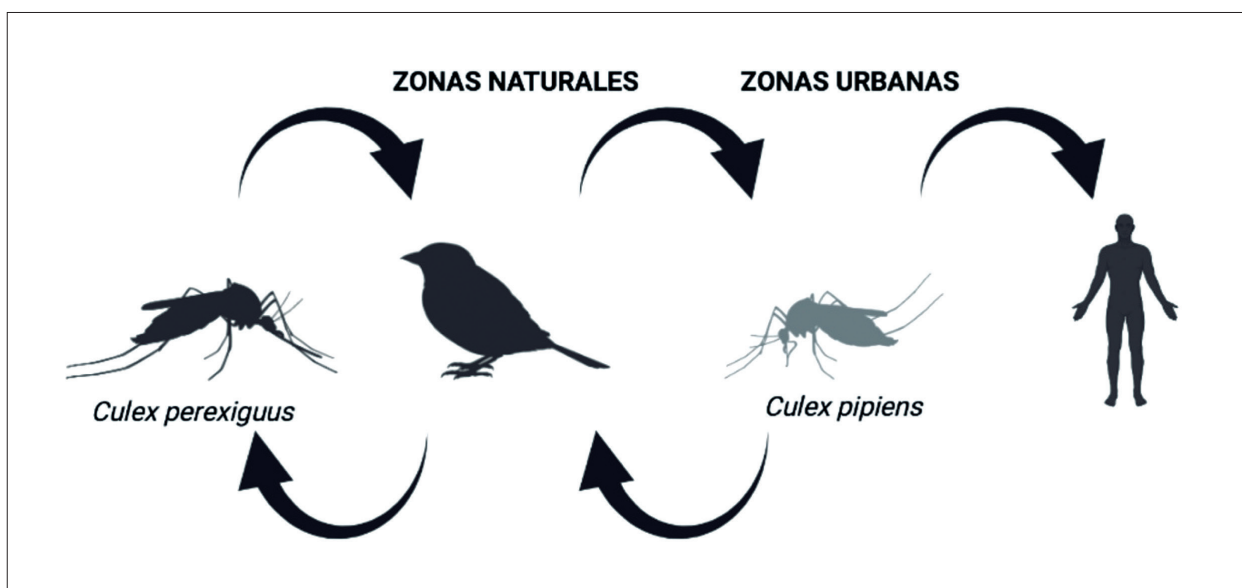


Figura 1

Ciclo de circulación hipotético del virus West Nile en Andalucía durante el brote del 2020.



cabeza y/o controlar los movimientos. Este virus se aisló por primera vez en 1937, de una mujer afectada por un síndrome febril en Uganda, concretamente en el distrito *West Nile* y de ahí recibe su nombre. Se trata de un virus ARN de cadena sencilla, ampliamente distribuido en todos los continentes del planeta excepto la Antártida. El virus saltó a la palestra informativa en verano de 1999, cuando se empezaron a detectar aves muertas y personas enfermas en Nueva York. Los análisis de laboratorio confirmaron que el causante era el virus *West Nile*, que hasta entonces nunca se había detectado en América. El virus habría llegado ayudado por el hombre y aunque se desconoce el vector y origen de esta introducción, el virus introducido estaría emparentado con los detectados en Israel y Europa central. El virus se expandió, en muy pocos años, por todo el continente debido al movimiento de las aves. Su incidencia en África está poco estudiada porque en muchos casos sus síntomas se confunden con los de la Malaria, mientras que en Oceanía circula una variante conocida como virus *Kunjin*.

Desde los años noventa vienen registrándose casos esporádicos de infección en humanos y caballos en distintos lugares de Europa. Originariamente, se consideró que las aves migratorias podrían estar introduciendo, cada primavera, el virus desde África, causando estos brotes usualmente limitados geográficamente y en el tiempo. Sin embargo, desde

Figura 2

El seguimiento de la prevalencia de anticuerpos del virus *West Nile* en los caballos que viven en Doñana ha permitido determinar la asociación entre clima y circulación del virus. Foto: EBD-CSIC.

principios del siglo XXI se viene acumulando evidencia que demuestra que el virus es endémico en distintos lugares de Europa, incluyendo España, Italia y Grecia. La mayoría de las infecciones son debidas a dos linajes (1 y 2) o tipos genéticos principales. El linaje 1 que produjo las primeras infecciones en Europa y es el causante de todas las infecciones ocurridas en Andalucía y Extremadura. El análisis de los genomas sugiere que los linajes 1 y 2 divergieron hace menos de 800 años. El linaje 2 se había descrito inicialmente solo en África, pero en 2004 se detectó por primera vez la circulación de este linaje en Europa en aves enfermas en Hungría y Austria. Desde entonces, este virus se ha ido expandiendo a lo largo de Europa, detectándose por primera vez en 2017 en Cataluña.

La situación actual en Europa implica la circulación de estos dos linajes, aunque todavía no están claras sus posibles diferencias en virulencia, transmisibilidad y ecología. En España se conoce la circulación del virus *West Nile* desde 2003, debido a la detección

de seroconversión en caballos y aves residentes. Posteriormente, se ha detectado el virus en aves enfermas, mosquitos y caballos. La información recopilada de mosquitos infectados y de casos tanto en aves como en caballos, indican que el virus ha seguido circulando de manera regular desde entonces. El análisis filogenético de las secuencias de los virus aislados en España sugiere, al menos, seis introducciones independientes de virus del linaje 1 y una del linaje 2. Además, se detectaron en Doñana, en 2006, mosquitos infectados por un virus de un tercer linaje, aunque desde entonces no se ha vuelto a detectar la circulación de este linaje en España. En 2004 se registró un primer caso clínico en humanos, una persona se infectó en Extremadura, aunque fue diagnosticado en un hospital de Barcelona tras volver de las vacaciones. En 2010 se registraron dos casos más de infección en la provincia de Cádiz, mientras que en 2016 se registraron tres casos en la provincia de Sevilla. Sin embargo, en el 2020 se registró el brote más importante en España, con 77 infecciones graves (71 en Andalucía y 6 en Extremadura), registrándose 8 fallecimientos. Desde entonces se han venido registrando casos de infección grave en Andalucía, Extremadura, Cataluña, Valencia y Castilla-La Mancha.

CICLO DE AMPLIFICACIÓN ENZOÓTICO Y EPIZOÓTICO

En Europa se considera que *Culex pipiens* es el principal vector de transmisión del virus *West Nile*. Estudios realizados principalmente en el sur de Francia indican que otra especie, *Culex modestus*, puede estar también implicada en su transmisión. Estas dos especies están ampliamente distribuidas en Europa en general y en España en particular. Los estudios realizados en Andalucía destacan la importancia de una tercera especie en la circulación del virus, siendo en esta región, *Culex perexiguus* la especie de mosquito principalmente implicada en la amplificación y transmisión del virus. Esta especie está ampliamente distribuida por el norte y este de África, suroeste de Asia, así como en algunos países del sur de Europa. En España se encontraría principalmente en Extremadura y el occidente de Andalucía. Se trata de una especie con preferencia por alimentarse de sangre de aves, aunque también puede incluir mamíferos en su alimentación cuando escasean las aves. Esta especie es muy abundante en zonas del suroeste de España con presencia de aguas someras de baja salinidad, siendo especialmente abundante en las zonas con cultivos de arroz. *Culex perexiguus* sería la principal especie implicada en el ciclo enzoótico, es decir en la circulación y mantenimiento del virus en las zonas naturales. Sin embargo, en el ciclo epizoótico, las infecciones en humanos no serían probablemente debidas a esta especie, sino a las picaduras de *Culex pipiens*. A diferencia de *Culex perexiguus*, *Culex pipiens* es una especie que se reproduce con facilidad en las zonas

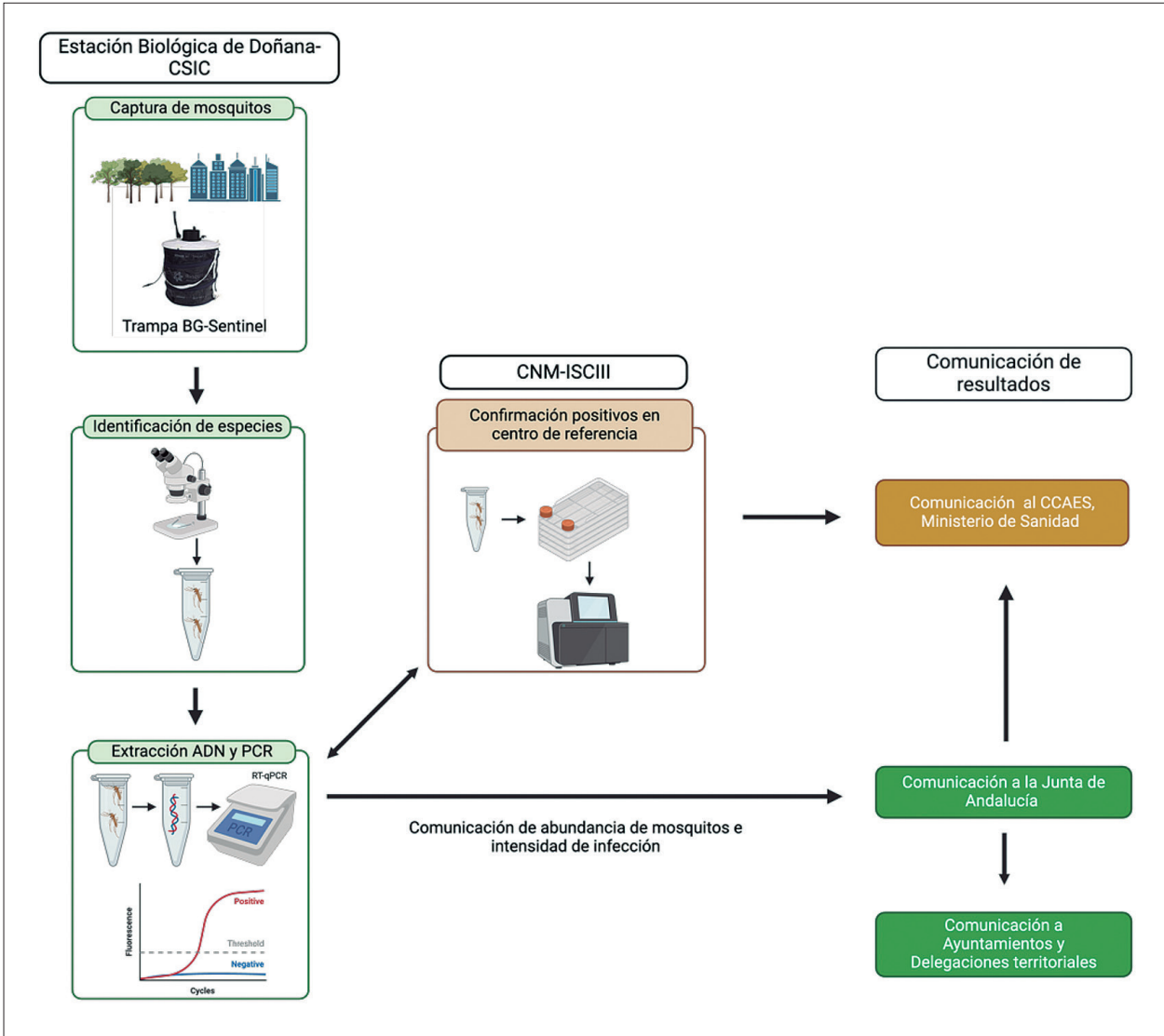
urbanas. Aprovecha el agua acumulada en desagües, abrevaderos, recipientes abandonados, o incluso el agua que se acumula en los platos bajo las macetas, para depositar sus huevos. A esta especie le gusta alimentarse de aves, pero también encuentra en los mamíferos y especialmente en el ser humano, una fuente importante de sangre. La causa más probable del brote de virus *West Nile* registrado en 2020 fue la coincidencia de aves infectadas y altas abundancias de ambas especies de mosquitos en el entorno de zonas habitadas. Los programas de vigilancia y control desarrollados desde entonces en Andalucía se han centrado en reducir la reproducción y presencia de *Culex pipiens* en las zonas urbanas, habiendo permitido esta estrategia reducir drásticamente el número de infecciones graves registradas en humanos en los últimos años.

SU INCIDENCIA EN ESPAÑA ESTÁ EN AUMENTO

En los últimos años estamos viviendo un aumento de la incidencia del virus *West Nile*, tanto desde el punto de vista de su impacto sobre la salud humana y animal como por la expansión de su área geográfica de circulación. En Europa se han detectado, en los últimos años, casos de infección en nuevas áreas de Países Bajos y Alemania. Pero en España también se están registrando casos de infección de humanos y caballos en nuevas regiones. Los estudios realizados en Doñana nos han permitido constatar un aumento en la incidencia del virus en los últimos años. La Estación Biológica de Doñana gestiona dos áreas de Doñana que albergan ejemplares de una raza autóctona de caballos: el caballo de retuertas. Desde 2005 venimos estudiando la presencia de anticuerpos del virus *West Nile* en estos caballos, lo que nos ha permitido determinar que unas mayores temperaturas mínimas se asocian con una mayor prevalencia de anticuerpos en los caballos. Esto nos permite suponer que debido a los cambios que se vienen registrando en el clima, la incidencia de este virus en España continuará aumentando en los próximos años, o al menos eso es lo que esperamos que ocurra en la fauna silvestre, si bien su impacto sobre la salud humana dependerá también de las medidas que tomemos para reducir el riesgo de transmisión.

LA VIGILANCIA VIROLÓGICA EN MOSQUITOS COMO UNA HERRAMIENTA PARA MEJORAR LA GESTIÓN DEL VIRUS WEST NILE

La vigilancia y control de las zoonosis transmitidas por mosquitos, como es el caso del virus *West Nile* requiere de aproximaciones *One Health* (Una Sola Salud) que integren la información recogida sobre las condiciones ambientales y distintos animales involucrados, en este caso, mosquitos, aves y caballos para reducir la potencial incidencia del virus sobre el ser humano. El control

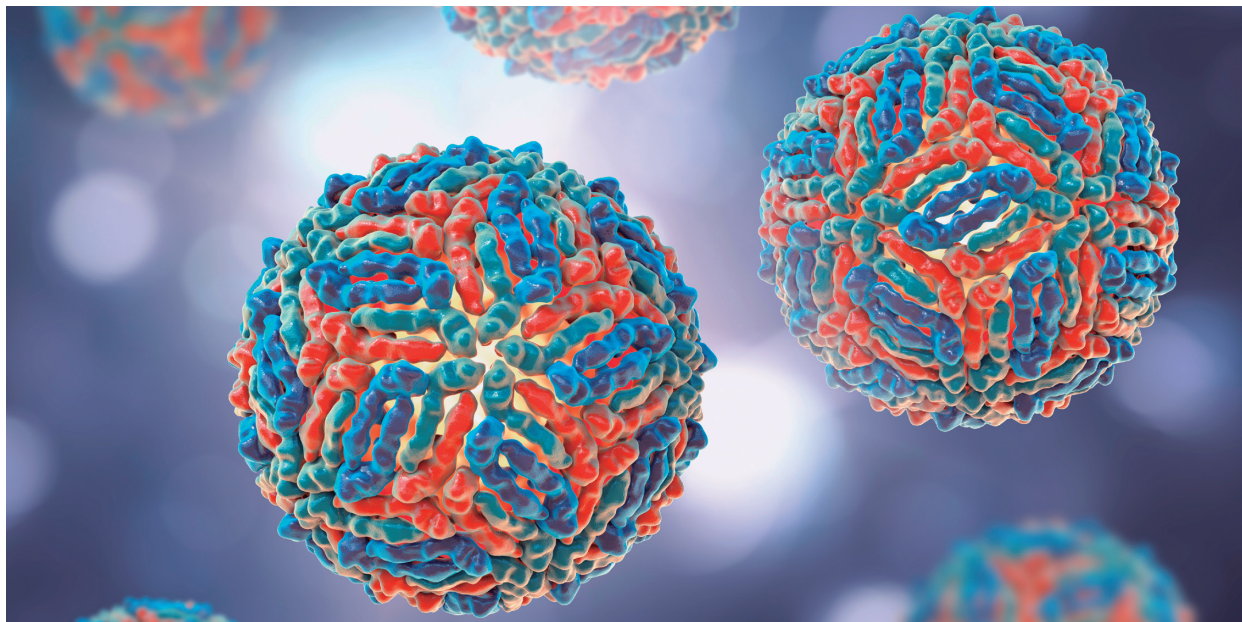


de los mosquitos en las zonas urbanas para evitar que encuentren condiciones adecuadas para su reproducción, el uso de biocidas para destruir sus larvas, el aumento de las poblaciones de aves insectívoras y murciélagos, el uso de mosquiteras, el uso de medidas de protección individual (por ejemplo, repelentes), son todas acciones que pueden reducir la transmisión de patógenos transmitidos por mosquitos al ser humano. Si bien esperamos un aumento de su incidencia en caballos y aves, en el caso de los humanos, el resultado final dependerá de las acciones y políticas que emprendamos para reducir su impacto sobre la sociedad. Una herramienta importante es la vigilancia epidemiológica para detectar la circulación del virus. Tradicionalmente esta vigilancia se ha basado en la detección de casos clínicos en caballos, que suelen detectarse algunos días antes de los primeros casos en humanos. Sin embargo, la disponibilidad de una vacuna para caballos hace que la eficacia de esta vigilancia se pueda ver reducida en aquellas zonas donde

Figura 3
Esquema del funcionamiento de la vigilancia virológica en mosquitos en Andalucía (esquema realizado con *Biorender.com*).

la circulación del virus en los últimos años puede haber incentivado a los propietarios a vacunar una proporción importante de los caballos. La experiencia acumulada durante el reciente brote en Andalucía, junto con la abundante información existente en Estados Unidos indican que la vigilancia entomológica puede aportar una información muy importante para la gestión del riesgo de transmisión.

Gracias a la financiación de la PTI de Salud Global del CSIC y los fondos *NextGeneration* de la Unión Europea pudimos desarrollar un programa piloto que sirvió para el desarrollo del actual programa de vigilancia que lleva a



cabo la Junta de Andalucía con la colaboración del CSIC, el servicio de Control de mosquitos de la Diputación de Huelva y el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Este programa de vigilancia se basa en la captura de mosquitos en distintas localidades donde se ha detectado una circulación importante del virus *West Nile*. Estos mosquitos se capturan cada semana entre junio y noviembre, y son trasladados en hielo seco hasta el laboratorio para proceder a su identificación. Las hembras de mosquito se identifican a nivel de especie y se agrupan en lotes de hasta cincuenta hembras de mosquito de la misma especie, localidad y fecha de captura. Durante todo este proceso se mantiene la cadena de frío para asegurar la preservación del virus. Una vez identificadas se procede a la extracción de ácidos nucleicos y a la realización de una PCR en tiempo real para la detección del virus *West Nile*. Las muestras positivas son enviadas al Instituto de Salud Carlos III para su confirmación y caracterización. La información sobre la abundancia y presencia del virus es transmitida inmediatamente a la Consejería de Salud y Comercio de la Junta de Andalucía que, a su vez, alerta a las autoridades municipales de las localidades donde se ha detectado el virus para que intensifiquen sus actividades de control de mosquitos y de comunicación a la ciudadanía. Al mismo tiempo, la información se transmite también a los inspectores de las áreas sanitarias para que verifiquen que se están aplicando correctamente los Planes de Control Vectorial, y a los centros hospitalarios para que refuercen sus tareas de vigilancia de la enfermedad y control sobre las donaciones de sangre. Todas estas medidas de prevención y vigilancia han permitido que, a pesar de que el virus sigue circulando con intensidad en muchas zonas de Andalucía, su impacto sobre la salud humana en la zona se haya reducido en los tres últimos años.

El virus *West Nile* es solo un ejemplo de los patógenos con potencial zoonótico que ya circulan o que pueden llegar a circular en el futuro en nuestro país. Se ha desarrollado una vacuna para su uso en caballos, pero no existe todavía ninguna vacuna para su uso en humanos. Su control representa un importante reto que hace necesaria la adopción de estrategias *One Health* y demanda la necesidad de establecer colaboraciones multidisciplinares para abordar el estudio de los factores ambientales, ecológicos y evolutivos que pueden afectar a nuestra salud. ■

PARA LEER MÁS

- Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruiz-López MJ, et al. A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. *Emerging Microbes & Infections* 11 (2022) 2570-8.
- Ferraguti M, Martínez-de la Puente J, Jiménez-Clavero MÁ, et al. A field test of the dilution effect hypothesis in four avian multi-host pathogens. *PLoS Pathogens* 17 (2021) e1009637.
- Ferraguti M, Heesterbeek H, Martínez-de la Puente J, et al. The role of different Culex mosquito species in the transmission of West Nile virus and avian malaria parasites in Mediterranean areas. *Transboundary and emerging diseases* 68 (2021) 920-30.
- Kilpatrick AM, Daskaz P, Jones MJ, et al. Host heterogeneity dominates West Nile virus transmission. *Proceedings of the Royal Society B* 273 (2006) 2327-33.
- Magallanes S, Llorente F, Ruiz-López MJ, et al. Long-term serological surveillance for West Nile and Usutu virus in horses in south-West Spain. *One Health* 17 (2023) 100578.
- Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Eurosurveillance* 20 (2015) 21135.

Mpox (viruela del mono): una zoonosis que se volvió viral

Bruno Hernández

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO).
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
y Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

La viruela del mono ha sido tradicionalmente considerada una zoonosis endémica de zonas remotas de África Central y Occidental. El poxvirus causante de la enfermedad se transmite entre roedores de bosques tropicales africanos y muy esporádicamente, tras un contacto directo, infecta a seres humanos y monos. Su nombre, viruela del mono, puede resultar confuso. Aunque el virus fue inicialmente aislado desde un mono infectado en 1958, se puede decir que se trata de un virus de roedores y la infección en humanos se puede considerar accidental. Por esta razón, además de evitar cualquier tipo de estigma, recientemente esta enfermedad ha pasado a designarse como *mpox*. La enfermedad en humanos, que en ocasiones puede resultar mortal, recuerda a una forma leve de la extinta viruela humana caracterizándose por la aparición de fiebre, dolor muscular y la erupción de numerosas lesiones cutáneas concentradas principalmente en la cara y las palmas de manos y pies.

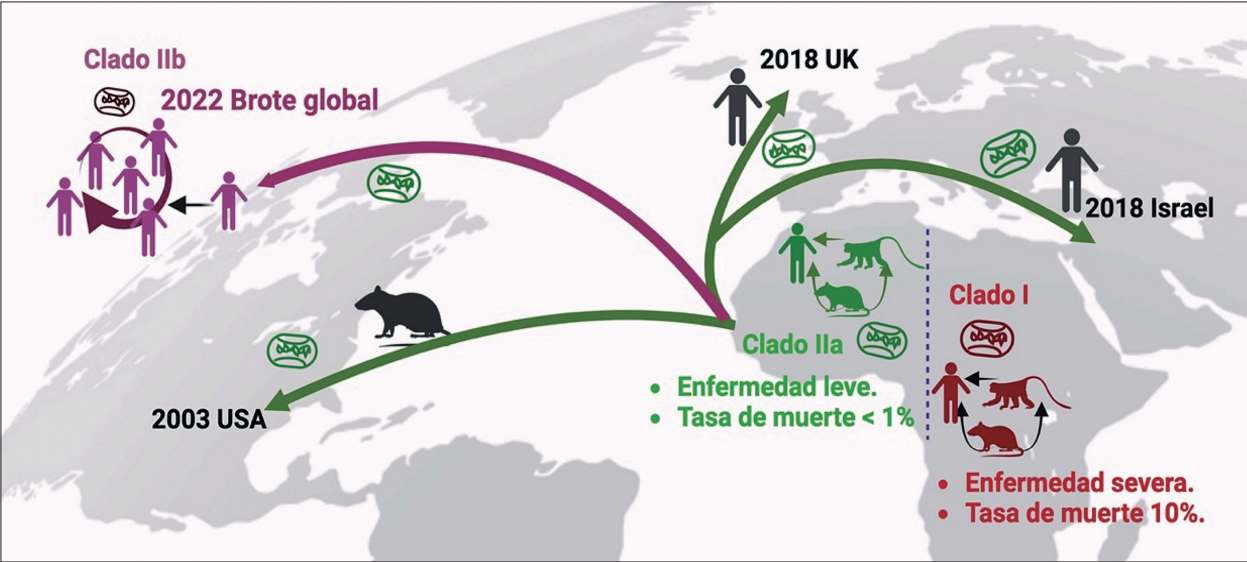
De hecho, el virus *mpox* (MPXV) está estrechamente emparentado con el virus de la viruela humana (95% de homología a nivel nucleotídico), una de las enfermedades

contagiosas más terribles y mortales a las que se ha enfrentado la humanidad. Se la considera responsable de 300 millones de muertes solamente en el siglo XX, antes de su erradicación tras una exitosa campaña de vacunación global liderada por la OMS.

Fuera de zonas endémicas, se han detectado sucesivos brotes de *mpox*, como los de Estados Unidos en 2003 o Reino Unido en 2018, siempre originados por la importación de animales o pasajeros infectados y caracterizados por una transmisión entre humanos muy limitada, lo que favoreció el rápido control de estos brotes (Figura 1).

Existen dos clados de MPXV bien diferenciados geográfica y genéticamente, que han evolucionado en

Figura 1
Diferentes clados y brotes destacados de MPXV. De manera esquemática se muestra la diferente localización geográfica de los clados I y II de MPXV en África de los principales brotes registrados en zonas no endémicas hasta el brote global de 2022.



paralelo a partir de un ancestro desconocido asociados con la transmisión zoonótica en África: el clado I (antiguamente conocido como el clado de África Central o Congo Basin) que produce una enfermedad severa con una mortalidad asociada del 10 %, y el clado II (anteriormente denominado clado de África Occidental) que produce una versión de la enfermedad más leve, con una mortalidad menor del 1%. Ambos clados se diferencian a nivel nucleotídico en un 5%, que se traduce en 9 proteínas virales afectadas de las aproximadamente 180 codificadas por MPXV. De estas 9 proteínas, 4 están relacionadas con el ciclo viral en la célula, la transcripción o la replicación, como una DNA ligasa no esencial o un factor de transcripción tardío. Las otras 5 proteínas afectadas han sido relacionadas con la evasión viral o la modulación de la respuesta inmune en otros poxvirus ortólogos, como un inhibidor de las enzimas del complemento o un receptor soluble de interleucina 1 β , que se encuentran fragmentados en el clado II. Sin embargo, a día de hoy no están bien definidos los cambios que justificarían las diferencias en virulencia entre los clados I y II.

Hasta la fecha, las variantes de MPXV responsables de todos los brotes de *mpox* en zonas no endémicas han sido originados por el clado II, que a su vez se divide en los subclados IIa y IIb. Este último subclado IIb no participaría en la transmisión zoonótica de la enfermedad, sino que reúne aquellas variantes del virus responsables del brote global de 2022 (clado IIb.B1) y aquellas generadas a consecuencia de la transmisión entre humanos.

TRANSMISIÓN ENTRE HUMANOS DEL VIRUS EMERGENTE

El reciente brote de *mpox* en 2022, afectando a más de 110 países, cambió radicalmente la situación epidemiológica respecto a los anteriores brotes: la transmisión animal-hombre pasó a un segundo plano, mientras que la transmisión entre seres humanos se convirtió en dominante fuera de las zonas endémicas. El rápido incremento de casos detectados a partir de mayo sugirió un cambio en la transmisión del virus, en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en las poblaciones vulnerables, llevando a la OMS a declarar este brote como una Emergencia Global Sanitaria durante el siguiente año. Durante este periodo se detectaron casi 90.000 casos y se produjeron 140 muertes.

Entre las razones que pueden justificar este cambio en la transmisión se encuentra el hecho de que durante el inicio de este brote el colectivo más afectado fue el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Se trata de un grupo de población generalmente joven y por lo tanto sin inmunidad previa contra la viruela humana,

ya que al declararse erradicada en 1980 se abandonó la administración de su correspondiente vacuna, que también se considera eficaz para *mpox*. Además, algunos de los hábitos sexuales de este colectivo pudieron propiciar el contacto directo con personas infectadas, favoreciendo la transmisión y propagación del virus. Así, entre los pacientes de este colectivo las lesiones cutáneas aparecían en primer lugar en las zonas genitales, boca y garganta, en lugar de manos, pies y cara. De hecho, el cambio de esos hábitos sexuales, unido a otros factores como la vacunación alrededor de los casos detectados y un diagnóstico más certero y temprano de la enfermedad propiciaron un rápido descenso de la incidencia, permitiendo a la OMS anular la alarma sanitaria global.

Entre los pacientes con *mpox* del brote de 2022 se detectó un elevado número de personas viviendo con VIH (38 – 50%). Aunque se desconoce si la infección previa con VIH aumenta la probabilidad de infección con *mpox*, sí se ha podido constatar que en estos pacientes la severidad de *mpox* depende del grado de afectación por VIH. Así, pacientes con enfermedad avanzada de VIH, inmunodeprimidos y con un bajo número de linfocitos T enfermaron gravemente de *mpox* y desarrollaron una forma de la enfermedad muy dolorosa y letal en el 15% de los casos.

Los datos epidemiológicos indican que la transmisión de *mpox* entre humanos tiene lugar tras un contacto estrecho con personas infectadas, principalmente por medio de fluidos que incluyen saliva, fluidos vaginales o semen, y también por contacto con superficies u objetos contaminados (*Figura 2*). En todos estos fluidos se puede detectar la presencia del ADN viral mediante qPCR, y diversos estudios recientes han llegado a demostrar la presencia de virus infeccioso en varios de estos fluidos, como el semen o la saliva. Esta presencia de virus infeccioso en la saliva, además de ser una fuente de contagio directa, sugiere una posible transmisión aérea del virus. Nuestro grupo de investigación estudió esta posibilidad durante el brote de 2022, analizando la presencia de MPXV en el aire procedente de hospitales, durante las consultas médicas de los pacientes *mpox*, o en el aire de *nightclubs* frecuentados por el colectivo HSH. En ambos casos se demostró la presencia del virus en el aire, aunque no se pudo confirmar que el virus detectado fuese viable e infeccioso en los aerosoles analizados. Sin embargo, la mera presencia del virus en el aire es inquietante. Hay que recordar que la viruela humana sí era transmitida por vía respiratoria, existiendo además estudios pioneros que aislaron virus de la viruela infecciosa desde el aire de hospitales. A pesar de que los actuales datos epidemiológicos de *mpox* no apoyan la transmisión aérea como mecanismo de contagio, esta situación podría cambiar rápidamente. Como se discute a continuación, la oportunidad de replicar en humanos

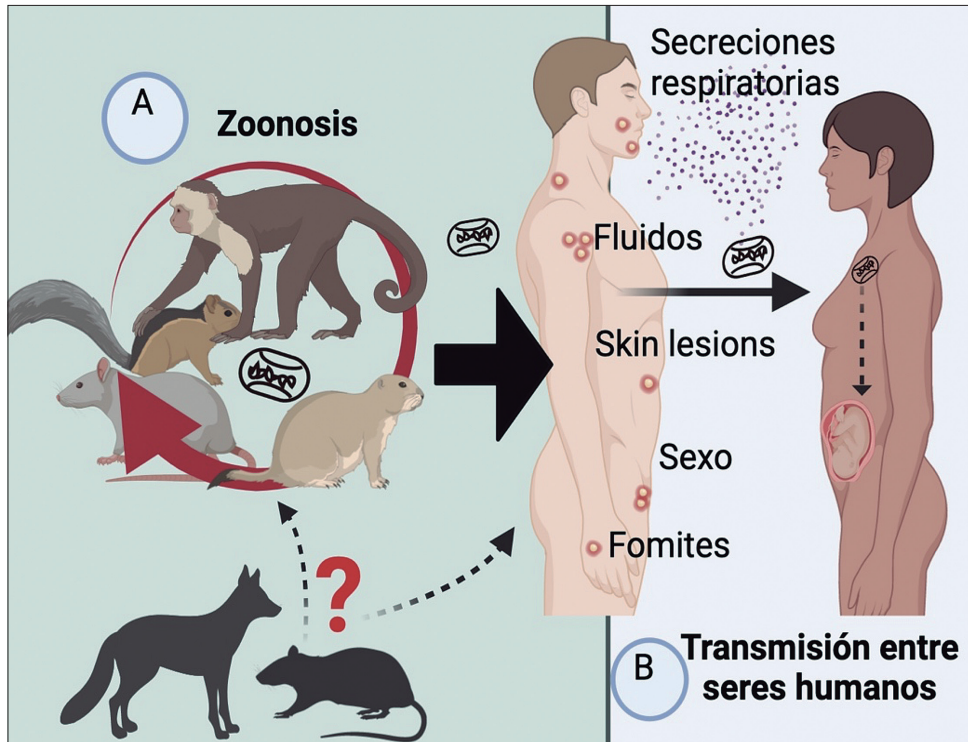


Figura 2
Transmisión de MPXV. La transmisión de *mpox* a humanos ha tenido lugar tradicionalmente como una zoonosis, por contagio directo desde roedores africanos. Sin embargo, a partir del 2016 la transmisión entre humanos se ha vuelto predominante sobre la zoonosis. Las vías de contagio entre humanos implican el contacto directo con diversos fluidos corporales, lesiones cutáneas o fómites procedentes de personas infectadas con MPXV.

que MPXV ha tenido durante el brote de 2022 ha favorecido un incremento de la frecuencia de mutación en el clado emergente.

EVOLUCIÓN Y ADAPTACIÓN A HUMANOS DE MPXV

Históricamente MPXV se ha considerado un virus de roedores que ocasionalmente infectaba a humanos. Sin embargo, el clado emergente IIb no se muestra tan virulento en ratones como su predecesor, mientras que en humanos ha mejorado su transmisión conservando su virulencia. ¿Podría ser éste un indicio de adaptación de MPXV a humanos?

Desde el inicio del brote en 2022, las sucesivas variantes de MPXV han mostrado una elevada tasa de mutación en su genoma, 6-8 veces superior a la estimada para un *poxvirus* y en cualquier caso inesperada para un virus de ADN. Estos cambios han afectado, entre otras, a diversas proteínas virales implicadas en la evasión de la respuesta inmune y en el rango del huésped. Será relevante, y constituye actualmente un objetivo de nuestro grupo de investigación, determinar si estos cambios pueden facilitar la adaptación de MPXV al ser humano. La adaptación de un *poxvirus* a un nuevo huésped no depende necesariamente de cambios en aquellas proteínas virales que interactúan con el receptor celular específico, como ocurre en SARS-CoV-2 con la proteína *Spike* y el receptor ACE2. Los *poxvirus* necesitan alcanzar una sintonía entre los diferentes mecanismos de evasión viral, propios de cada especie de

poxvirus, y los componentes celulares y moleculares de la respuesta inmune del nuevo hospedador.

Los cambios detectados no parecen haber surgido al azar, sino más bien dirigidos por la reciente transmisión entre humanos. Uno de los factores clave en la evolución experimentada por MPXV ha sido la enzima humana APOBEC3, fundamental en la respuesta innata de los mamíferos frente a determinadas infecciones víricas. Así, durante la infección por VIH, APOBEC3 se activa para desaminar las citosinas del genoma viral y convertirlas en uracilos, desestabilizando así el genoma viral. En el caso de *mpox*, una parte considerable de las mutaciones detectadas llevan la firma específica de APOBEC3. La acción de esta enzima, lejos de desestabilizar el genoma de MPXV, habría originado una inusual variabilidad genética en MPXV que explicaría la elevada tasa de mutación tras la transmisión entre seres humanos.

Precisamente, basándose en la acumulación linear en el tiempo de estas mutaciones APOBEC3, un reciente estudio ha podido establecer el año 2016 como el momento inicial en el que estas mutaciones empezaron a acumularse. Esto significa que MPXV circulaba entre seres humanos en África de manera inadvertida antes del brote de 2022.

La posible adaptación de MPXV al ser humano plantea importantes desafíos para la salud pública, ya que puede aumentar la transmisibilidad y virulencia del virus entre la población humana, llegando a ocupar el nicho que

dejó la viruela humana en una población sin inmunidad frente a estos poxvirus. De hecho, desde hace mucho tiempo, los principales temores relacionados con el virus MPXV incluyen su capacidad para convertirse en un nuevo virus de la viruela humana, así como su posible utilización como arma biológica.

CONSIDERACIONES E INQUIETUDES FUTURAS

Actualmente el virus continúa circulando, aunque la incidencia de *mpox* es baja en zonas no endémicas, esencialmente en Europa y América del Norte. Sin embargo, tres aspectos son preocupantes y nos indican que *mpox* podría convertirse en una amenaza sanitaria recurrente a nivel global. En primer lugar, se ha detectado un notable incremento de casos desde el verano de 2023 en áreas no endémicas del Pacífico Oriental, probablemente relacionado con el fin de las restricciones Covid 19 en China. En segundo lugar, la incidencia en zonas endémicas como la República Democrática del Congo (RDC) ha ido incrementado paulatinamente durante los últimos años, llegando a alcanzar máximos históricos en la actualidad con casi 13.000 casos sospechosos este último año y una mortalidad cercana al 5%. Las previsiones en estas áreas, generalmente desprovistas de test de diagnóstico, vacunas y antivirales, no son nada positivas. En tercer lugar, en noviembre de 2023 se ha documentado por primera vez la transmisión directa entre miembros del colectivo HSH del clado I, el más virulento. A diferencia de otros casos de clado I detectados anteriormente en zonas boscosas remotas, en esta ocasión la transmisión tuvo lugar en un núcleo urbano (Kenge), en uno de los locales nocturnos frecuentados por el colectivo HSH y ha puesto de manifiesto el riesgo de que este clado I se extienda entre este colectivo de un modo aún más virulento del que lo hizo el clado IIb durante el brote de 2022.

Otro aspecto inquietante es la incorporación de nuevas especies de mamíferos a la zoonosis, especialmente que pudieran sostener de manera inédita una transmisión estable del virus en las ciudades. Un reciente análisis filogenético integrando 63 genomas de poxvirus con variables ecológicas, ambientales y genéticas propias de 1500 especies europeas de mamíferos y aves identificó el zorro rojo y la rata marrón como potenciales hospedadores que pudieran transmitir el virus a humanos (*Figura 2*).

Otro aspecto a tener en cuenta es que un cambio en el tipo de transmisión, por ejemplo, la adaptación del virus a una transmisión área, podría extender la enfermedad a otros colectivos diferentes del HSH,

implicando una mayor dificultad en el control de la transmisión.

Durante el brote de 2022, la elevada tasa de mutación del virus originó rápidamente la aparición y expansión de mutantes resistentes a *Tecovirimat*, uno de los dos antivirales actualmente recomendados para el tratamiento de *mpox*, evidenciando la necesidad de continuar desarrollando nuevos antivirales de cara a futuros brotes. Entre las actuales vacunas frente a *mpox*, las basadas en el virus modificado de Ankara (MVA), un *poxvirus* altamente atenuado, muestran menos efectos secundarios que otras, son aptas para pacientes inmunodeprimidos y más seguras que la administrada frente a la viruela humana en el siglo XX. Aun así, el desarrollo de estas vacunas podría mejorar su actual eficacia.

Entre las lecciones extraídas del brote global de 2022 destacaría que se debe aumentar la atención epidemiológica futura a este virus, especialmente en las zonas endémicas, que carecen de capacidad diagnóstica para detectar rápidamente la circulación del virus entre la población. También merece una revisión la capacidad de producción actual de la vacuna de *mpox* y sus criterios de administración. Finalmente, no podemos ignorar aquellas mutaciones surgidas a consecuencia de la transmisión humana y la investigación básica debe tratar de determinar su impacto sobre la virulencia, la patogénesis o la transmisión. ■

PARA LEER MÁS

- Figuerola J, Jiménez-Clavero MÁ, Ruíz-López MJ, et al. A One Health view of the West Nile virus outbreak in Andalusia (Spain) in 2020. *Emerging Microbes & Infections* 11 (2022) 2570-8.
- Ferraguti M, Martínez-de la Puente J, Jiménez-Clavero MÁ, et al. A field test of the dilution effect hypothesis in four avian multi-host pathogens. *PLoS Pathogens* 17 (2021) e1009637.
- Ferraguti M, Heesterbeek H, Martínez-de la Puente J, et al. The role of different *Culex* mosquito species in the transmission of West Nile virus and avian malaria parasites in Mediterranean areas. *Transboundary and emerging diseases* 68 (2021) 920-30.
- Kilpatrick AM, Daskaz P, Jones MJ, et al. Host heterogeneity dominates West Nile virus transmission. *Proceedings of the Royal Society B* 273 (2006) 2327-33.
- Magallanes S, Llorente F, Ruiz-López MJ, et al. Long-term serological surveillance for West Nile and Usutu virus in horses in south-West Spain. *One Health* 17 (2023) 100578.
- Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Eurosurveillance* 20 (2015) 21135.

Special Issue

Genes, Development & Diseases

Guest Editors

Dr. María Monsalve

Instituto de Investigaciones
Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM),
Madrid, Spain
mpmnsalve@iib.uam.es

Prof. Esmeralda Parra-Pealbo

Faculty of Biomedical Sciences,
Universidad Europea de Madrid,
Villaviciosa de Odón, Madrid, Spain
esmeralda.parraperalbo@gmail.com

**Deadline for
manuscript submissions:
15 September 2023**

Message from the Guest Editors

Dear Colleagues,

The 44^o Annual Meeting of the Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology (SEBBM) was held on September 6–9, 2022 in Málaga, Spain. The event webpage is <https://congresos.sebbm.es/malaga2022/>

The SEBBM annual meeting has a rich tradition of bringing together attendees from academia, research and industry (currently over 700) who can present their work in more than 200 oral presentations and 500 panel presentations. The program included plenary sessions, symposia and theme-focused meetings of the various SEBBM Scientific Groups and collaborator entities.

The current Special Issue invites submissions of unpublished original work describing recent advances on all aspects related to biochemistry and molecular biology, which was presented during the conference.

Author Benefits

Open Access: free for readers, with publishing fees paid by authors or their institutions.

High Visibility: indexed by the Science Citation Index Expanded (Web of Science), MEDLINE (PubMed), Compendex (EI) and other databases.

Rapid Publication: manuscripts are peer-reviewed and a first decision provided to authors approximately 30 days after submission; acceptance to publication is undertaken in 8 days (median values for papers published in this journal in 2014).

Sections: published in five topical sections.

Eva Ortega Paíno

Secretaria General de Investigación
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

“Debemos atraer investigadores internacionales que quieran desarrollar su carrera investigadora en España”

La Secretaria General de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Eva Ortega Paíno, cuenta con una experiencia de 30 años entre el sector sanitario, la universidad y la industria biotecnológica, principalmente en el área de oncología e inmunología.

Doctora en Ciencias Químicas en la especialidad de Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Complutense de Madrid, cursó una estancia postdoctoral en la Universidad de Lund (Suecia) en el departamento de Inmunotecnología, donde fue contratada como investigadora senior.

Hasta la fecha, desempeñaba el cargo de directora Científica del Biobanco del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). También ha sido coordinadora del área de biobancos dentro de la Plataforma Nacional de Biobancos y Biomodelos del Instituto de Salud Carlos III, directora científica del Nodo Nacional en BBMRI-ERIC, así como directora de Gestión de la Red Nacional de Metástasis Cerebrales (RENACER). También fue Secretaria General de la Red de Asociaciones de Investigadores y Científicos Españoles en el Exterior (RAICEX) en el periodo 2019-2023.

En el año 2023 fue elegida miembro del Consejo Asesor de Ciencia, Tecnología e Innovación (CACTI) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, así como del Comité de Ética de Investigación del Instituto de Salud Carlos III.

Ismael Gaona/SEBBM

Desde su experiencia europea, hablemos de cuestiones más domésticas. ¿Es España un país competitivo en investigación? ¿Cuáles son los principales desafíos que enfrenta el sistema científico y universitario español en la actualidad, y cómo se están abordando desde el Gobierno?

España se sitúa en los ránkines de producción científica en la posición que le corresponde por su peso economi-

co y geopolítico. Concretamente, nos situamos entre los puestos 10 y 12 de países con mayor producción científica. En estos últimos años hemos conseguido hacer de España un país mejor para la ciencia, saliendo de una etapa muy dura para el sistema como fueron los años de la crisis financiera. Tenemos que continuar manteniendo e incrementando la financiación pública a la I+D+I, mientras no dejamos de fomentar la privada. De hecho, la gran anomalía de España con respecto a los países de nuestro entorno es el bajo peso que tiene la inversión privada en investigación y desarrollo. Por ello, no cejamos en nuestro empeño de seguir impulsándola. En este sentido, han tenido un papel fundamental los Fondos Europeos.

Su nombramiento como secretaria general de Investigación coincidió con la publicación del último informe PISA (diciembre de 2023). Ahí es nada. Y los resultados no han sido nada alentadores. ¿Cómo se puede actuar para hacer atractiva la investigación en un segmento de población que parece no mostrar interés por las disciplinas STEM?





Sinceramente, no considero que la situación sea tan poco alentadora. Los resultados de PISA de los alumnos españoles nos sitúan en niveles similares a las medias internacionales. De hecho, en la competencia científica hemos superado a países como Portugal y Noruega y estamos al mismo nivel que Francia. Desde luego que hay margen de mejora y hay ya iniciativas del Gobierno de refuerzo vinculadas a las matemáticas y la lectura. En cuanto a hacer más atractiva las profesiones científicas, creo que lo que tenemos que hacer y estamos haciendo es acabar con la precariedad endémica de los investigadores y mejorar sus condiciones salariales. Estamos desarrollando la nueva Ley de la Ciencia precisamente con ese objetivo: que los jóvenes que quieran ser científicos no sean eternos becarios.

El Gobierno ha aprobado recientemente una partida de 1.086 millones de euros destinados a las convocatorias de talento y financiación de la investigación. En total, cinco medidas en materia de Ciencia, Innovación y Universidades en dos ejes particulares, que corresponden a la financiación del sistema de la ciencia y el apoyo del talento. ¿Qué criterios se utilizarán para determinar el retorno de talento desde el extranjero y cuántos investigadores se espera atraer de vuelta a España? ¿Cree que la fuga de talento es solo una cuestión de falta de atractivo económico? ¿Cómo se seleccionarán los beneficiarios de las diferentes convocatorias de

financiamiento y talento, y cuáles son los criterios de elegibilidad y evaluación?

Lo primero que querría recalcar es que ya podemos empezar a hablar de circulación de talento, más que de retorno o atracción. El talento científico es hoy un bien muy preciado y tenemos que conseguir que España sea atractivo para el talento científico, tenga el origen que tenga. Desde luego, tras una década de pérdida neta de talento en nuestro país, necesitamos herramientas para que puedan volver aquellos que se fueron, así como atraer investigadores internacionales que quieran desarrollar su carrera investigadora en España. Algunas ya las hemos puesto en marcha, como el aumento del 150% en los contratos de excelencia Ramón y Cajal o el nuevo programa ATRAE. Y los datos de empleo y del INE en personal de I+D muestran que estamos en cifras récord de ocupación, especialmente en sectores de ciencia, innovación y digitalización, que aglutinan uno de cada cinco nuevos empleos creados desde la pandemia (más de 300.000 en estas áreas).

Recientemente, la Agencia Estatal de Investigación acaba de aprobar su Plan de Acción para este año con seis ejes de actuación y la previsión de publicar 20 convocatorias. ¿Qué diferencias podemos encontrar con el aprobado para 2023? ¿Se han cumplido los objetivos?

La Agencia Estatal de Investigación está haciendo un gran esfuerzo por ajustarse a su Plan de Acción en >>>

>>> un contexto en el que ha duplicado su presupuesto y ha lanzado muchas convocatorias nuevas, con la carga de trabajo que esto supone. Hay que resaltar que antes no publicaban un calendario anual de convocatorias. Tenemos que seguir trabajando para que se cumplan estos calendarios, lo que es básico para que nuestros investigadores puedan planificar su trabajo.

¿Espera que todas estas medidas de las que hemos hablado contribuyan a mejorar la competitividad internacional de la investigación española? ¿Estamos en el camino de posicionar a España como un referente en ciencia e innovación a nivel mundial?

España ya es un referente en investigación en muchos campos. Lo que nos ha faltado es constancia en la apuesta por la I+D+I. Los vaivenes que ha habido en financiación y en políticas activas han repercutido muy negativamente en nuestro país. El consenso alcanzado con la nueva Ley de la Ciencia aprobada en 2022 sin votos en contra nos permite ser optimistas en que esto no va a volver a ocurrir.

La Agencia Estatal de Investigación destinará 320 millones de euros a proyectos de investigación entre empresas y organismos públicos para mejorar el liderazgo científico internacional de España movilizándolo inversión privada, generando empleo e incrementando la competitividad empresarial. ¿Qué papel juega la colaboración público-privada en el impulso de la investigación y la innovación en España, y cuáles son los proyectos emblemáticos en los que se está trabajando actualmente? ¿Por qué las medidas para fortalecer la transferencia de conocimiento desde el sector público a las empresas y la sociedad (dotándolos de mayor empaque presupuestario) no se implementaron antes, dada la necesidad urgente de innovación y desarrollo?

En primer lugar, debo decir que esta convocatoria se lleva varios años publicando por parte de la AEI de forma bienal. Lo que hemos hecho es incrementar sus recursos hasta la cuantía mencionada.

Por otro lado, debo decir que la transferencia es la gran asignatura pendiente de nuestro sistema de I+D+I. Es-



tamos entre 10 y 12 países en producción científica, pero en torno al 30 en innovación. Tenemos un gap de aportación del sector privado a la I+D+I con respecto a los países de nuestro entorno. También estamos trabajando en ello, ya que es uno de los principales compromisos de legislatura de la ministra.

Ha asegurado que la ciencia es un campo que debe unir. La reformada Ley de la Ciencia o la LOSU, ¿considera que han sido catalizadores de esta unión o más bien ha creado desencuentros entre territorios?

Creo que no cabe duda alguna de que la ciencia es un elemento de cohesión. También en política. Prueba de ello es que la Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación ha sido un ejemplo de consenso. Ningún grupo votó en contra y, además, los dos principales partidos votaron a favor. Creo que es motivo de orgullo para todos y todas.

Y tengo que reconocer que este consenso se consigue porque la totalidad de las medidas son positivas para nuestro país. Entre otras cosas, la Ley incluye un compromiso de financiación a largo plazo para alcanzar el 1,25% de inversión sobre el PIB en I+D en 2030.

Y con esta misma lógica se ha trabajado, desde la Secretaría General de Universidades, en la LOSU. Una norma que está coordinada con Ley Ciencia, la tecnología y la

innovación en la parte que comparten: la organización sistema público de ciencia.

¿Cómo garantizará el Gobierno que las comunidades autónomas cumplan con las leyes relacionadas con la ciencia y el sistema universitario, y cuál será el mecanismo de seguimiento y control?

Contamos con numerosos mecanismos de cooperación y coordinación con las comunidades autónomas, por lo que existen numerosas vías abiertas de colaboración. Prueba de ello es el Consejo de Política Científica, Tecnológica y de la Innovación, o las distintas conferencias sectoriales. Nosotros tenemos un papel muy activo en los mecanismos en los que estamos presentes. Lo mismo sucede con el resto de los órganos que conforman el ministerio en sus distintos ámbitos.

¿Cuál es el enfoque para fomentar la participación y colaboración entre empresas y organismos de investigación de diferentes regiones de España, especialmente aquellas que históricamente han estado menos representadas?

Un ejemplo de colaboración entre administraciones y empresas han sido dos programas novedosos que hemos lanzado estos últimos años y que queremos que tengan continuidad. Por un lado, los Planes Complementarios en 8 áreas estratégicas han permitido focalizar esfuerzos del Gobierno, las CCAA y las empresas en temas tan importantes como la biodiversidad, la biotecnología aplicada a la salud, los materiales avanzados o la agroalimentación. En estos Planes han participado todas las CCAA, con una aportación del Gobierno de 300 millones de euros y de 166 millones por parte de las CCAA, en el marco del PRTR.

Por otro lado, y más en el lado de la innovación empresarial pero con la participación de organismos públicos de investigación, el CDTI junto con la AEI y el ISCIII han lanzado desde 2019 programas de misiones de ciencia e innovación. Son convocatorias para financiar proyectos liderados por empresas orientados a resolver cuestiones concretas de retos como la movilidad sostenible, el uso de la IA o el envejecimiento de la población. Solo el CDTI ha invertido más de 300 millones en estos proyectos desde 2019, una gran parte en subvenciones.

¿Qué acciones concretas se están tomando para garantizar que la reducción de la carga administrativa no comprometa la transparencia y la rendición de cuentas en el uso de fondos públicos destinados a la investigación?

En la actualidad, estamos trabajando activamente para plantear y evaluar distintas posibilidades que nos hagan cumplir un objetivo que, no solo es necesario, sino que además modernizaría la gestión científica. La transparencia y rendición de cuentas es un trabajo conjunto por el que abogamos y trabajaremos activamente en esta legislatura.

Recientemente, se ha celebrado el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia. ¿Qué medidas se están tomando para garantizar que las acciones para abordar las desigualdades de género no se conviertan en simples gestos simbólicos? ¿Por qué se han necesitado reformas legislativas para reconocer la igualdad de género en el ámbito de la ciencia?

Se han tomado medidas legislativas porque el avance que ha habido en igualdad es claro e innegable, pero también es insuficiente. Todavía hay muchos techos de cristal que romper. También lo que se llama el efecto “leaking pipeline”, que consiste en que a lo largo de la carrera profesional van abandonando mujeres y, al final, llegan a las mejores posiciones una mayoría de hombres. Por eso hemos

actuado en medidas para hacer posible la conciliación de la vida personal con la carrera profesional, porque sabemos que esto beneficia especialmente a las mujeres.

LA TRANSFERENCIA ES LA GRAN ASIGNATURA PENDIENTE DE NUESTRO SISTEMA DE I+D+I. ESTAMOS ENTRE 10-12 PAÍSES EN PRODUCCIÓN, PERO EN TORNO AL 30 EN INNOVACIÓN”

Tras muchos años sin promover y financiar el desarrollo de métodos alternativos a la experimentación animal, en 2021 se lanzó una convocatoria de líneas estratégicas que, por primera vez, incluía como línea adicional “El desarrollo de nuevos métodos alternativos para reducir la experimentación animal”. Sin embargo, la convocatoria no ha vuelto a salir. ¿Tiene pensado el ministerio lanzar periódicamente estas convocatorias?

La Agencia Estatal de Investigación está estudiando una nueva convocatoria de líneas estratégicas. Todavía es pronto para saber si será en esta línea tan necesario de encontrar métodos alternativos a la experimentación animal, cuyas acciones por cierto se han concedido hace muy poco tiempo y todavía están en marcha. Además, en mis responsabilidades previas como Directora del biobanco del CNIO, he tenido esto muy presente. Si la investigación se realiza en animales o humanos, los biobancos deben de trabajar y cumplir todos los requisitos éticos que marca la ley para proteger su integridad. En este sentido, es cada vez más frecuente el trabajo con organoides, que suponen un avance absoluto y que permiten reducir el peso de la experimentación animal. ■

La LOSU cumple un año en un mar de dudas sobre su financiación

Necesitamos que el desarrollo exigido por esa ley de ámbito estatal se acompañe de los fondos correspondientes. Es algo urgente e inaplazable”, apunta Ángel Pazos, rector de la Universidad de Cantabria. El departamento que dirige Diana Morant ha creado un grupo de trabajo junto a las comunidades autónomas, los sindicatos y los rectores para desarrollar la aplicación de la LOSU y se ha comprometido a que los plazos fijados se alarguen.

IGP/SEBBM

Parece que el nuevo ministerio de Diana Morant, que ha incorporado la cartera de Universidades a sus competencias de Ciencia e Innovación, se ha empeñado en dar visibilidad y lustre a la guadianesca Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU), que aparece y desaparece de forma recurrente sin encontrar un rumbo fijo en medio de encarnizadas críticas sobre su aplicación. En el primer aniversario de su publicación en el BOE (el 22 de marzo de 2023), los rectores, quienes si no, se han encargado de recordarle a Morant algo que ya hicieron con su predecesor, Joan Subirats: sin una capa financiera que la proteja, la LOSU va a terminar siendo papel mojado. Y el tiempo les está dando la razón porque desde que Morant asumiera las competencias de Universidades el pasado 21 de noviembre, la valenciana, semana sí, semana no, ha tenido como fondo de pantalla alguna crítica de sindicatos, profesores, estudiantes y responsables universitarios.

“Nuestra preocupación más inmediata es que la Ley contempla una serie de preceptos que requieren, de forma explícita, mayor financiación. Necesitamos que el desarrollo exigido por esa ley de ámbito estatal se acompañe de los fondos correspondientes. Es algo urgente e inaplazable”, ha subrayado Ángel Pazos, rector de la Universidad de Cantabria, quien

ha vuelto a insistir en la necesidad de un Pacto Nacional por la Universidad. Un pacto, ha dicho, “que defina consensos básicos, por encima de las diferencias partidistas; que garantice un esquema de financiación por parte de la administración, y que contemple, por supuesto, una rendición de cuentas eficaz, por parte de las universidades”.

No ha sido el único. A mil kilómetros de distancia, y casi de forma simultánea, sin financiación, la LOSU es un absoluto fracaso normativo”. “El Estado y las comunidades tendrán que tomar las decisiones que sean necesarias”, ha

asegurado José Luján, rector de la Universidad de Murcia. Ignacio Villaverde, rector de la Universidad de Oviedo y miembro del G-9, se remonta, incluso, a cuando la ley estaba, como quien dice, en pañales.

“Desde el borrador de la LOSU, hemos puesto de manifiesto que la entrada en vigor de la norma iba a suponer un impacto económico importante y muy sustancial sobre la economía de las universidades públicas españolas. Ahora que está aprobada y que empezamos ya a tener que hacer aplicación de la ley orgánica, eso que se había dicho hace un año se manifiesta en cifras concretas”, manifiesta Villaverde.

Y efectivamente, el párrafo anterior del rector ovetense complementa el contenido del informe editado por la CRUE *Financiación pública en la Ley Orgánica del Sistema Universitario*, elaborado por José Antonio Pérez (Universitat Politècnica de València) y Juan Hernández Armenteros (Universidad de Jaén),

y que eleva a 3.135 millones de euros adicionales (3.180 millones con datos actualizados del PIB) la aplicación del artículo 55, apartado 2, de la LOSU, que establece el compromiso de alcanzar una financiación pública, como mínimo, del 1% del PIB del conjunto del Estado en materia universitaria. Hoy, esta se sitúa en el 0,75%

del PIB, lo que implica un incremento del 0,24%, según los autores de la publicación, quienes advierten, además, de que la Memoria de la ley no valora el importe monetario que supondría este incremento del gasto público previsto en el artículo 55. Los expertos sostienen que este objetivo de gasto público no se ha consultado con las haciendas autonómicas.

“Seguimos en un escenario de incertidumbre. Ninguna universidad sabe cómo van a contribuir, tanto los gobiernos autonómicos como el Ministerio de Ciencia, Inno-

CRUE: “LA ADMINISTRACIÓN GENERAL DEL ESTADO DEBE APORTAR LOS RECURSOS NECESARIOS A LAS COMUNIDADES”



vación y Universidades, para poder hacer frente a esos costos que, si no pondrán en riesgo el cumplimiento de la ley, en cualquier caso, sí la salud económica de nuestras universidades”, prosigue Villaverde.

En cuanto al epígrafe de personal docente e investigador, la aplicación de las disposiciones de la nueva ley supone un coste directo extra para las universidades públicas de al menos 844 millones de euros, un dato que demuestra, según los autores, que la Memoria económica de la LOSU no refleja la realidad de los costes que exige su aplicación. Asimismo, señalan que estos costos inducidos deben ser financiados directamente por los Presupuestos Generales del Estado, al mismo ritmo temporal que requiere la aplicación del articulado de la Ley.

Así, según el calendario de aplicación de la LOSU, en 2024, las universidades públicas deberán hacer frente a los costos de las limitaciones horarias de los docentes asociados, ayudantes doctores y profesorado permanente por un importe de 225 millones de euros. Para 2030, la reducción de la temporalidad y la mejora de la calidad de la plantilla supondrán un coste adicional para las universidades públicas de 424 millones de euros. Además, la reposición anual de efectivos por jubilación del 120%

lleva aparejado el coste adicional para las universidades públicas de 195 millones por el pago de la Seguridad Social, que hasta ahora lo asumía el Estado, ya que los jubilados cotizaban a Muface. De no producirse una financiación adecuada, el informe alerta de que la LOSU devendrá inaplicable por parte de las universidades públicas. Por ello, reitera que los Presupuestos Generales del Estado para 2024 deben recoger necesariamente las

dotaciones de crédito necesarias para financiar estos costos. En cuanto al cumplimiento del principio de igualdad de oportunidades, el informe monográfico señala que es necesario reforzar la política de becas y ayudas al estudio por un importe de 1.000 millones de euros, priorizando las ayudas a las familias con bajas rentas. Asimismo, para cumplir

con el principio de equidad, el documento subraya que, para la asignación de recursos, hay que tener en cuenta las desigualdades del PIB regionales y no la proporción del 1% de cada PIB regional.

“Este es uno de los mayores retos que tenemos en estos momentos. La LOSU se tiene que desarrollar en cada uno de los campus universitarios. Desde las universidades estamos convencidos de que la Administración General del Estado debe aportar los recursos necesarios a las comunidades autónomas y estas, a su vez, deben asumir >>>

DIANA MORANT:
“VAMOS A CAMBIAR EL
SISTEMA UNIVERSITARIO
DE UNA VEZ POR TODAS,
PERO NO SOLO DE UNA VEZ”

Morant: “En ciencia, las ideas no caen del cielo, sino de un presupuesto”

La ministra de Ciencia, Innovación y Universidades, Diana Morant, ha asegurado que “la ciencia y la innovación están en el centro de todas las políticas del Gobierno de España” y, por ello, “la inversión en I+D+I es la más alta de la historia de nuestro país”. “La próxima vacuna que cure nuestras enfermedades no surgirá de la inspiración divina ni de un azar fortuito en un laboratorio. En ciencia, las ideas no caen del cielo, sino de un presupuesto. De políticas encaminadas a revolucionar con inversión y medidas concretas el sistema productivo de este país”, ha defendido. Morant también se ha referido a la capacidad de la I+D+I de crear empleo de calidad. “Uno de cada cinco nuevos empleos en nuestro país es en la ciencia, la innovación y las TIC. Es un cambio disruptivo en nuestro país y nuestro mercado laboral, que habla de que por fin hemos hecho que penetre la cultura de la ciencia y la innovación en las empresas”, ha comentado en la inauguración del el congreso Science for Industry (S4i) celebrado recientemente en Madrid.



>>> su parte para la aplicación de la ley”, ha afirmado Eva Alcón, presidenta de CRUE. “Nos hemos comprometido con las comunidades autónomas a un trabajo con lealtad y corresponsabilidad en el objetivo común de fortalecimiento del sistema universitario”, ha afirmado Morant. “Vamos a cambiar el sistema universitario de una vez por todas, pero no solo de una vez”, ha subrayado, quien ha recordado que, si bien las competencias en materia universitaria son de las comunidades autónomas, el Ministerio las quiere acompañar en su esfuerzo para “apoyar al sistema universitario, cambiarlo, modernizarlo y ayudar a que sea el centro de la retención del talento de nuestro país”, ha comentado la ministra.

EL DESPLIEGUE DE LA LOSU
REQUIERE DE LA APROBACIÓN
DE OTRAS NORMAS DE RANGO
INFERIOR, COMO EL
ESTATUTO DE PDI

MINISTERIO COLABORADOR

Ante esta tormenta de declaraciones y de datos, Morant se ha abierto por primera vez a financiar parcialmente la reforma de los campus que prevé la LOSU. Y lo ha hecho ante los consejeros y viceconsejeros del ramo en su primera Conferencia General de Política Universitaria. Sin embargo, y pese a que la ministra no concretó cantidades, sí ha impulsado una Comisión de Trabajo con las

comunidades de Madrid, Andalucía, la Comunidad Valenciana, Baleares, Extremadura y Castilla-La Mancha, además de los tres sindicatos (CCOO, UGT y CSIF) y los rectores de las universidades españolas, para abordar posibles soluciones. Aunque, evidentemente, hasta con la constitución de este grupo de trabajo, Morant ha encontrado posiciones en contra. “Me parece impresentable. Si

esta va a ser la forma de trabajar de la nueva ministra, deja mucho que desear. La ministra ha creado un grupo de trabajo para definir el calendario de la implantación de la nueva LOSU sin Castilla y León. No solo ha dejado fuera a la Junta, también a las universidades, ninguna está representada en ese grupo de trabajo”, ha denunciado

Rocío Lucas, consejera de Educación de la Junta de Castilla y León. “Esta dinámica muestra una falta de diálogo y consenso muy preocupante. No vamos a permitir que ninguna otra comunidad tome decisiones por nosotros. Seguiremos peleando por estar ahí”, agrega Rocío Lucas.

Otra nota discordante es la del Gobierno de Aragón. “Queremos mostrar nuestra disconformidad a la decisión tomada por la ministra Diana Morant al prohibirnos asistir



al grupo de trabajo. En la Conferencia Sectorial del pasado día 25 de enero, hice constar en acta que aceptábamos la comisión, siempre y cuando participásemos todas las comunidades autónomas que quisiéramos, sin divisiones y respetando la igualdad de todos los españoles”, ha lamentado la consejera de Educación, Ciencia y Universidades del Ejecutivo autonómico, Claudia Pérez Forniés.

OTROS RETOS

Con independencia del resultado del grupo de trabajo creado por la ministra, no hay que olvidar que el despliegue de la LOSU requiere la aprobación de normas legales de rango inferior, entre las que destaca el Estatuto del Personal Docente e Investigador (PDI), que, según establece la Ley de Universidades, debería haber sido aprobado ya, debido a que el Senado aprobó que el Gobierno tenía que presentar este Estatuto en el plazo de seis meses desde la entrada en vigor de la norma.

Otra de las tareas a las que tendrá que hacer frente Morant como responsable de universidades será la problemática de la gestión y el pago de las cuotas de la seguridad social del estudiantado que realiza prácticas en empresas o instituciones, ya que, según denuncian los rectores, tanto empresas como instituciones “se han negado” a hacer frente al pago de las cuotas, que están siendo costeadas por las universidades.

España es el segundo país de la UE con mayor número de proyectos ERC Proof of Concept 2023

El Consejo Europeo de Investigación (ERC, por sus siglas en inglés) ha publicado los resultados del tercer y último corte de la convocatoria *ERC Proof of Concept Grant 2023*, que posicionan a España como el segundo país de la UE con mayor número de proyectos en 2023, que explorarán el potencial comercial o social de los resultados de investigación en centros de investigación y universidades españolas. España encabeza esta lista (30) junto a Alemania (40), seguidos de países como Reino Unido (26), Italia (25), Francia (22), Holanda (20), Israel (18) o Bélgica (15). En total, durante las tres rondas celebradas a lo largo del pasado año 2023, el Consejo Europeo de Investigación ha financiado 240 proyectos de investigación de entre 564 propuestas presentadas, lo que supone una tasa de éxito del 43% a nivel europeo; y ha invertido hasta 36 millones de euros en la convocatoria *ERC Proof of Concept 2023*, que ha contado con tres cortes celebrados durante el pasado año (DL1, DL2, DL3). Esto supone que el personal investigador seleccionado contará con 150.000 euros para explorar el potencial innovador de sus resultados de investigación.

Los nueve proyectos *Proof of Concept* de la convocatoria ERC-PoC-2023-DL3 que se desarrollarán en España son: Francisco de Asís Palazón (Zelula Biopharma SL) TAM-ADaCT: *A Novel Antibody-Drug Conjugate for Targeting Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumors*; Jesús Santamaría (Universidad de Zaragoza) LABORIOUS: *Reliable and scalable procedures for the isolation and loading of extracellular vesicles*; Albert Guillén (Universidad Pompeu Fabra) UNIDACT: *Universal Data Compression with Circular Context Trees*; Montserrat Calleja (Agencia Estatal CSIC) VIR-Quantify: *Nanowire device for single virus delivery and sensing in vacuum*; Pablo Bermejo-Álvarez (Agencia Estatal CSIC) DIASTORE: *Diapause-mediated cattle embryo storage*; David Sancho (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III) InnovAth: *Targeting the Imidazoline I1 receptor as a novel treatment for Atherosclerosis*; Marc Claret (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) MitoHealth: *The Mitochondrial Paradox: Embracing Mitohormesis for Improved Metabolic and Aging Health*; Jorge Ferrer (Fundació Centre de Regulació Genòmica) GenomeDia: *A personalized medicine tool for diabetes*; Alberto Ros (Universidad de Murcia) Berti-Chip: *Energy-Efficient Highly Accurate Data Prefetching*.

Experimentando con el coronavirus SARS-CoV-2 en la clase de bioquímica estructural

Yasmin Touil Raissouni¹ y César Menor Salván²

¹Estudiante de primer curso, Grado en Biología Sanitaria, Universidad de Alcalá

²Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá

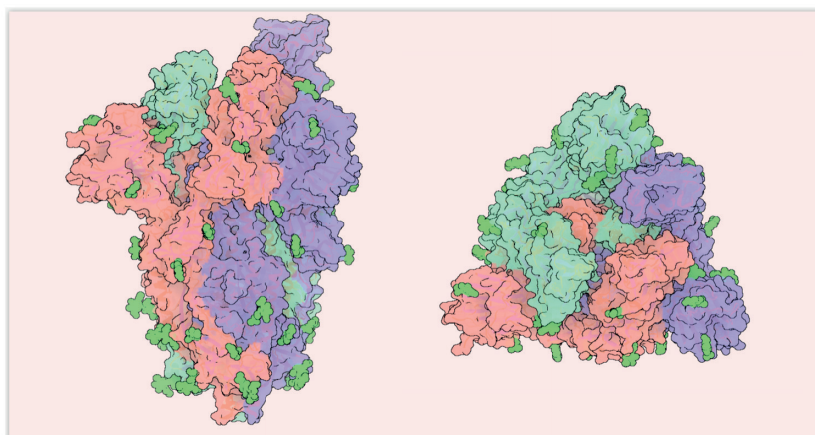
La lucha mundial contra el coronavirus SARS-CoV-2 ha desencadenado un esfuerzo científico sin precedentes que aún está en curso, generando una gran cantidad de datos estructurales, disponibles en el *Protein Data Bank* (PDB). Este conocimiento detallado ofrece una oportunidad única para integrar el SARS-CoV-2 en seminarios y proyectos estudiantiles de bioquímica estructural, permitiendo a los estudiantes aplicar conceptos clave y comprender su relevancia en la realidad biológica. Para ello, hemos desarrollado un proyecto de estudio del SARS-CoV-2, accesible para estudiantes de bioquímica general y estructural, que resulta atractivo, al ser un tema de gran importancia social, y con potencial de profundización en diversos sentidos. La disponibilidad de recursos abiertos sobre coronavirus y COVID permite una amplia variedad de enfoques didácticos, limitados solo por la imaginación y la disponibilidad de tiempo en los planes de estudio.

En el enfoque que hemos desarrollado para el semestre de bioquímica estructural en nuestro programa de Biología Sanitaria, aplicamos los siguientes conceptos:

- Comprender los principios básicos de la estructura proteica, incluyendo estructuras secundarias, dominios estructurales y estructura cuaternaria.
- Explorar las bases estructurales del reconocimiento y unión entre proteínas, abordando diferentes tipos de interacciones entre aminoácidos y estructuras, como enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas, interacciones electrostáticas y el papel del agua.
- Analizar las mutaciones y sus efectos, comprendiendo cómo los cambios puntuales en la secuencia de aminoácidos afectan a la estructura y la evolución.

Figura 1

Complejo de la espícula de la variante ómicron del SARS-CoV-2 en estado abierto, mostrando en diferente color las tres subunidades proteicas que la componen. Vista longitudinal (izquierda) y transversal (derecha). Trazada a partir de PDB 6VYB con *Protein-Imager*.



- Entender los fundamentos de la interacción entre ligandos no proteicos y proteínas, con una introducción al diseño racional de fármacos.

Además de aplicar estos conceptos, el seminario tiene como objetivo familiarizar a los estudiantes con diversas herramientas y habilidades, tales como:

- Manejo y extracción de datos del *Protein Data Bank* y la bibliografía científica relevante.
- Formulación y prueba de hipótesis, explorando cuestiones como las interacciones por enlaces de hidrógeno e hidrófobas en la infectividad y evolución viral, así como la predicción de zoonosis basada en estructuras e interacciones proteicas.
- Uso de herramientas de visualización y análisis de datos estructurales, como *UCSF ChimeraX* y *Protein-Imager*, con aplicaciones en línea para estudiar la interacción entre ligando y proteína.

El proyecto se estructura en actividades interconectadas donde los estudiantes exploran las estructuras, aprenden a crear figuras e ilustraciones, y abordan diversas hipótesis y preguntas mediante experimentos virtuales.

ACTIVIDAD 1. CONTEXTUALIZACIÓN: ESTRUCTURA GENERAL Y BIOLOGÍA DEL CORONAVIRUS

En una etapa inicial, exploramos la estructura general, el ciclo de infección y la biosíntesis de los coronavirus y el SARS-CoV-2, adaptando el nivel de profundidad según el conocimiento previo en biología molecular de

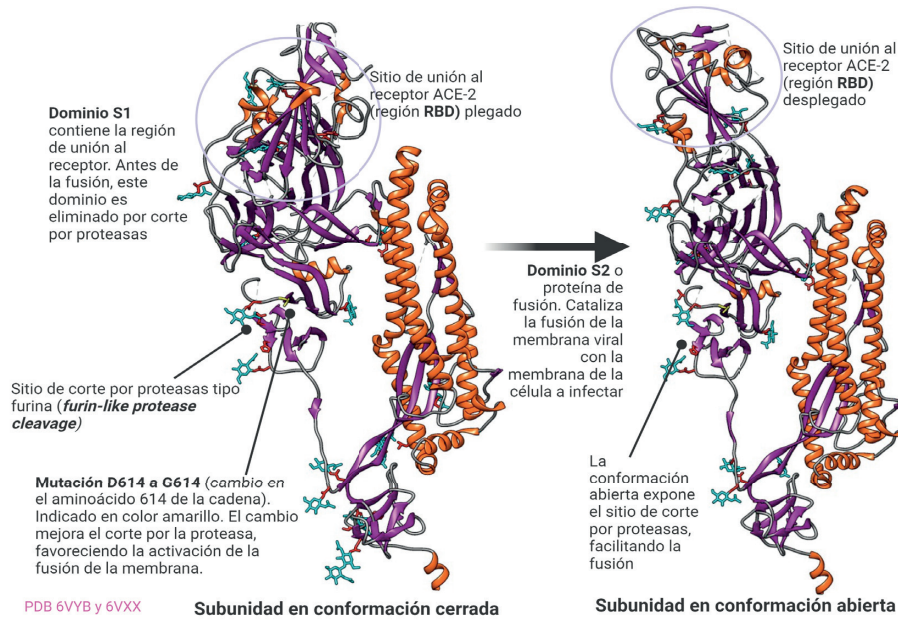


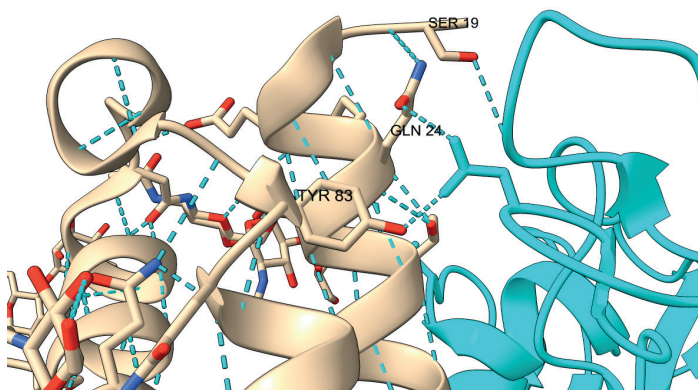
Figura 2

Subunidad de la espícula viral, mostrando sus conformaciones abierta y cerrada, dominios y componentes fundamentales. Creada a partir de los PDB 6VYB y 6VXX con ChimeraX.

los estudiantes. Durante esta actividad, los estudiantes también distinguen entre COVID, neumonías virales y sus agentes causales, discuten su relación con otros virus respiratorios y pandemias pasadas, como el SARS-CoV-1 en 2003 y el MERS-CoV en 2012, y plantean hipótesis sobre las notables diferencias en la letalidad y la facilidad de contagio del SARS-CoV-2 en comparación con pandemias anteriores.

ACTIVIDAD 2. ESTRUCTURA DEL COMPLEJO PROTEICO DE LA ESPÍCULA

La estructura de la espícula viral, característica de los coronavirus, se analiza a partir de datos del PDB. Se utiliza herramientas como *Protein-Imager* y *ChimeraX* para visualizar la proteína y crear figuras descriptivas



(figura 1). En esta actividad se exploran cuestiones como:

- ¿Se trata de una proteína multimérica? ¿Cuántas subunidades tiene?
- Identificación de dominios estructurales y análisis de diferencias entre ellos, incluyendo las estructuras secundarias predominantes.
- Relación entre estructura y función, destacando el dominio de reconocimiento del receptor (RBD), el sitio de corte por furinas y el cambio de

conformación en la unión al receptor que activa la fusión (figura 2).

- Exploración del concepto de glicoproteína y su importancia en la espícula viral, que contiene múltiples moléculas de azúcares, explicando su relevancia.

ACTIVIDAD 3. LA UNIÓN DEL SARS-COV-2 AL RECEPTOR

En el siguiente paso, exploramos la interacción del virus con su receptor celular, la carboxipeptidasa ACE2, y su función y distribución tisular. En el modelado analizamos la estructura de ACE2, identificamos su centro activo y la región de unión al RBD de la espícula viral. Al considerar las interacciones fundamentales entre la proteína viral y su receptor, y al utilizar el *software* para identificarlas, surgió una hipótesis: ¿contribuyó una interacción más favorable energéticamente entre el RBD y el receptor a la mayor infectividad del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV-1? Al observar los enlaces de hidrógeno entre RBD y receptor mediante el *software ChimeraX* (figura 3), los estudiantes encontraron que con el RBD del coronavirus de 2019 había más enlaces, y más cortos, lo que resultaba en uniones más estables. Utilizando la regla de Jeffrey como referencia aproximada para relacionar la longitud de los enlaces con su energía promedio, obtuvimos un esquema visual que sugiere las diferencias de afinidad entre el receptor y los virus de 2003 y 2019 (figura 4).

Figura 3

Representación de algunos de los enlaces de hidrógeno observados entre el RBD viral (azul, derecha) y el receptor ACE2. A partir de PDB 7U0N con ChimeraX.

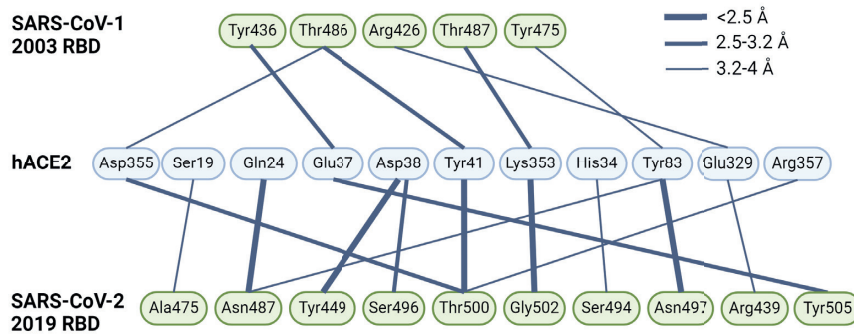


Figura 4

Mapa de las interacciones por enlaces de hidrógeno entre el receptor hACE2 y la región de unión al receptor del virus SARS-CoV-1 de 2003 y el SARS-CoV-2 de 2019, observado por los estudiantes durante su investigación. El virus de 2019 establecía más enlaces y de menor distancia, lo que puede relacionarse con una mayor afinidad por el receptor y, por tanto, mayor probabilidad de contagio.

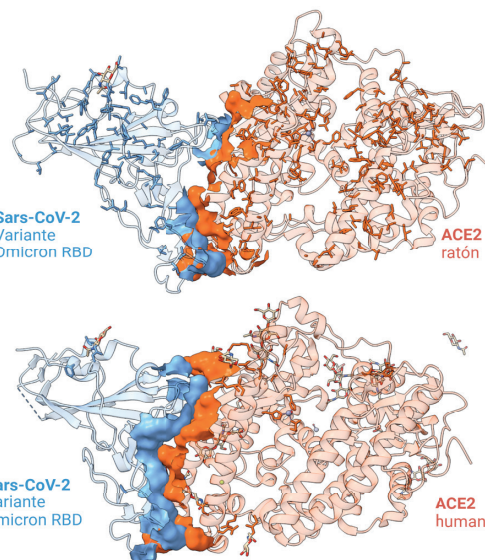
ACTIVIDAD 4. MUTACIONES Y EVOLUCIÓN VIRAL

Los cambios puntuales en aminoácidos de una proteína pueden tener consecuencias relevantes en la estructura y las interacciones entre proteínas. La pandemia de SARS-CoV-2 nos ha mostrado, en un lapso corto, un aspecto clave de la evolución: la selección de variantes con mutaciones que pueden dar lugar a una mejora de adecuación (*fitness*) en la relación entre virus y hospedador (mejor infectividad, enfermedad menos severa, menor mortalidad) y extinción de las variantes con menor *fitness*.

Esta idea se puede ilustrar con un evento concreto: en diciembre de 2020 se identificó la ‘variante británica’ B.1.1.7, que portaba 8 mutaciones puntuales en la espícula. El experimento realizado por los alumnos sobre las estructuras muestra que la variante B.1.1.7, a través de una mutación clave, la E501Y, introduce nuevas interacciones por puentes de hidrógeno e hidrófobas con el receptor, lo que pudo mejorar la infectividad viral y ser clave en la extensión de la nueva variante.

Figura 5

Comparación de los contactos de naturaleza hidrófoba (superficies rojas y azules) entre la variante ómicron del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2 de ratón y humano. El número e intensidad de la interacción es mayor en humanos. Calculado a partir de los PDB 7WRI y 7N0N con ChimeraX.



ACTIVIDAD 5. INTERACCIONES HIDRÓFOBAS Y LA BASE ESTRUCTURAL DE LAS ZONOSIS

En el estudio de la bioquímica estructural es común encontrar una idea simplificada pero parcialmente incorrecta sobre la fuerza de las interacciones no covalentes. Se tiende a sobrevalorar el enlace de hidrógeno frente a las interacciones hidrófobas, sin considerar el papel crucial del agua en procesos como el plegamiento proteico. Un enfoque termodinámico, basado en el balance de energía libre y la influencia del agua en la entropía, resalta la importancia de las interacciones hidrófobas,

incluso en la unión entre virus y receptor.

En un experimento se observan las interacciones hidrófobas junto con los enlaces de hidrógeno, para entender cómo el coronavirus puede transmitirse entre especies. Al comparar las interacciones entre el RBD de la variante ómicron y ACE2 humana con las de ACE2 de diferentes animales (*figuras 5 y 6*), se revela que las transmisiones humano-animal pueden predecirse según las estructuras proteicas. Aunque las interacciones con ACE2 animal son menos favorables, en algunos casos, como en la civeta o el perro, la probabilidad de contagio es similar. Este análisis ayuda a comprender las bases moleculares de las zoonosis, especialmente en el caso de los murciélagos.

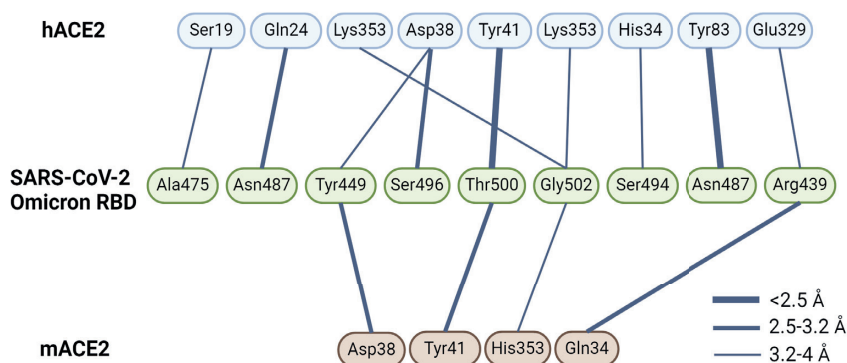


Figura 6

Enlaces de hidrógeno observados entre los receptores hACE2 (humano) y mACE2 (murino) y la región RBD de la variante ómicron del SARS-CoV-2. Calculado a partir de los PDB 7WRI y 7N0N con ChimeraX.

ACTIVIDAD 6. DISEÑO DE FÁRMACOS

Esta actividad avanzada explora el diseño de fármacos basado en las estructuras de proteínas y su interacción con ligandos. Se presenta el concepto de diana terapéutica y el papel de las proteínas no estructurales del virus, como la nsp14 del SARS-CoV-2, que son objetivos potenciales para tratamientos. Los estudiantes realizan varios pasos:

- **Contextualización:** Se analiza la importancia del *proofreading* de la nsp14 en la replicación del genoma viral.
- **Reconocimiento estructural:** Se estudian los dominios de la nsp14 y su función en la replicación viral.
- **Identificación de dianas terapéuticas:** Se investiga el sitio de unión y el centro activo de la nsp14, utilizando herramientas de modelado molecular.

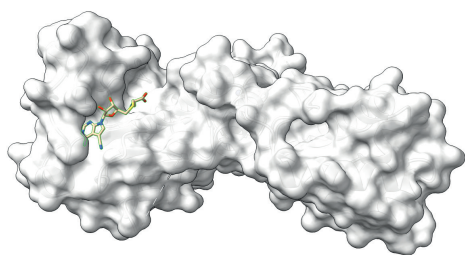


Figura 7

Unión del inhibidor SS148, análogo de S-adenosil-metionina, a la proteína viral nsp14. Trazado con ChimeraX a partir de PDB 8BWU.

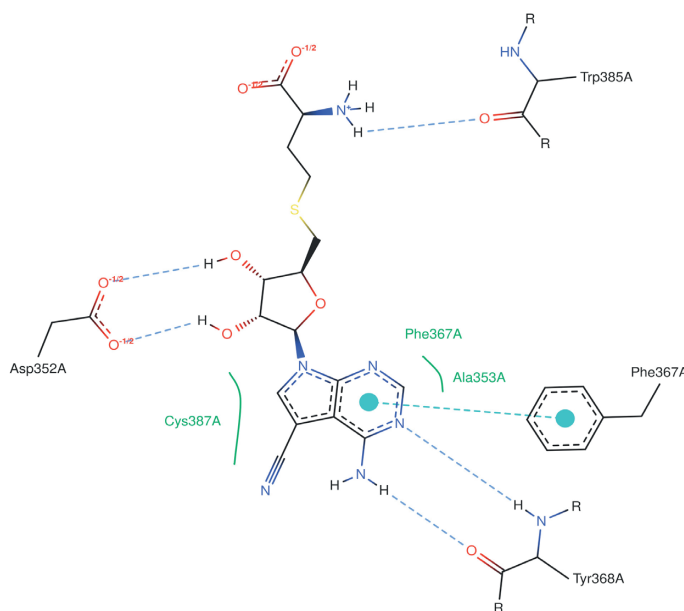
• **Introducción al docking:** Se introduce y practica el *docking* molecular con la nsp14 y se exploran posibles ligandos de la base de datos ZINC20. Este experimento proporciona a los estudiantes una visión del diseño de fármacos y su importancia en el ámbito profesional, así como una comprensión básica de cómo funcionan muchos fármacos en el mercado.

Desde la perspectiva de los estudiantes, se resalta la capacidad del *software* libre y fácil de usar para realizar experimentos virtuales y obtener resultados interpretables, lo que permite

probar hipótesis sobre la relación entre el número y la longitud de los enlaces de hidrógeno y la afinidad de las interacciones. Además, se pueden realizar comparaciones entre variantes virales y receptores de diferentes animales. Esta actividad ha fortalecido conceptos como mutación y su relación con las estructuras, mientras se aprende a obtener y analizar datos de fuentes confiables y accesibles públicamente. A través de este proceso de aprendizaje,

Figura 8

Mapa de las interacciones del inhibidor SS148 con la proteína nsp14, obtenido con la aplicación en línea ProteinsPlus. Se observan enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas y apilamiento aromático.





se ha descubierto la importancia de las interacciones hidrófobas en la estructura tridimensional de las proteínas y se han adquirido habilidades para estudiarlas. Las principales dificultades encontradas han sido de índole informática, especialmente con la instalación y el manejo del *software*. Sin embargo, al finalizar estos ejercicios, los estudiantes han logrado explicar y comprender de manera más técnica y profesional fenómenos tan importantes como la pandemia que ha impactado significativamente en nuestro mundo. ■

RECURSOS WEB

<https://3dproteinimaging.com/> - Aplicación en línea para la visualización y representación de modelos proteicos.

<https://www.cgl.ucsf.edu/chimerax/> - *Software* libre para la visualización y análisis de estructuras moleculares.

<https://insidecorona.net/> - Base de datos e información estructural sobre coronavirus.

<https://www.rcsb.org/> - *Protein Data Bank*.

<http://www.swissdock.ch/docking> - Aplicación en línea del *Swiss Institute for Bioinformatics* para realizar *docking* a partir de modelos en PDB y cualquier ligando o fármaco.

<https://proteins.plus/> - Aplicación en línea *ProteinsPlus* de la Universidad de Hamburgo.

<https://pdb101.rcsb.org/browse/coronavirus> - Sección educativa del *Protein Data Bank*, con recursos esenciales sobre coronavirus.

REFERENCIAS

• Liu K, Tan S, Niu S, Wang J, Wu L, Sun H, Zhang Y, Pan X, Qu X, Du P, Meng Y, Jia Y, Chen Q, Deng C,

Yan J, Wang H-W, Wang Q, Qi J & Gao GF (2021). 'Cross-species recognition of SARS-CoV-2 to bat ACE2', *Proc. Natl. Acad. Sci.* 118:1–9. doi: 10.1073/pnas.2020216118.

- Nigam A, Hurley MFD, Li F, Konkořlová E, Konkořlová K, Klíma M, Trylčová J, Pollice R, Selim S, Inaroǵlu C, Levin-Konigsberg R, Handjaya J, Schapira M, Chau I, Perveen S, Ng H-L, Umit Kaniskan H, Han Y, Singh S, Gorgulla C, Kundaje A, Jin J, Voelz VA and Weber J (2023). 'Drug discovery in low data regimes: leveraging a computational pipeline for the discovery of novel SARS-CoV-2 Nsp14-MTase inhibitors', *bioRxiv* 18:23. doi: 10.1101/2023.10.03.560722
- Tomasello G, Armenia I and Molla G (2020). 'The Protein Imager: a full-featured online molecular viewer interface with server-side HQ-rendering capabilities', *Bioinformatics* 36:2909–2911. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa009
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, Geng, Q, Auerbach A and Li F (2020). 'Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.', *Nature* 581:1–8. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y
- Singh I, Li F, Fink EA, Chau I, Li A, Rodríguez-Hernández A, Glenn I, Zapatero-Belinchón FJ, Rodríguez ML, Devkota K, Deng Z, White K, Wan X, Tolmachova NA, Moroz YS, Kaniskan HÜ, Ott M, García-Sastre A, Jin J, Fujimori DG, Irwin JJ, Vedadi M and Shoichet BK (2023). 'Structure-Based Discovery of Inhibitors of the SARS-CoV-2 Nsp14 N7-Methyltransferase', *J Med Chem.* 66:7785–803. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c02120.

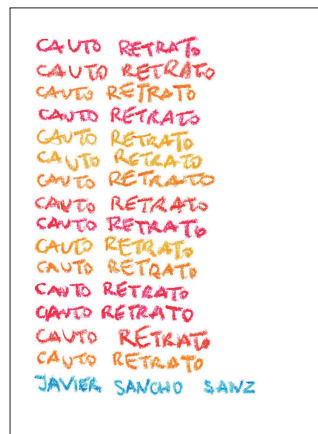
CAUTA CELEBRACIÓN DE LA MATERIA Y DE LA VIDA

El título de este libro de poemas, *Cauto retrato*, es ingenioso: se refiere, obviamente a *Autorretrato*, cuyo marco temporal el autor especificará en varios poemas – “Autorretrato de un artista senescente”, “Edad indefinida”, “Camino curvo” –, sin demasiada prisa por entrar en el “Misterio” definitivo. Pero la C inicial, y la separación entre Cauto y retrato, aportan mucho más que un sugerente juego de palabras. En mi lectura, esa C inicial se multiplica en cinco C's: cauce, cautela, crítica, celebración, y ciencia. A partir de ellas comentaré el libro y recomendaré su lectura.

El cauce formal por el que discurre este poemario es el soneto –veintisiete “recuerdos vestidos de soneto” –, que el autor maneja con soltura, gracia y naturalidad. La fluidez verbal es tanta que cada soneto parece más una diversión que una lucha, aunque en realidad el autor no se priva de exploraciones rítmicas particularmente interesantes – como las del poema “Arañas”, en que combina sonoridades de j y de ñ–, y, casi como un juego, consigue resultados brillantes y profundos.

La autocontemplación que todo autorretrato implica es en este libro cautelosa, al menos en dos aspectos. Cautela con respecto al narcisismo –del cual lo aleja un toque frecuente de humor y de ironía, un autodistanciamiento interrogativo, y una sabiduría vital enriquecida por los años–, y cautela con respecto a un posible desbordamiento de confianzas y emociones. Ello se consigue sin caer en frialdad, sin perder la fuerza del sentimiento ni la profundidad de la reflexión.

Ese autodistanciamiento conlleva un cierto tono crítico o irónico, que en algún caso se proyecta sobre los demás – como en “El hábil poema”: “Catedráticos tristes de Perroquímica...” – pero más a menudo sobre sí mismo, como en “Resumen” – “de mis versos me río y los retoco”, “con palabras acierto y me equivoco” –, “Rinocerontes” – “cansado de estudiar la pelusilla/ que te nace en el fondo del ombligo” – o “La edad indefinida” – “Creías que tenías la importante/.../tarea de marcar en el partido...” –. En algunos momentos, sin embargo, el autor toma una perspectiva más trascendente, más inquietante, en que aparece la sombra de la muerte, como en “Aseo nocturno” o “La chaqueta y los libros”, visión grave que contrasta con la ligereza del primer poema, “Misterio”, en que el autor manifiesta no tener prisa por el final porque “aún no han abierto el bar del cementerio”.



Cauto retrato

Javier Sancho Sanz

Olé libros
València (2023)
72 p.

El tono del libro es positivo, alegre, casi juguetón: una celebración de la vida y de la realidad. En “Rubies en el cielo” el autor usa una perspectiva muy curiosa para hablar del cielo nocturno: “Son Betelgeuse y Marte un espectáculo,/ una celebración de la materia,/ que descubrí sacando la basura”. Me ha parecido una forma muy original de expresar el contraste entre los aspectos tediosos, monótonos o poco agradables de la vida cotidiana y la majestad celeste, más aún, una manera de dar una amplitud de sorpresa y de descubrimiento a una acción que podría juzgarse como rutinaria, desagradable o maloliente. El espíritu de celebración se extiende por todo el libro, y se manifiesta, sobre todo, con referencia al amor – “Descanso de la entropía”, “Camino curvo”, “Chica de Teruel”, “Puerta estelar” – y a la presencia de los niños, un elemento poco frecuente en poesía escrita por hombres – “Escaleras de granito”, “Jardinero”, “Tú y tus fotos”.

La quinta C a que me refería es la de Ciencia. El autor es científico, catedrático de bioquímica en la Universidad de Zaragoza, investigador reconocido. Este es su segundo libro de poemas, tras *Alucinaciones*, en la misma colección. En el libro hay pocas referencias a la ciencia, algunas indirectas – el espléndido “Descanso de la entropía” o algunas menciones ocasionales a nucleones o a kT– y sólo dos directas: “El hábil poema”, sobre ciertos aspectos sórdidos de la burocracia científica, y “Laboratorio”, que representa una tarde de investigación, entre una acción rutinaria del investigador y sus frágiles sueños de gloria.

Las ilustraciones que acompañan los poemas y enriquecen el libro son obra de cuatro jóvenes – Itziar Cabo Laguna, Ritwik Maity, Martha Minjarez y Felipe Sancho Cervera– con cuatro estilos bien diferenciados, que contribuyen visualmente al atractivo de la obra.

Interesado yo mismo por ecuaciones y poemas, me complace haber descubierto la sutileza, el humor y la potencia de que es capaz Javier Sancho Sanz en su poesía. Sonetos como “Descanso de la entropía”, “Chica de Teruel”, “Rubies en el cielo” y “Aseo nocturno” me parecen antológicos: los dos primeros como sobrios y divertidos poemas de amor, los dos segundos como transformación de dos situaciones usualmente silenciadas como menores – la basura, el aseo– en ámbitos de interrogación sobre sí mismo y de admiración por la belleza cósmica.

David Jou

Institut d'Estudis Catalans

Creoptix WAVE – the bidding kinetics revolution

Andrea Zapater, PhD. Product Specialist. Paralab Bio

En la investigación de interacciones biomoleculares, la interferometría acoplada a rejillas (GCI) es una excelente alternativa a la resonancia de plasmón de superficie (SPR), el método biofísico más conocido actualmente.

La GCI ha superado varias limitaciones típicas de la SPR, como la sensibilidad para pequeñas moléculas y la capacidad de trabajar con grandes ratios ligando-analito, altas concentraciones de DMSO y muestras crudas. Además, la metodología *waveRAPID* de Creoptix WAVE (técnica CGI) logra hasta 10 veces más eficiencia al utilizar pulsos cortos de analito en una sola concentración, permitiendo la determinación de la cinética desde un único pocillo de la microplaca. Esto es posible gracias a un sistema de microfluídica que permite transiciones rápidas entre flujos de analito y tampón, logradas con chips de canales paralelos y válvulas integradas, proporcionando tiempos de transición ultrarrápidos de 150 ms y sin obstrucciones.

En este ensayo (Kartal Ö, 2021) se evaluó la robustez de esta nueva técnica para mejorar la calidad de los resultados y acortar los tiempos de ensayo. Se inmovilizó la proteína anhidrasa carbónica II (CAII) en la superficie del chip sensor 4PCH mediante el método de acoplamiento amínico y se activó la capa de hidrogel de policarboxilato de la superficie del chip con una solución de EDC/NHS. A continuación, se prepararon las muestras de CAII (0, 5, 10 y 25 µg/mL) en acetato de sodio (pH 5) y se inyectaron en la superficie con un flujo de 10 µL/min. Las densidades superficiales finales para cada canal de análisis fueron 600, 2000 y 14.000 pg/mm², respectivamente. Después de la inmovilización, la superficie del chip sensor se bloqueó con clorhidrato de etanolamina 1 M (pH 8,0). Se prepararon tres concentraciones (5,5, 17 y 50 µM) de furosemida (FUR) en el tampón de ensayo (solución salina tamponada con fosfato [PBS] con 3% DMSO). Se inyectaron 120 µL de muestras de FUR durante una duración total de 20 o 30 s a una velocidad de flujo de 80 µL/min, seguida de una disociación de 60 s con el tampón. Para el ensayo cinético tradicional, se realizaron diluciones seriadas 1:3 de FUR en tampón (50, 17, 5,5, 1,8, 0,6 y 0,2 µM). El experimento se llevó a cabo con un flujo de 80 µL/min. Se inyectaron 100 µL de muestra de FUR durante 45 s, seguidos de una disociación de 60 s con el tampón (Figura 1A). Tal y como demuestran los datos, el mayor rendimiento puede mejorar la calidad de los resultados y acortar considerable-

mente el tiempo y recursos invertidos.

En otro estudio (Jankovics, H, 2020) se comprobó la capacidad sin precedentes de la técnica GCI para detectar la interacción de analitos extremadamente pequeños iones Ni (II) (59 Da), con su ligando diana, una variante de flagelina FliC-NikRC diseñada para poseer propiedades de respuesta al Ni (II) en el rango submicromolar. Para ello, se inmovilizaron mediante fisisorción en chips PCP-LIP moléculas de flagelina FliC-NikRC sensible al Ni en el canal objetivo (*canal 1*), y de flagelina FliC insensible al Ni en el canal de referencia (*canal 2*). En primer lugar, se acondicionó la capa de policarboxilato del *WAVEchip* utilizando una solución de tetraborato sódico 0,1 M, decahidrato de sodio 0,1 M y NaCl 1 M (pH 9,0) y posteriormente se realizaron inyecciones secuenciales de tampón (HEPES 10 mM y NaCl 150 mM, pH 7,4). A continuación, se inyectaron simultáneamente una solución de FliC-NikRC 1 mg/ml disuelta en tampón en el canal 1, y una solución de FliC 1 mg/ml disuelta en tampón en el canal 2. Después de estabilizar la capa de proteína inmovilizada con flujos secuenciales de tampón, se inyectaron simultáneamente diluciones seriadas de NiSO₄ (desde 1 nM hasta 10 µM) en los canales 1 y 2. Además de los sitios de unión de baja afinidad caracterizados por una constante de disociación (K_d) micromolar, se observó que las moléculas tetraméricas FliC-NikRC poseen sitios de unión de alta afinidad con valores de K_d en el rango nanomolar (Figura 1B y C). Este estudio destaca la extraordinaria capacidad de la técnica GCI para detectar interacciones de analitos extremadamente pequeños, brindando datos en tiempo real incluso con señales inferiores a 1 pg/mm².

REFERENCIAS

- Kartal Ö, et al. *waveRAPID—A Robust Assay for High-Throughput Kinetic Screens with the Creoptix WAVEsystem*. SLAS DISCOVERY Adv. Sci. Drug Discov. 2021, 26, 995–1003.
- Jankovics, Hajnalka, et al. “Grating-coupled interferometry reveals binding kinetics and affinities of Ni ions to genetically engineered protein layers”. Scientific Reports 10.1 (2020): 22253.

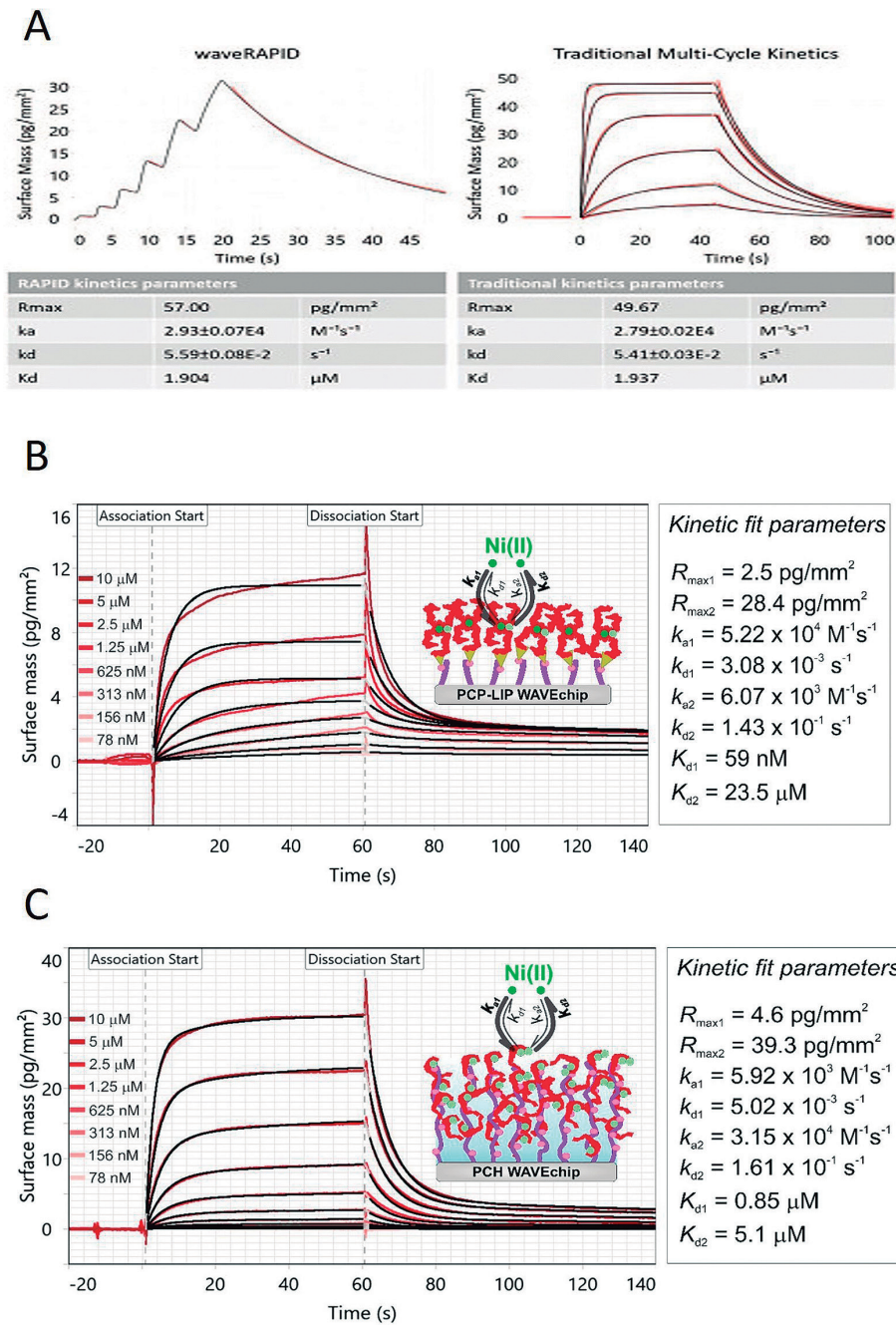


Figura 1.

A) Se midió la cinética de unión del compuesto de FUR (analito) a CAII (ligando) mediante la técnica waveRAPID (panel izquierdo) o con la cinética tradicional de ciclos múltiples (panel derecho). Los datos de respuesta (rojo) se ajustan con un modelo de unión uno a uno (líneas negras) utilizando el software WAVEcontrol. Las estimaciones de máxima verosimilitud (MLE) de los parámetros cinéticos con límites de confianza del 95% se muestran en las tablas correspondientes. B) Datos cinéticos medidos de la unión de Ni(II) obtenidos con una alta cobertura de FliC-NikRC en un WAVEchip PCP-LIP (curvas rojas) y C) en un WAVEchip PCH (curvas rojas). Las curvas de medición mostradas se ajustaron y representan datos corregidos de referencia Ch1-Ch2.

Los datos se ajustaron utilizando el modelo cinético de ligando heterogéneo (curvas negras). Los picos en las anotaciones de inicio de asociación e inicio de disociación se originaron por el efecto de intercambio en solución. El esquema del recuadro ilustra la unión del Ni a los tetrámeros FliC-NikRC inmovilizados en el recubrimiento lipofílico cuasi-planar del chip PCP-LIP. Mientras que los círculos sólidos de color verde oscuro representan iones Ni(II) unidos a los sitios de unión de alta afinidad (HA), los círculos de color verde claro representan iones Ni(II) unidos a los sitios de unión de baja afinidad (LA). Los datos cinéticos determinados a partir del ajuste del modelo se muestran en la tabla de la derecha. Aquí, los subíndices 1 y 2 corresponden a los sitios HA y LA, respectivamente, Rmax es el valor máximo de respuesta, ka y kd son las constantes de velocidad de asociación y disociación, así como Kd es la constante de disociación.

Los Premios Nobel de Fisiología o Medicina 2023 y las vacunas de mRNA

Miguel Pocoví Mieras

Académico numerario de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza (2004) y vicepresidente de la misma desde 2015

Este importantísimo reconocimiento lo otorgó la Academia: “por sus descubrimientos sobre modificaciones de bases de nucleósidos que permitieron el desarrollo de vacunas de mRNA eficaces contra la COVID-19”. Actualmente se han administrado más de 13 mil millones de dosis de vacunas de ácido ribonucleico (RNA) mensajero (mRNA) en todo el mundo, lo que ha permitido salvar la vida de millones de personas. Por otra parte, el desarrollo de la tecnología del mRNA, no solo permite desarrollar vacunas, sino también contribuir al avance sin precedentes de la lucha contra otras enfermedades.

Sin quitar ni un ápice del mérito que merecen los trabajos de Karikó y Weissman, no solo la modificación de los nucleósidos ha sido de suma importancia para utilizar el mRNA para usos terapéuticos, sino que también el aunar los conocimientos previos en el manejo del mRNA han sido fundamentales en el desarrollo de estas vacunas. A continuación vamos a dar unas pequeñas pinceladas sobre estos avances, así como algunos detalles del desarrollo de las vacunas de este material genético.

El mRNA es una copia temporal encargada de llevar la información que contiene el ácido desoxirribonucleico (DNA) del núcleo al citoplasma celular donde se encuentran los ribosomas, órganos encargados de elaborar proteínas. La ventaja del mRNA de cadena simple frente al DNA es que contiene la cantidad mínima de información genética necesaria para generar la proteína de interés, no interacciona ni produce recombinaciones con el DNA y no hay maquinaria celular para su duplicación intracelular (excepto algunas excepciones). Además, el RNA no puede integrarse en el genoma y por lo tanto no tiene potencial oncogénico. Así, queda patente que este material es meramente transitorio, aumentando su seguridad y eficacia en su uso terapéutico.

Hace años que se había propuesto introducir mRNA específicos en las células como posible terapia para determinados tipos de enfermedades. El problema con el que se encontraban los investigadores era, por una parte, su degradación por ribonucleasas (RNAsas), cuando se intentaban introducirlo en animales, y otra era que inmediatamente se producía una respuesta inmune para destruirlo.

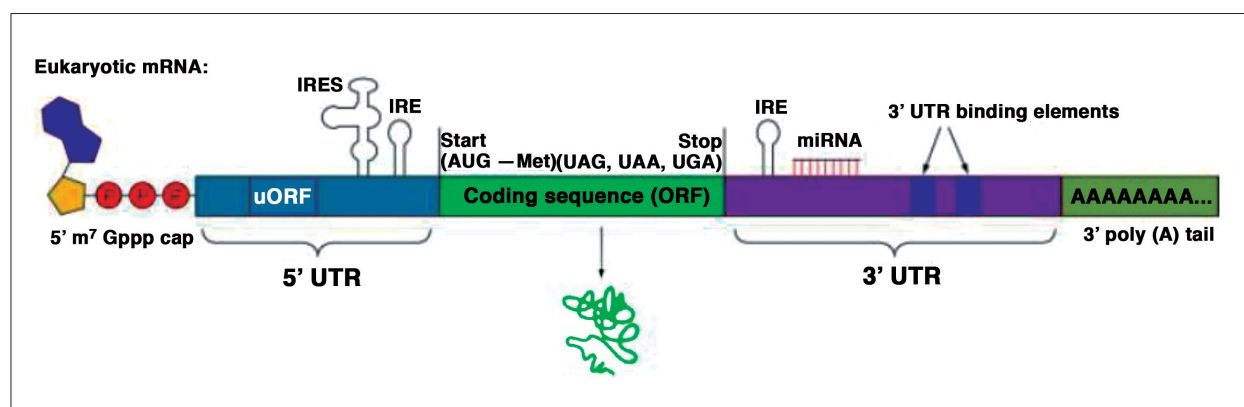


Figura 1

Esquema de elementos que debe contener el mRNA vacunal. Tomada de <https://microbenotes.com/types-of-rna/> (accedido 8-07-2023).



Katalin Karikó y Drew Weissman

En 2004, Katalin Karikó, Drew Weissman y sus colaboradores observaron que las células dendríticas (CD) toleraban el mRNA de mamíferos, mientras que se producían citoquinas inflamatorias tras la administración de mRNA procedente de bacterias. Además se dieron cuenta que el mRNA endógeno tenía la capacidad inmunomoduladora muy reducida cuando sus nucleósidos estaban modificados con pseudouridina, 1-metilpseudouridina o 5-metilcitidina. Estableciendo de esta forma que las modificaciones postraduccionales naturales de los nucleósidos del mRNA impiden la detección inmunitaria del mRNA endógeno, lo que permite a las células discriminarlo del patológico o invasor. Esto brindó nuevas oportunidades, mediante la incorporación de nucleósidos modificados, se podían producir transcritos de mRNA para usos terapéuticos, tales como las vacunas que evitaban las vías de degradación e inhibición del RNA invasor.

Además de la incorporación de nucleótidos modificados, se han validado otros enfoques para aumentar la capacidad de traducción y la estabilidad del mRNA exógenos, que comentaremos a continuación.

TECNOLOGÍAS PARA MEJORAR LOS ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL mRNA

Las herramientas y material necesario para la transcripción “in vitro” del mRNA se consigue a partir de

una plantilla de DNA lineal usando una RNA polimerasa del fago T7, del fago T3 o de Sp6 (*Figura 1*). Esta plantilla debe contener una caperuza (Cap) en el extremo 5', un marco de lectura abierto ORF (*Open Reading Frame*) que codifique la proteína antigénica de interés, dos regiones UTR (*UnTranslated Region*) que la flanquean y una cola de poli (A). Es decir, el mRNA debe estar diseñado para parecerse a las moléculas de mRNA maduras y totalmente procesadas, que se encuentran de forma natural en el citoplasma de las células eucariotas.

Caperuza, Cap. El mRNA debe contener una “caperuza” en su extremo 5' que es una molécula de 7-metilguanosina trifosfato. Esta molécula desempeña dos funciones fundamentales: 1) Ser reconocida por el factor eIF4E (*eukaryotic translation Initiation Factor 4E*), iniciador de la traducción; 2) proteger al mRNA de la degradación por las exonucleasas 5'-3'. El añadir esta caperuza al mRNA “in vitro” es complicado y lo que se suele hacer es una adición post-transcripcional. Otra posibilidad es utilizar un análogo de “capping” anti-reverso ARCA (*Anti-Reverse Cap Analog*), que permite asegurar la orientación correcta de la caperuza en el extremo 5', mejorar su unión a los ribosomas y aumentar la eficiencia de la traducción.

Regiones no traducidas, UTR. Son necesarias dos UTR que flanquean en 3' y 5' la región codificante o

marco abierto de lectura, ORF. Las UTR poseen gran importancia en la regulación de la expresión génica ya que hay proteínas adaptadoras que reconocen secuencias específicas, no codificantes que están involucradas en la regulación de la estabilidad y traducción de los genes.

Un marco de lectura abierto aguas arriba (*uORF*, *upstream Open Reading Frame*) es un ORF, dentro de la región 5' no traducida UTR. Los uORF regulan la expresión de genes eucariotas, modulando la tasa de inicio de la traducción de secuencias codificantes posteriores mediante el secuestro de ribosomas.

Región codificante, ORF. La región codificante, ORF, que contiene la información para la síntesis de la proteína, en este caso la espiga S del virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), que va a ser la inmunógena. Esta secuencia tiene que contener al principio el codón del aminoácido metionina (AUG) y finalizar con algunos de los tres posibles codones stop (UAG, UAA, UGA). El diseño de esta ORF tiene que tener en cuenta, aparte de los nucleósidos modificados que hemos comentado, el uso de codones por humanos y, debido a la degeneración del código genético, las especies de RNA de transferencia predominantes, porque varían significativamente entre especies.

Cola de Poli A. Una cola 3' poli(A) que debe contener entre 120 y 150 nucleótidos. Esta cola regula la estabilidad y traducción del mRNA de forma sinérgica con la caperuza al interactuar con la proteína denominada PABP (*Poly(A) Binding Protein*), que forma un complejo con factor eIF4E. Existen diversas formas de añadir esta cola poli(A), desde añadirla a la hebra molde, hasta añadirla de forma post-transcripcional mediante la poliadenilación con la enzima poli(A) polimerasa. La longitud de esta poli A cola es un factor determinante en la expresión de proteínas.

PURIFICACIÓN DE LOS mRNAs

El mRNA procedente de la transcripción "in vitro" contiene impurezas que incluyen nucleótidos, oligonucleótidos, fragmentos de transcripción cortos, y proteínas. Estos contaminantes deben eliminarse de la muestra mediante diferentes procesos de precipitación, cromatografía o extracción. Cuanto más puro sea el mRNA obtenido mayor será la eficiencia de la vacuna y menos efectos secundarios tendrán. El uso de la cromatografía líquida de alta eficacia, HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), para purificar los mRNA, o la cromatografía de afinidad con oligonucleótidos de Poli-T, son los métodos que mejores resultados están dando para su posterior uso clínico.

MÉTODOS DE TRANSPORTE DEL mRNA HASTA LAS DIANAS

Existen varias alternativas para hacer llegar este mRNA a la célula diana, unas son usando vectores virales y otras prescindiendo de los mismos para ganar en seguridad, reducción de costes y escalabilidad en su producción. Es decir, es administrarlo en su forma desnuda, encapsulada o asociada a adyuvantes. Sin embargo, el RNA desnudo tiene el problema, aparte de la dificultad de administración, de su degradación por las enzimas RNAsas.

Una forma muy efectiva de transporte y de alcanzar las dianas celulares es la encapsulación del mRNA en nanopartículas lipídicas, LNP (*Lipid NanoParticles*). Esta formulación ha sido la exitosa para la administración de las vacunas de mRNA, porque aparte de garantizar la estabilidad del mRNA, lo protege de la degradación por nucleasas. Estas LNP/mRNA son captadas de forma eficiente por las células y descargan el RNA en el citoplasma de la célula facilitando su llegada a los ribosomas para la síntesis proteica.

La formulación óptima de estas LNP de mRNA no es sencilla porque son las barreras claves que afectan la eficacia de la transferencia y deben escapar de degradación endosomal. Por ello se está haciendo un gran esfuerzo en investigación para modificar y optimizar la transición de la carga de mRNA del endosoma al citosol.

La elección de los amino-lípidos (catiónicos o ionizables) y lípidos auxiliares tiene un gran impacto en la disposición estructural y las propiedades funcionales de los mRNA formulados en LNP. Es necesario encontrar un equilibrio adecuado para obtener suficiente estabilidad de partículas en un contexto biológico, mientras que dentro de las células diana la carga de mRNA debe disociarse y los LNP deben promover la liberación endosómica de mRNA.

El mecanismo de la liberación endosómica del mRNA de las LNP dependerá de la mezcla de los lípidos catiónicos de estas nanopartículas y los fosfolípidos aniónicos de la membrana endosómica. La atracción entre estos lípidos promueve la fusión de la membrana y la desestabilización de la membrana, lo que a su vez mejora el escape de las moléculas de mRNA de los endosomas.

En resumen, las LNP deben contener cuatro componentes fundamentales: un lípido catiónico ionizable, que promueve el autoensamblaje en partículas del tamaño de un virus (~100 nm) y a la vez ayuda a la liberación endosómica del mRNA



al citoplasma; el polietilenglicol unido a lípidos que aumenta la vida media de las formulaciones; el colesterol como agente estabilizador y facilitador de garantizar, claves, a de la formación de nanocristales; y fosfolípidos naturales, que sostienen la estructura de la bicapa lipídica.

LOS mRNA EN VACUNOLOGÍA

Los dos Premios Nobel 2023 Katalin Karikó y Drew Weissman, como hemos comentado, fueron los que descubrieron que, haciendo una modificación de los nucleósidos el mRNA sintético pasara desapercibido para el sistema inmune. Otros dos científicos, Derrick Rossi y Ugur Sahin se fijaron, con todos los requisitos, eliminar la que hemos señalado, de la tecnología del mRNA modificado con vista a utilizarlo en terapia anticancerígena. Uno de ellos fundaría la empresa Moderna estadounidense, y el otro la alemana BioNTech, que se unió a Pfizer en el desarrollo de la vacuna contra COVID-19. Estas dos compañías BioNTech y Moderna al inicio de la pandemia de la COVID-19 tenían muy avanzada la tecnología y experiencia en vacunología con mRNA, gracias a ello se pudo ir de una forma más rápida en el desarrollo, ensayos clínicos de sus vacunas y aprobación por las agencias del medicamento consecuencia de:

- 1) Los conocimientos adquiridos previos en el desarrollo de vacunas para el SARS-CoV y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus*), se pudo omitir gran parte de la fase de descubrimiento.
- 2) Se pudo iniciar los ensayos de fase I y II a la vez.
- 3) Los ensayos de fase III se iniciaron tras el análisis de datos intermedios de los resultados de la fase II, y se mantuvo en paralelo los ensayos de la fase II y III.
- 4) Durante la fase III se inició la producción a gran escala de las vacunas en desarrollo, asumiendo las empresas el riesgo un fracaso o de la no aprobación por las agencias del medicamento.
- 5) Las dos agencias más importantes la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), llevaron a cabo una evaluación continua de las vacunas, durante el desarrollo y ensayos clínicos.

El gran avance, la efectividad y la rapidez en la disponibilidad de estas vacunas de mRNA ha sido consecuencia del desarrollo de la tecnología mRNA desarrollada previamente, y en especial a los trabajos de Karikó y Weissmann. Desafortunadamente, los escépticos han aprovechado esta impresionante hazaña de la biomedicina, así como su contribución en la resolución rápida del gravísimo problema de la pandemia de la Covid-19 para debilitar la confianza del público en estas vacunas. ■

RESIDUOS AROMÁTICOS DEL DOMINIO INTRÍNSECAMENTE DESORDENADO DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS CLAVES PARA DISEÑAR NUEVOS INHIBIDORES

Los factores de transcripción se encuentran entre las dianas terapéuticas más atractivas, por ejemplo, en oncología, pero se consideran en gran medida no abordables, en inglés *undruggable*. Esto es en gran parte debido a la naturaleza intrínsecamente desordenada de sus dominios de activación, que llevan a cabo su función sin adoptar una estructura tridimensional bien definida, lo que dificulta enormemente el proceso de descubrimiento y optimización de fármacos. En este trabajo, recientemente publicado en *Nature Structural & Molecular Biology*, el equipo liderado por Xavier Salvatella (IRB Barcelona) describe que los residuos de carácter aromático que se encuentran en el dominio de

activación del receptor de andrógenos, una diana terapéutica para el cáncer de próstata resistente a la castración, es clave para su actividad como factor de transcripción.



Estos residuos permiten, tras la activación por andrógenos como la testosterona, que el receptor viaje al núcleo y también que forme condensados transcripcionales, que son necesarios para que el receptor active la transcripción. Basados en este nuevo conocimiento sobre las

interacciones que estabilizan los condensados y sobre la estructura que el dominio intrínsecamente desordenado adopta en su interior, han optimizado la estructura de un inhibidor (EPI-001, un derivado del cual se encuentra en ensayos clínicos) identificado previamente mediante un cribado fenotípico. Los nuevos inhibidores tienen mayor afinidad por su diana, inhiben de forma específica su actividad y tienen un efecto anti tumorigénico en modelos de cáncer de próstata resistente a la castración *in cellulo* e *in vivo*. Estos resultados sugieren que es posible optimizar de forma racional e, incluso, diseñar fármacos dirigidos a dominios de activación de factores de transcripción oncogénicos. ■

Basu S, Martínez-Cristóbal P, Frigolé-Vivas M, Pesarrodona M, Lewis M, Szulc E, Bañuelos CA, Sánchez-Zarzalejo C, Bielskutė S, Zhu J, Pombo-García K, García-Cabau C, Zodi L, Dockx H, Smak J, Kaur H, Batlle C, Mateos B, Biesaga M, Escobedo A, Bardia L, Verdaguer X, Ruffoni A, Mawji NR, Wang J, Obst JK, Tam T, Brun-Heath I, Ventura S, Meierhofer D, García J, Robustelli P, Stracker TH, Sadar MD, Riera A, Hnisz D, Salvatella X. 2023. Rational optimization of a transcription factor activation domain inhibitor. *Nat Struct. Mol. Biol.*;30(12):1958-1969. doi:10.1038/s41594-023-01159-5.

LA INTERACCIÓN DE MAF CON EL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS FAVORECE LA METÁSTASIS

El cáncer de mama es la forma más común de cáncer entre las mujeres, con más de 2 millones de nuevos casos diagnosticados cada año. En los casos donde el tumor permanece localizado en la mama, las tasas de supervivencia son notablemente elevadas, rondando el 90%. Sin embargo, la diseminación de células cancerosas más allá del tejido mamario y la formación de metástasis en otros órganos agrava drásticamente el pronóstico y plantea importantes desafíos. Trabajos de investigación previos del equipo liderado por Roger Gomis en el IRB Barcelona, habían relacionado la proteína

MAF con un mayor riesgo de desarrollar metástasis, pero las razones de esta conexión permanecían sin esclari-



recer. Nuevos resultados publicados en la revista *Nature Cell Biology*, el equipo del IRB Barcelona ha descrito el mecanismo por el cual la proteína MAF incrementa el riesgo de metástasis en pacientes con cáncer de mama. La

amplificación y expresión de MAF provoca una reestructuración de la cromatina, y recluta el receptor de estrógeno permitiendo la activación de genes que específicamente favorecen la metástasis. Esta modificación de la cromatina se ejerce mediante el reclutamiento y función de la proteína KDM1A. Esta es una enzima desmetilante de histonas y la responsable de la reestructuración de la cromatina y la exposición de promotores y “enhancers”. Este estudio abre además la posibilidad de prevenir la metástasis bloqueando la actividad de KDM1A evitando la activación de los genes pro-metastásicos. ■

Llorente A, Blasco MT, Espuny I, Guiu M, Ballaré C, Blanco E, Caballé A, Bellmunt A, Salvador F, Morales A, Nuñez M, Loren G, Imbastari F, Fidalgo M, Figueras-Puig C, Gibler P, Graupera M, Monteiro F, Riera A, Holen I, Avgustinova A, Di Croce L, Gomis RR. MAF amplification licenses ER through epigenetic remodelling to drive breast cancer metastasis. 2023. *Nat Cell Biol.* 25(12):1833-1847. doi: 10.1038/s41556-023-01281-y.

LA Q-REDUCTASA MITOCONDRIAL ETFDH ES ESENCIAL PARA LA BIOENERGÉTICA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético consume glucosa como principal substrato energético. Sin embargo, en determinadas condiciones, como durante un ayuno prolongado o en ejercicio de baja intensidad, consume lípidos y aminoácidos ramificados como fuente de energía a través de la β -oxidación mitocondrial. El grupo liderado por Laura Formentini, CBMSO y la Universidad Autónoma de Madrid, en un artículo publicado en *Nature Metabolism* describe una nueva función de la flavoproteína transportadora de electrones (ETFDH) —ya conocida como cuello de botella de la β -oxidación— relacionada con la eficiencia energética de la célula muscular. Utilizando modelos KO de ETFDH especí-

ficos de músculo esquelético, demuestran que ETFDH es esencial para la eficiencia de la OXPHOS al participar en el reciclaje del coenzima Q y en su biosíntesis. La eliminación de ETFDH favorece la disminución e inactiva-



ción de la subunidad Cyt b dentro del complejo III, inhibiéndolo y generando una acumulación patológica de QH₂. Este fenómeno conduce a un estrés reductor, desencadenando finalmente alte-

raciones en el ciclo celular de los mioblastos y en la miogénesis. En este artículo también se describe como ETFDH forma un metabolón que integra la biosíntesis de coenzima Q con la OXPHOS, poniendo de manifiesto un nuevo mecanismo molecular a través del cual las mitocondrias del músculo esquelético se protegen de la producción de especies reactivas del oxígeno cuando metabolizan ácidos grasos y aminoácidos ramificados, aumentando la eficiencia bioenergética de la oxidación. La identificación de este metabolón en el músculo esquelético abre las puertas a una medicina mitocondrial más refinada y representa una novedosa diana terapéutica en la lucha contra patologías prevalentes. ■

Herrero Martín, J. C., Salegi Ansa, B., Álvarez-Rivera, G., Domínguez-Zorita, S., Rodríguez-Pombo, P., Pérez, B., Calvo, E., Paradela, A., Míguez, D. G., Cifuentes, A., Cuezva, J. M., & Formentini, L. (2024). An ETFDH-driven metabolon supports OXPHOS efficiency in skeletal muscle by regulating coenzyme Q homeostasis. *Nature Metabolism*, 1–17. doi.org/10.1038/s42255-023-00956-y

ACTIVANDO LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS PARA COMBATIR EL COVID-19 E INFLAMACIÓN ASOCIADA

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte por coronavirus (Covid-19). Esta es consecuencia del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), caracterizado por una respuesta inflamatoria inicial exacerbada, un trastorno metabólico y una cicatrización tisular en tejido pulmonar. La ausencia de terapias eficaces para el SDRA, especialmente en relación con el Covid-19, ha desencadenado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. En el estudio del equipo del Dr. Santiago Lamas del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa publicado en la revista *Redox Biology*, se destaca el papel

protector de la mejoría metabólica y de la función mitocondrial en la prevención del daño inducido por COVID-19. Esta mejora puede conseguirse con el uso de dos



fármacos, metformina y baicalina, que activan la vía de señalización de AMPK/ACC (en el caso de la metformina) y aumentan la oxidación de ácidos grasos (activando

CPT1A en el caso de la baicalina). Se estudiaron dos cohortes de pacientes tratados con metformina y se analizó el efecto de metformina y baicalina en modelos animales y celulares que mimetizan la inflamación y fibrosis en pulmón y riñón. La metformina se asoció con el beneficio en algunos parámetros clínicos y en los modelos citados ambos tratamientos redujeron significativamente la inflamación y la fibrosis pulmonar y renal. Estos resultados respaldan que el incremento de la oxidación de ácidos grasos y la mejora de la bioenergética mitocondrial son críticos para la prevención del daño pulmonar y renal inducido por Covid-19. ■

Miguel V, Rey-Serra C, Tituaña J, Sirera B, Alcalde-Estévez E, Herrero JI, Ranz I, Fernández L, Castillo C, Sevilla L, Nagai J, Reimer KC, Jansen J, Kramann R, Costa IG, Castro A, Sancho D, Rodríguez González-Moro JM, Lamas S. Enhanced fatty acid oxidation through metformin and baicalin as therapy for COVID-19 and associated inflammatory states in lung and kidney. *Redox Biol.* 2023; 68:102957. doi: 10.1016/j.redox.2023.102957.

EL ÁCIDO RETINOICO PROMUEVE LA RECONFIGURACIÓN DE LA CROMATINA DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO

La ruta de señalización del ácido retinoico, un metabolito producido a partir de la vitamina A, es esencial para el desarrollo embrionario y está implicada en la formación del patrón anteroposterior del sistema nervioso y del corazón, entre otros procesos. Se sabía que en modelos de ratón y pez cebra, el ácido retinoico podía reconfigurar la cromatina y activar elementos reguladores en cis (CRE). El equipo liderado por José María Santos Pereira del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), actualmente en la Universidad de Sevilla y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), ha descrito que esta ruta es capaz de modificar

la expresión de los genes mediante el establecimiento de contactos tridimensionales (3D) en el genoma.



Usando embriones de pez cebra como organismo modelo e integrando aproximaciones de RNA-seq, ATAC-seq, ChIP-seq y Hi-ChIP, han encontrado que esta ruta de señalización pone en marcha su

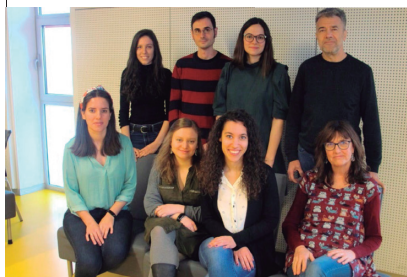
programa específico de expresión génica activando multitud factores de transcripción, entre los que se incluye el propio receptor de ácido retinoico y otros activados por este como HoxB1, Meis2 y Sox3, que cooperarían promoviendo el desarrollo y modelado del sistema nervioso central. Estos hallazgos abren la posibilidad de profundizar en la implicación de los factores de transcripción en este plegamiento y tienen gran relevancia para las enfermedades humanas, ya que las alteraciones de la estructura 3D del genoma pueden dar lugar a enfermedades neurodegenerativas, malformaciones hereditarias y cáncer.s. ■

Moreno-Oñate M*, Gallardo-Fuentes L*, Martínez-García PM, Naranjo S, Jiménez-Gancedo S, Tena JJ and Santos-Pereira JM. Rewiring of the epigenome and chromatin architecture by exogenously induced retinoic acid signaling during zebrafish embryonic development. *Nucleic Acids Res.* 2024. doi: 10.1093/nar/gkae065.

LA ASIMETRÍA NUCLEOSOMAL MODULA LA DIRECCIONALIDAD DE LA TRANSCRIPCIÓN

Los nucleosomas son las unidades estructurales básicas de la cromatina. Además de contribuir a la compactación del genoma, modulan el acceso de las proteínas reguladoras al DNA directamente o a través de la información codificada en las modificaciones epigenéticas de las histonas. Para desempeñar sus funciones, la mayor parte de los nucleosomas ocupa posiciones precisas respecto a la secuencia del DNA. El laboratorio dirigido por Francisco Antequera en el Instituto de Biología Funcional y Genómica (CSIC/Universidad de Salamanca) describió hace unos años que la distribución de nucleótidos en el DNA nucleosomal adopta una distribución específica que se denominó *nucleosomal signature*.

La propiedad más importante de esas *signatures* es que cuando se incorporan en moléculas de DNA sintéticas o naturales son capaces de posicionar nucleosomas con la misma periodicidad que la de



los nucleosomas endógenos en el genoma. Un estudio del mismo grupo publicado recientemente en la revista *Cell Reports* ha revelado que, a pesar de la estructura simétrica del octámero de histonas,

las mitades proximal y distal del DNA nucleosomal contribuyen de manera diferente a la estabilidad de los nucleosomas. En el caso del nucleosoma +1 (el primero con el que se encuentra la RNA polimerasa), esta asimetría facilita o previene la transcripción en función de la orientación del DNA nucleosomal. Estas propiedades están codificadas en la secuencia del DNA puesto que la incorporación de la secuencia de ese nucleosoma en los nucleosomas a lo largo del gen los hace asimétricamente sensibles a nucleasas y e invierte el balance entre la transcripción sentido y antisentido. Estos resultados revelan la existencia de un nivel de información en el DNA nucleosomal que modula la direccionalidad de la transcripción. ■

García A, Durán L, Sánchez M, González S, Santamaría R, Antequera F. 2024. Asymmetrical nucleosomal DNA signatures regulate transcriptional directionality. *Cell Reports* 43: 113605. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113605

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

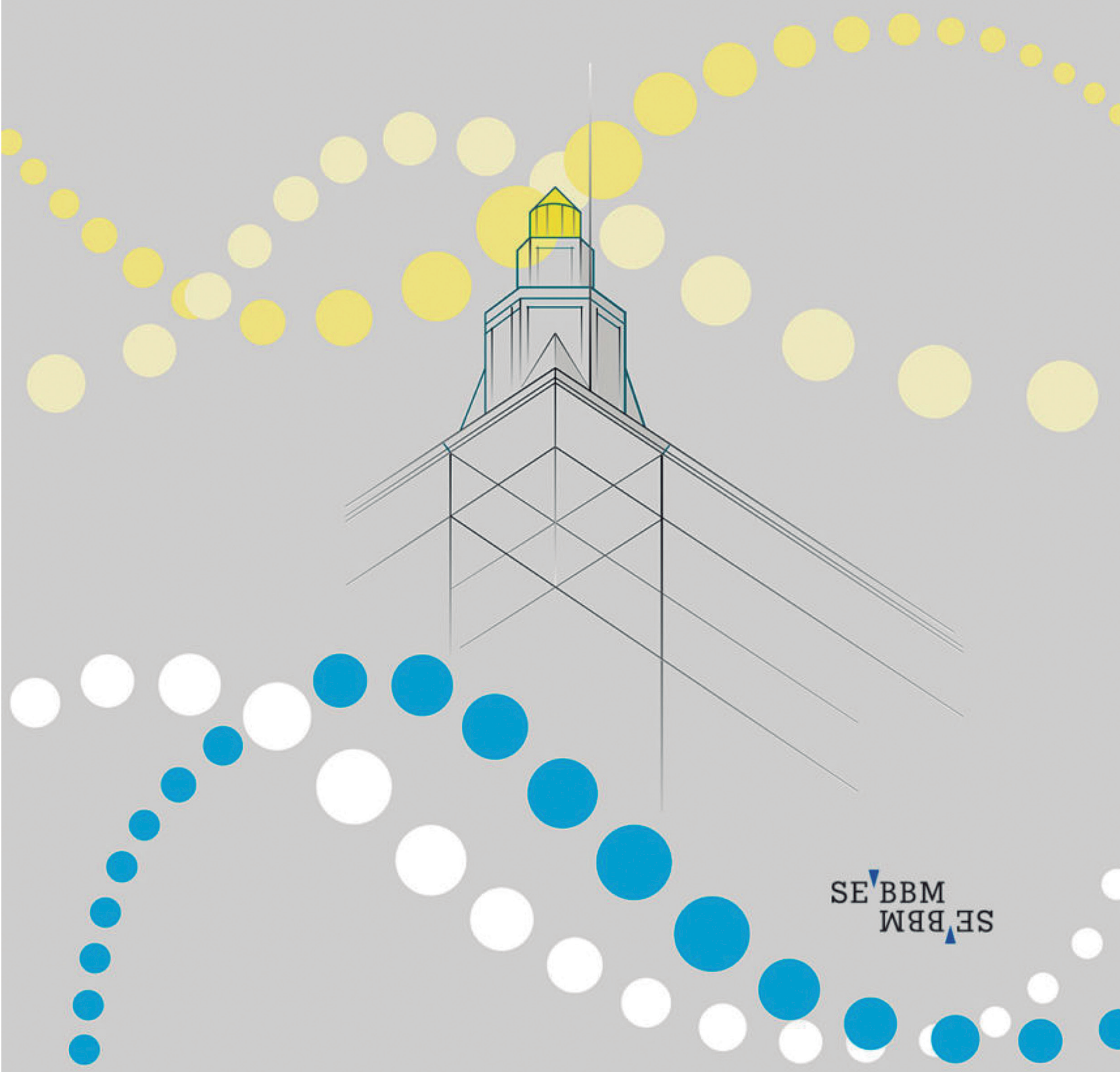


Porque son de los nuestros*

Más información sobre la figura de socio protector en: sebbm@sebbm.es o llamando al +34 681 916 770

* 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.





SEBBM
SEBBM

46° Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

A Coruña

3-6 Septiembre
2024

#46congresoSEBBM



La SEBBM y el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia

La SEBBM ha participado en la celebración del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia-2024. El grupo Mujer y Ciencia organizó el evento “Desafiando techos de cristal: mujeres en ciencia, emprendimiento y liderazgo” que tuvo lugar el 5 de febrero en el Instituto de Biomedicina de Sevilla. El evento transcurrió entorno a dos mesas redondas en las que participaron Guadalupe Sabio (CNIO, Madrid), María Mayán (CINBIO, Vigo) y Patricia González-Rodríguez (IBiS, Sevilla), como organizadoras y miembros del grupo de Mujer y Ciencia de la SEBBM, y las científicas y emprendedoras Clara Grima (Matemática y Divulgadora, US), Silvia Casasola (La rosa de los vientos, Periodista Onda Cero), Irene Díaz Moreno (Vicepresidenta SEBBM), Fina Lladós (Directora General de Amgen en España y Portugal) y Eleonor Viezzer (Física, US), entre otras. Al evento asistieron la Presidenta del CSIC, Eloísa del Pino; la Secretaria General de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Eva Ortega Paíno; la Viceconseje-



ra de Universidad, Investigación e Innovación de la Junta de Andalucía Lorena Garrido Serrano; el Secretario General de Investigación, Desarrollo e Innovación, Isaac Túnez Fiñana y el Vicerrector de Investigación de la Universidad de Sevilla, Julián Martínez Fernández. <https://www.youtube.com/watch?v=wwbR1AvJgZc>

La SEBBM colaboró con el Instituto de Química Física “Blas Cabrera” (IQF-CSIC) en la presentación del documental “¿Puedes darme tres nombres?” y la mesa redonda “Mujeres y ciencia: de dónde venimos y a dónde vamos” que tuvieron lugar el 12 de febrero en el IQF-CSIC en Madrid. La presentación del evento corrió a cargo de Juan Hermoso, profesor de investigación, director del IQF-CSIC y socio SEBBM. En la mesa redonda participó Isabel Varela Nieto, presidenta de la SEBBM.

<https://sebbm.es/noticias/celebracion-del-dia-internacional-de-la-mujer-y-la-nina-en-la-ciencia/>

La nueva Sección Junior en la SEBBM



El pasado mes de enero se nombraron los coordinadores de la nueva Sección Junior de la SEBBM. En las elecciones celebradas del 8 al 31 de enero de 2024, resultaron elegidos Marina Tapias Martín, coordinadora, y Cándido Ortiz Placín, vicecoordinador, ambos

de la Universidad de Extremadura. Los cargos tendrán una vigencia de dos años. La SEBBM ha creado e incorporado a sus estatutos la “Sección Junior” con el objetivo de cubrir las necesidades e intereses de los socios más jóvenes. Su creación ha quedado reflejada en los renovados estatutos de la Sociedad aprobados en la Asamblea general de socios que tuvo lugar durante el 45º Congreso de la SEBBM en Zaragoza. A esta nueva sección están invitados todos los socios que aún no hayan obtenido el título de Doctor, ya sean adheridos o estudiantes, o que lo hayan obtenido hace menos de dos años. Además, la SEBBM colaborará con diversas asociaciones de estudiantes para estar más en contacto con el entorno universitario.

Luis Serrano doctor "Honoris Causa" por la Universidad Miguel Hernández

El pasado 25 de enero el Dr. Luis Serrano Pubul, director del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona desde 2011 y socio SEBBM, fue investido doctor honoris causa por la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, Alicante. La *laudatio* corrió a cargo de Antonio Ferrer Montiel, director del Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDIiBE) de la UMH y presidente electo de la SEBBM, quien hizo un repaso a la trayectoria profesional del Dr. Serrano y sus principales logros científicos. Entre ellos, la obtención de múltiples proyectos *European Research Council* (ERC), más de veinte patentes, la fundación de diversas *spin-offs* biotecnológicas como *Diverdrugs* en 1999, *Cellzome*, *En-Vivo*, *TRISKEL*, *Pulmobiotics SL* y *Orikine Bio*, la dirección de 20 tesis doctorales y la publicación de más de 400 artículos científicos en revistas internacionales. Asimismo, ha sido director y fundador de la asociación de Institutos Europeos



de Excelencia EU-LIFE (<https://eu-life.eu/>) y presidente de la Asociación de Institutos Españoles de Excelencia, Severo Ochoa y María de Maeztu. (SOMMA; <https://www.somma.es/>).

El Dr. Luis Serrano, en su disertación, ha destacado la importancia del trabajo en equipo y el apoyo de su pareja, la también investigadora de excelencia Isabelle Vernos. Además, tanto el Vicerrector de Investigación y Transferencia de la UMH, Ángel Antonio Carbonell Barrachina, como el Rector de la UMH, Juan José Ruiz Martínez, han alabado la trayectoria del Dr. Luis Serrano y han reivindicado la importancia de la inversión en ciencia. Fuentes: IDiBE – UMH y CRG.

Premio IBUB-SEBBM



La SEBBM, junto con el Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), convoca el premio IBUB-SEBBM en reconocimiento a la trayectoria investigadora de los jóvenes investigadores/as socios/as de la SEBBM en el área de la Bioquímica y la Biología Molecular dotado con 2.500 €. Las solicitudes al premio podrán ser presentadas por los propios candidatos o ser propuestas por el Comité Organizador del 46º Congreso de la SEBBM – A Coruña 2024. El plazo para presentar las candidaturas finaliza el 15 de junio de 2024. El Comité Organizador del Congreso elegirá, entre todas las solicitudes recibidas, un máximo de cinco candidatos que serán propuestos a la Junta Directiva de la Sociedad. El candidato premiado dará una conferencia durante el 46º Congreso de la SEBBM – A Coruña 2024 que se anunciará como Conferencia IBUB-SEBBM. La entrega del premio tendrá lugar durante el acto de clausura del 46º Congreso de la SEBBM. Las bases del premio se pueden consultar en <https://sebbm.es/premios-sebbm/premio-ibub-joven-investigador/>

Premios a Jóvenes Investigadores Fundación BBVA-SEBBM



En 2024, con el patrocinio de la Fundación BBVA, la SEBBM convoca por segundo año consecutivo los premios a la Mejor Comunicación Joven, durante el 46º Congreso de la SEBBM, para cada uno de los dieciséis grupos científicos temáticos. Se concederá un premio de 1.500 € para cada uno de ellos (la dotación total de la convocatoria es de 24.000 €). Los premios están dirigidos a las/los socias/os adheridos de la SEBBM, tanto doctorandos como doctores recientes (dos años máximo), que se

inscriban en el congreso y presenten sus comunicaciones orales y/ o póster durante el mismo. Los aspirantes deben enviar la documentación, en formato digital, a través del formulario electrónico o bien por correo electrónico a sebbm@sebbm.es, indicando en el mensaje el listado de documentos que se adjuntan o enlazan.

Las bases del premio se pueden consultar en <https://sebbm.es/noticias/premios-a-jovenes-investigadores-fundacion-bbva-sebbm/>

Presentación del 46º Congreso de la SEBBM

María D. Mayán Santos

Presidenta del

46º Congreso de la SEBBM

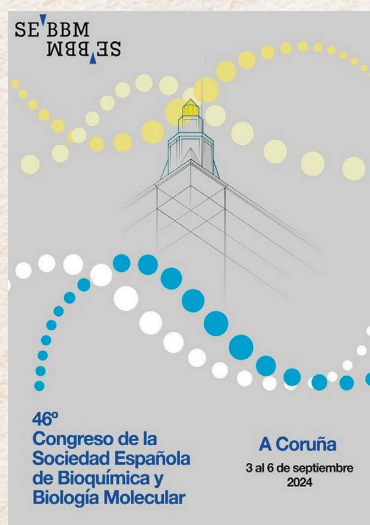
CINBIO, Universidad de Vigo

Apenas quedan seis meses para el 46º Congreso de la SEBBM, que se celebrará este año en A Coruña, en Palexco. Desde el comité científico, local y ejecutivo, estamos preparando un programa que sorprenderá a todos los socios y socias, y esperamos alcanzar las tan deseadas 1000 inscripciones.

Comenzaremos el lunes 2 de septiembre con dos eventos de divulgación científica. Inauguraremos la exposición “Severo Ochoa: un científico apasionado” en la DOMUS, de la mano de Inma Yruela y la colaboración de la Fundación Carmen y Severo Ochoa (FCySO) y la actividad “Bioquímica en la Ciudad”, enfocada en los misterios de la creatividad, el aprendizaje y el talento. Para ello, contaremos con la neurocientífica Mara Dierssen (CRG, Barcelona), y con Rosa Montero, escritora española que participará en la mesa de debate en el auditorio de la Fundación Abanca junto con otros talentos. Recomendando no perderse ninguno de estos dos eventos.

El martes 3 de septiembre comenzaremos con las actividades satélite que incluyen el curso de Iniciación a la Investigación en Bioquímica y Biología Molecular, organizado por Manuel Becerra (UDC, Coruña) y Manuel Collado (CSIC, CIMUS, Santiago de Compostela) y que tendrá lugar en el Paraninfo de la Universidad de Coruña por la mañana. También daremos la bienvenida a la sección SEBBM Junior, para dar visibilidad y permitir que los más jóvenes contribuyan directamente con sus ideas a hacer una SEBBM más inclusiva y activa. Por la tarde, tendremos el FORO de Desarrollo profesional organizado por Laura Soucek, María Monsalve y Antonio Ferrer, seguido de la sesión del grupo Mujer y Ciencia, que incluirá un encuentro con expertas y una mesa de discusión con grandes referentes femeninas.

La conferencia de inauguración ‘Alberto Sols’, patrocinada por FBBVA, será a cargo de Tak Mak, un destacado investigador reconocido por su contribución al descubrimiento de los primeros puntos de control del sistema inmunológico que revolucionaron la inmunoterapia contra el cáncer. Su trabajo ha sido fundamental en el desarrollo de anticuerpos utilizados en tratamientos actuales. Se comenta que en un encuentro en 1990, Tak Mak y James Allison discutieron sobre las posibilidades de manipular el sistema inmunológico para tratar el cáncer. Esta conversación allanó el camino para futuras investigaciones de ambos grupos que culminaron en el desarrollo de inmunoterapias revolucionarias, lo que posteriormente llevó a la concesión del Premio Nobel de Fisiología o Medicina a James Allison en 2018. Mak también ha destacado por su investigación



pionera en neurociencia, explorando los fundamentos moleculares de enfermedades neurológicas. Su trayectoria ejemplar lo ha posicionado como una figura influyente en la investigación biomédica a nivel mundial. Conoceremos más detalles sobre su investigación en cáncer y neurociencia durante el día 3 en A Coruña, seguido de un cóctel de bienvenida en Palexco.

El miércoles 4 de septiembre comenzaremos las sesiones paralelas de los simposios seleccionados por el comité científico y aprobados por la junta directiva. Este año, los temas serán diversos y cubrirán áreas de gran relevancia en la bioquímica. El programa de los simposios ya está disponible en la página

web habilitada para el 46º Congreso. <https://congresos.sebbm.es/coruna2024/>

Durante el Congreso, disfrutaremos, además, de una amplia gama de actividades que incluyen conferencias plenarias, reuniones de grupos científicos de la SEBBM, sesiones de pósters y la exposición comercial y charlas de empresas colaboradoras. Entre las actividades satélite habrá un espectáculo científico-artístico que estamos organizando en colaboración con la Fundación Barrié. Las sociedades bioquímicas de Argentina, Chile y México estarán representadas por sus respectivos ponentes, junto con la PABMB. Además, contamos con ayudas para profesoras universitarias del Norte de África e Iberoamérica.

Animamos a los y las congresistas a participar activamente y a disfrutar de todas las actividades que el Congreso ofrece, donde también habrá oportunidades para visitar los stands de empresas patrocinadoras y participar en los premios de la SEBBM, cuya entrega tendrá lugar durante la sesión de clausura del Congreso el viernes día 6.

Nos complace contar con la participación de prestigiosas entidades como la Fundación FERO, CRIS-Cancer, la AECC, la Fundación Pascual Maragall y la Fundación Princesa de Girona, entre otras destacadas organizaciones. Estas entidades compartirán sus planes de financiación y estrategias para fomentar el talento científico. Será una oportunidad única para interactuar directamente con ellos, resolver dudas y explorar posibles colaboraciones. Además, hemos preparado una zona especial en la entrada de Palexco para facilitar reuniones one-to-one y aprovechar al máximo el contacto durante el congreso.

Os recomiendo no perderse la cena de gala en un restaurante en el Monte de San Pedro con estrella Michelin. Accedemos en autobús para disfrutar de la deliciosa comida y las vistas espectaculares de la ciudad y el mar. Será una velada inolvidable en un entorno impresionante.

No te pierdas esta oportunidad de explorar los últimos avances en bioquímica y biología molecular en este entorno tan inspirador como es A Coruña. ¡Te esperamos!

Incubadores de CO₂ de PHCbi InCuSafe: rendimiento y calidad

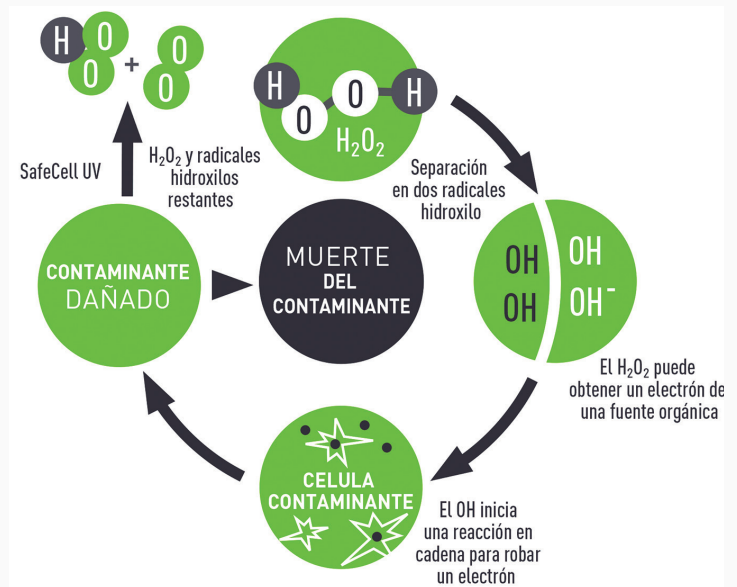
Los incubadores de CO₂ de PHCbi InCuSafe ofrecen un rendimiento con una calidad excelente, maximizan la eficiencia del cultivo celular, proporcionando resultados y reproducibilidad óptimos. Diseñados específicamente para el cultivo exitoso y consistente de líneas celulares. Los incubadores de CO₂ PHCbi ofrecen los más altos niveles de precisión, seguridad y facilidad de uso y, por tanto, satisfacen la necesidad de crear cultivos celulares fructíferos.

Los incubadores de CO₂ PHCbi InCuSafe incorporan una camisa de aire integrada para controlar los niveles de Dióxido de Carbono y Oxígeno con mayor precisión, promoviendo un entorno de cultivo celular más estable. También cuentan con el sistema patentado de calor directo PHCbi para controlar la temperatura de la cámara, respaldado por control por microprocesador y múltiples puntos de calentamiento.

Además incluyen otros beneficios como sensor dual de Infrarrojos (Dual IR) para una medida del CO₂ de alta precisión que no se ve afectada por la humedad, junto con una barra de control de humedad para eliminar la condensación.

Prevenir la contaminación es esencial para el éxito del cultivo celular. Nuestros incubadores InCuSafe cuentan con una serie de tecnologías anticontaminación de última generación. La cámara está fabricada en nuestro material llamado InCuSafe (acero inoxidable enriquecido con cobre), dispone de una lámpara UV (ultravioleta) SafeCell opcional, y un sistema de descontaminación mediante H₂O₂ (Peróxido de Hidrógeno) opcional. Además, cada incubador cuenta con un avanzado sistema de calefacción y flujo de aire, para una estabilidad óptima y una distribución uniforme de la temperatura, la humedad y el CO₂.

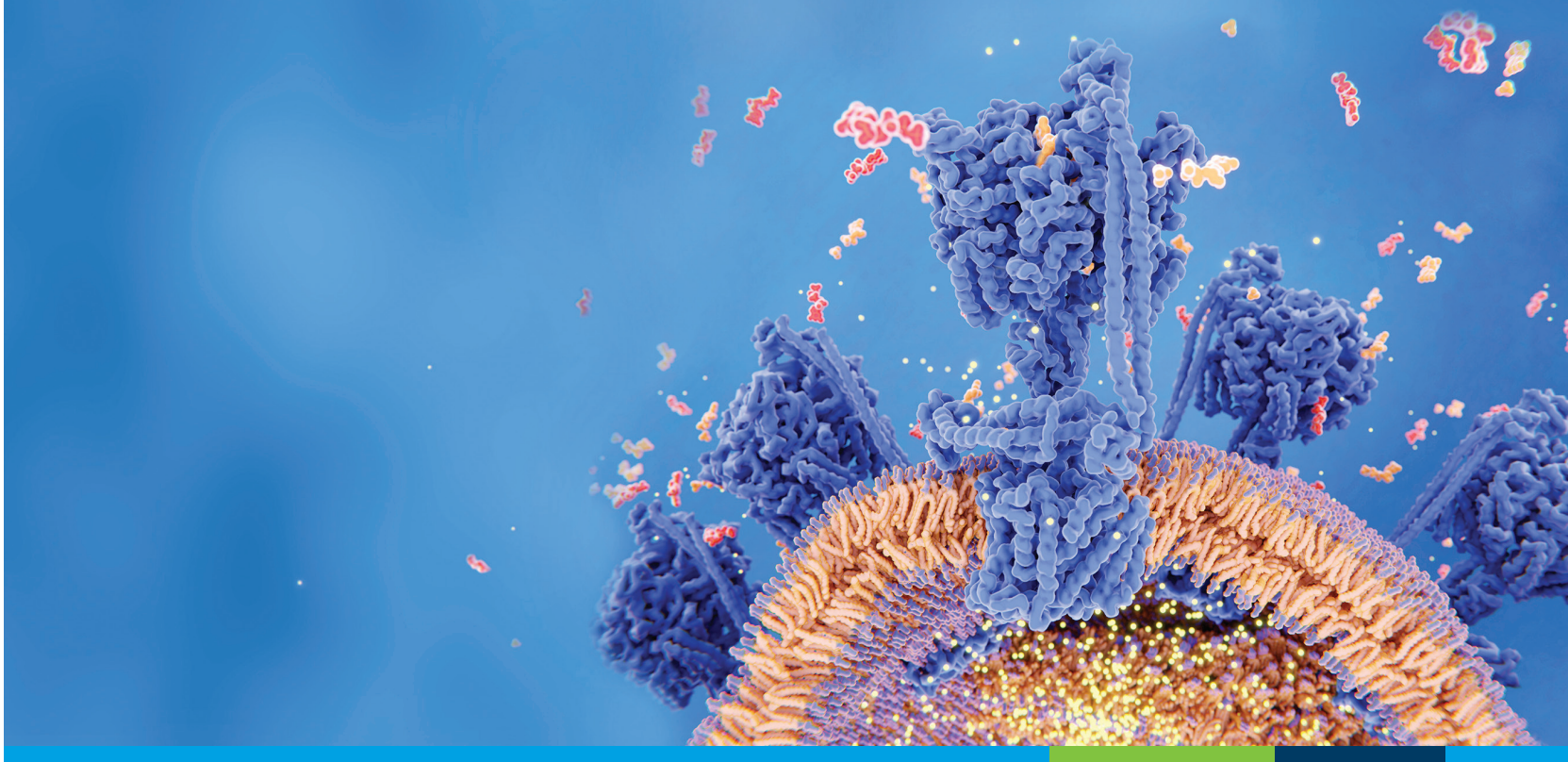
Además, PHCbi proporciona la solución de descontaminación más rápida del mercado con su tecnología de descontaminación con Peróxido de Hidrógeno (H₂O₂)



que inunda la cámara del incubador con vapor de Peróxido de Hidrógeno proporcionando una descontaminación completa y validada en menos de tres horas sin necesidad de retirar las piezas internas. La tecnología H₂O₂ proporciona una respuesta rápida entre lotes de producción, con el incubador fuera de funcionamiento durante mucho menos tiempo que sistemas similares de descontaminación por calor directo.

A pesar de este aumento del rendimiento, se mantienen de forma fiable los altos niveles de seguridad necesarios para cumplir los requisitos reglamentarios. El Peróxido de Hidrógeno a baja temperatura en cabinas de seguridad biológica es una alternativa muy utilizada a otros procedimientos de descontaminación, especialmente en la industria farmacéutica. El diseño exclusivo de los incubadores de CO₂ PHCbi InCuSafe garantiza que el uso del sistema de descontaminación no tendrá impacto en los equipos adyacentes ni en el medio ambiente.

Transforming Bioenergetic Measurements—Again



Agilent Seahorse XF Pro for pharma, biopharma, and beyond

The Agilent Seahorse XF Analyzer revolutionized the measurement of bioenergetics in live cells. Now, we've built upon that success with the Seahorse XF Pro. It features pharma-oriented workflow solutions with advanced experimental design and analysis tools, letting you optimize your workflow from start to finish.

Developed for pharma—and better for everyone—the Seahorse XF Pro platform lets you detect rapid, real-time changes in cellular bioenergetics. And it simplifies data interpretation for characterizing *in vitro* disease models, identifying novel drug targets, validating target effect on cellular function, measuring the antitumor potential of T cell therapies, and more.

Take a closer look at the Agilent Seahorse XF Pro.
www.agilent.com/chem/xfpro



For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

© Agilent Technologies, Inc. 2023



Agilent

Trusted Answers